

УДК 61:575: 616.1: 577.2.08:575.1/.2:616

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ РЕСТЕНОЗОВ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

А.М. Айткулова, П.В. Тарлыков, Е.В. Жолдыбаева

РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, г. Астана
akbotamaratovna3@gmail.com

В статье приведено современное представление о влиянии генетических факторов на развитие рестенозов в различных популяциях.

На фоне широкого применения стентов возникновение рестенозов после их имплантации стало серьезной клинической проблемой. Существует много различных факторов, влияющих на развитие рестенозов после стентирования – зависящие индивидуально от пациента; зависящие от имеющегося поражения коронарных артерий, зависящие от процедуры интракоронарного вмешательства, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, степени и обширности поражения и др. Также предикторами рестеноза в стенке являются длина поражения и минимальный диаметр просвета сосуда после имплантации. Однако эти предрасполагающие факторы не могут объяснить все случаи развития рестеноза после интракоронарных вмешательств. На сегодняшний день известно, что в патогенез рестенозирования вовлечены и генетические факторы. Основными кандидатами для генетического тестирования являются полиморфизмы генов системы гемостаза, ренин-ангиотензиновой, противовоспалительной и антиоксидантной систем. Так же относительно новым маркером развития рестеноза является ген рецептора витамина D. Исследования влияния полиморфизмов в других генах, кодирующих различные ферменты и рецепторы, активно ведутся во всем мире.

В настоящее время многими научными и медицинскими центрами во всем мире ведется разработка панели для генетического тестирования, которая позволит выявлять пациентов с высоким риском развития рестеноза. Назначение таких профилактических мер будет способствовать снижению частоты рестенозирования после коронарного стентирования.

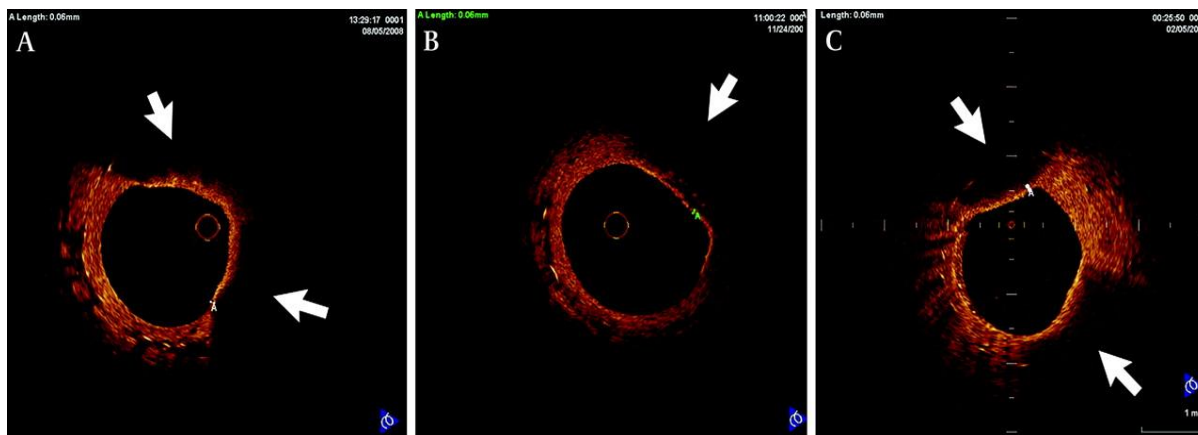
Ключевые слова: рестеноз, стент, стентирование, ИБС, воспаление, тромбоз, атеросклероз, генетическая предрасположенность, популяция, генетические маркеры.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость ИБС в Республике Казахстан в последнее время имеет тенденцию к неуклонному росту. В 2011 году в Казахстане было зарегистрировано 51 974 новых случая ИБС [1, 2]. Ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное недостаточностью кровоснабжения сердечной мышцы. Препятствием для нормального кровотока может быть тромбоз, закупорка, утолщение, сдавливание сосудов. Сужение просвета артерий происходит путем формирования атеросклеротических бляшек, липиды которых, переполняясь, разрывают фиброзную ткань [3]. Развитие современной медицины привело к возникновению новых, уникальных методов лечения ИБС – таких как ангиопластика и стентирование коронарных сосудов. Сегодня применение эндоваскулярных способов восстановления коронарного кровотока сохраняет жизнь и здоровье сотням тысяч людей во всем мире [4]. Коронарное стентирование – метод внутрисосудистого протезирования венечных артерий особой металлической конструкцией – стентом, при различных патологических изменениях структуры их стенки. На стадии диагностики выполняется коронарная ангиография, позволяющая определить характер, месторасположение и степень сужения коронарных сосудов. Через сосуд на бедре или руке в устье суженной коронарной артерии вводится специальный катетер, через который проводится тонкий металлический проводник под наблюдениями на мониторе. Проводник снабжен специальным баллончиком, размер которого подбирается в соответствии с особенностями суженного участка. На баллончике смонтирован в сжатом состоянии стент. Введенный баллончик на проводнике раздувается, стент расширяется и вдавливаются во внутреннюю стенку. Для полной уверенности в том, что стент расширился правильно, баллон раздувается несколько раз. Затем баллон сдувается и удаляется из артерии вместе с проводником и катетером. Стент остается и сохраняет просвет сосуда. В зависимости от размера пораженного сосуда могут использоваться один или несколько стентов [5].

Однако стентирование не обладает абсолютной эффективностью, и в 20-35% случаев после стентирования может возникнуть рестеноз. Рестеноз (*restenosis; pe- + стеноз*) – повторное сужение просвета

какого-либо органа после его расширения оперативным путем (в нашем случае коронарной артерии), то есть это осложнение стентирования, которое может возникать как в течение первых дней после процедуры, так и по истечению месяцев и даже лет.



А - шесть лет после имплантации металлического стента (BMS) в левую переднюю нисходящую коронарную артерию. Толщина фиброзного покрытия 60 мкм; В - восемь лет после имплантации BMS в огибающую артерию (стрелка); С - семь лет после имплантации BMS в правую коронарную артерию. Липидные бляшки показаны стрелками. (Позаимствовано из Heart 2010;96:1187-1190)

Рис. 1. Изображения стента с липидными бляшками, полученные с помощью оптической когерентной томографии.

На фоне широкого применения стентов проблема рестенозов после их имплантации стала серьезной клинической проблемой. Рестенозирование в стенте является главным ограничением эффективности данного метода, и даже применение стентов с лекарственным покрытием не решило проблему окончательно.

Существует много различных факторов, влияющих на развитие рестенозов после стентирования – зависящие индивидуально от пациента; зависящие от имеющегося поражения коронарных артерий; зависящие от процедуры интракоронарного вмешательства, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, степени и обширности поражения и др. Также предикторами рестеноза в стенте являются длина поражения и минимальный диаметр просвета сосуда после имплантации.

Однако эти предрасполагающие факторы не могут объяснить все случаи развития рестеноза после интракоронарных вмешательств. Поэтому в последнее время активно изучается предположение о генетических факторах развития рестеноза. Существуют данные, что генетические факторы объясняют высокий риск развития рестеноза независимо от клинических данных. Для каждого заболевания существует определенное количество генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов. Как правило, генами предрасположенности являются те гены, белковые продукты которых прямо или косвенно вовлечены в патогенез заболевания.

В данном обзоре приведены современные данные о генетических факторах, которые ассоциированы с риском развития рестеноза – роль полиморфизмов генов системы гемостаза, системы воспаления, ренин-ангиотензиновой системы и другие.

Биотерапия рестеноза

За последние годы достижения в сфере биологических методов лечения рестеноза это развитие нового направления - биотерапии. Биотерапия направлена на создание новейших фармацевтических препаратов для лечения рестеноза.

Сиролимус (рапамицин) - природный макроциклический лактон (антибиотик из группы макролидов) с потенциальными иммуносупрессивными свойствами. Препарат стал применяться для профилактики осложнений после трансплантации почек. Другие его аналоги, такие как эверолимус, АВТ-578, биолимус-А9, а также темсиролимус и прочие, в настоящее время проходят тестовый контроль на безопасность и наличие антирестенозных свойств. Механизм действия соединений данной группы связан исключительно с их ролью в качестве ингибиторов синтеза ДНК. Сиролимус, присоединяясь к иммунофиллину - FK6-связанному белку 12, - образует комплекс, участвующий в сверхрегуляции пролиферации человеческих ГМК при неоинтимальном росте. FKBP12/рапамициновый комплекс после

присоединения к специфическому белку – регулятору клеточного цикла (mTOR mammalia arge mTOR, «mammalian target of rapamycin») тормозит его активацию.

Молекулярные эффекты ингибирования mTOR рапамицином мало исследованы. Однако известно, что mTOR эффективно регулируют репликацию ДНК между фазами G₁ и клеточного цикла.

Цитостатический эффект сиролимуса обусловлен индукцией блокады клеточного цикла в поздней G₁-фазе [6].

T. Suzuki и соавторы (2001) отметили сиролимусзависимое торможение всех фаз клеточного цикла при поэтапном моделировании процесса рестеноза с одновременной редукцией локального воспалительного процесса и развитием реэндотелизации после установки рапамицинвыделяющего стента. Наряду с этим установлено рапамицинзависимое торможение миграции ГМК и промотирующее влияние на их контрактильную активность. Такой многокомпонентный механизм действия рапамицина сиролимусвыделяющих стентов позволил достаточно эффективно редуцировать толщину неоинтимальной ткани (при сравнении непокрытых и полимерных стентов) в клинических исследованиях.

Паклитаксел – дитерпеновое производное, экстрагированное из коры тисового дерева в 1971 г., которое обладает выраженной антипролиферативной активностью.

Повышенный интерес к паклитакселу (представителю семейства таксанов) возник благодаря его способности блокировать процесс микротубулообразования в клетке в обычных температурных условиях и при отсутствии гуанозин-5-трифосфата.

Паклитакселу также свойственны эффекты, не связанные с его влиянием на клеточный цикл. В условиях физиологической нормы молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины (активные регуляторы структуры цитоскелета), находятся в состоянии инактивации. Результатом вынужденного высвобождения этих молекул является интенсификация процессов латеральной подвижности и агрегации интегринов, которые в свою очередь промотируют адгезивные реакции. Связывание микротрубочек с паклитакселом повышало подвижность интегринов и активировало процесс адгезии. Связывание микротрубочек с паклитакселом повышало подвижность интегринов и активировало процесс адгезии. В ГМК эти эффекты способствовали заметному торможению клеточной пролиферации благодаря блокированию процесса миграции ГМК *in vitro* и *in vivo*.

При проведении элютинг-стентирования, с одной стороны, использование в качестве рестенозотормозящего соединения паклитаксела (без полимерной основы) в дозе 2-3 мг/мм² способствовало достижению субоптимального антирестенозического эффекта. С другой - применение поли(лактид-ко-ε-капролактоновых покрытий по сравнению с контролем (стандартный стент) оказалось существенно более эффективным для элютирующих эндопротезов в редукции внутривенного рестеноза [7].

Генетические маркеры рестеноза

В настоящее время известен ряд масштабных программ GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome), направленных на изучение генетики рестенозов.

Проект GENDER был основан профессором кардиологии из Голландии Jukema J.W. в 1998 г. в качестве масштабного исследования для оценки различных клинически значимых полиморфизмов генов, ассоциированных с рестенозом. Это многоцентровое исследование, объединяющее результаты клинических и ангиографических данных об исследованиях рестенозов, поддерживаемое различными институтами кардиологии Нидерландов. Центры, участвующие в проекте GENDER - это Медицинский центр Лейденского университета в г. Лейден, Академический медицинский центр в г. Амстердам, Университетская больница Маастрихта и Медицинский центр Университета Гронингена. Лаборатория Gaubius в г. Лейдене занимается сбором образцов крови от вышеперечисленных центров и там же выделяется ДНК. Сам ДНК-анализ выполняют в Больнице Университета Маастрихта и в лаборатории Лейденского университета.

Как известно, одним из основных причин возникновения рестенозов является воспаление, возникающее в ответ на механическое повреждение сосуда при стентировании. Воспаление способствует активации клеток иммунной системы (макрофаги, моноциты, Т-хелперы), которые начинают вырабатывать провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к возникновению патологических процессов в сосудах. Важную роль защиты при воспалительных процессах играют противовоспалительные цитокины, одним из которых является интерлейкин 10 (IL-10). IL-10 подавляет стимуляцию эндотелия модифицированными липопротеинами, высвобождает макрофагальные металлопротеиназы, а также стимулирует синтез тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами, который защищает эндотелий сосудов за счет ослабления действия ангиотензина II, активированного продуктами оксидативного стресса [8]. К тому же, IL-10 восстанавливает активность синтазы оксида азота, подавленной индукторами эндотелиальной дисфункции.

Семейство интерлейкинов обладает относительно высокой генетической вариабельностью. Один из них, IL-10, расположен в q31-32 сегменте 1-й хромосомы. Наиболее хорошо изучены полиморфизмы промоторной области гена, такие как G-1082A (rs1800896), C-819T (rs1800871) и C-592A (rs1800872).

Генотип -1082 AA гена IL-10 был связан со снижением уровня IL-10 и увеличением риска развития рестеноза. Частота распространения генотипа AA в азиатской популяции доходит до 93%, в то время как в европейской всего 21% [9].

В исследовании, охватившем 1083 человека, относящихся к азиатской популяции и включающем как пациентов со стентированием, так и контрольную группу здоровых людей, была выявлена клиническая значимость двух полиморфизмов гена IL-10. Наиболее интересными оказались частоты распределения генотипов с мутантным аллелем AA в положении -592 ($\chi^2=39.42$; $p=0.001$, OR=2.26; 95% CI=1.748-2.292), и для мутантного аллеля AA в положении -1082 ($\chi^2=9.45$; $p=0.0021$; odds ratio [OR]=1.472; 95% CI=1.15-1.884). Наличие этих генотипов значительно увеличивает риск возникновения острого коронарного синдрома в данной популяции [10]. Однако, исследование ассоциации между встречаемостью полиморфизмов C-592A и C-819T гена IL-10 и развитием рестеноза в стенке не обнаружило данной ассоциации в европейской популяции [11]. По литературным данным, в азиатской популяции превалирует частота носительства мутантного и гетерозиготного аллелей C-592A и C-819T гена IL-10 (до 59%), что может являться показателем увеличения риска развития рестеноза, поскольку у носителей мутантного аллеля снижается уровень IL-10 в сыворотке крови. Так, в исследовании полиморфизма C-592A гена IL-10 в китайской популяции не было выявлено ассоциации, однако при носительстве мутантного аллеля A заметно снижался уровень IL-10 в сыворотке крови, что, как известно, может повлиять на дальнейшее развитие рестеноза [12]. При исследовании полиморфизма C-819T гена IL-10 в корейской популяции носительство мутантного генотипа TT увеличивало риск возникновения ИБС ($p=0,037$) [13].

Еще одним из маркеров развития рестеноза является фактор некроза опухоли (TNF- α). Впервые он был описан как фактор, вызывающий некроз опухоли. Позже было установлено, что TNF- α обладает довольно широким спектром биологической активности и принимает участие во многих физиологических и патологических процессах, играет важную роль в контроле пролиферации и дифференциации клеток, апоптоза, метаболизма липидов, свертывания крови и устойчивости к действию инсулина. Наиболее обосновано мнение о ключевой роли TNF- α в развитии воспалительной реакции и иммунного ответа [14].

TNF- α взаимодействует с рецепторами TNFR1 и TNFR2, которые инициируют различные пути передачи сигнала. Эти сигнальные каскады могут приводить к целому ряду событий, которые включают в себя гибель клеток, их выживание, дифференцировку, пролиферацию или миграцию. Сосудистые эндотелиальные клетки реагируют на TNF провоспалительными механизмами, которые увеличивают адгезию лейкоцитов, или, например, трансэндотелиальную миграцию. Эти процессы имеют непосредственное отношение к инициированию и прогрессированию атеросклероза.

Ген фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) находится в регионе III класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) на хромосоме 6p21.3. Промоторная зона гена TNF α включает восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами, однако наиболее клинически значимыми считаются замены гуанидина на аденин (G/A) в положении G-308A (rs1800629) и G-238A (rs361525), которые влияют на экспрессию белка TNF- α . Эти полиморфизмы ассоциированы с процессом атерогенеза [15]. Наличие данных аллелей повышает транскрипционную активность, что отражается на более высоком уровне циркулирующего TNF- α .

TNF- α , являясь ключевым регулятором воспалительных реакций, может оказать решающее влияние на развитие рестеноза после стентирования. Одно из исследований показало, что носители варианта -308A имеют 1,43-кратный риск развития инфаркта миокарда. Тем не менее, многие исследователи не смогли подтвердить эту ассоциацию. Так, при исследовании азиатской популяции Хоу и соавторы провели исследование случай-контроль и сообщили о недостоверности ассоциации, несмотря на то, что полученные результаты были близки к области достоверности. Объяснение лежит в недостаточной статистической мощности, вызванной небольшим размером выборки, а также гетерогенностью выборки, о чем свидетельствует различная распространенность аллеля -308A в азиатской и европейской популяциях (15,70% против 8,20%) [16]. Известно, что частота заболеваемости также может варьировать в различных этнических группах. Аналогичные объяснения должны приводиться в интерпретации результатов других популяционных исследований.

Мета-анализ 24 работ, включающий в том числе азиатские популяции, проведенный Hai-Feng Zhang с соавторами, показывает, что аллель -308A гена TNF- α является фактором риска для развития ИБС у европейцев, но не является достаточно достоверной ассоциацией для других этнических групп [17].

В других исследованиях выявлена ассоциация гомозиготного аллеля AA полиморфного локуса G-308A гена TNF- α у мужчин азиатского происхождения с ССЗ. При исследовании европейских популяций показана сильная ассоциация аллелей AA и AG с ИБС [17]. Однако отсутствие единого дизайна исследований для выявления ассоциации рестеноза с полиморфизмом G-308A TNF- α приводит к противоречивым результатам.

При исследовании полиморфизма G-238A у европейцев (3104 человека) было выявлено, что он может быть использован в клинической практике как маркер риска развития рестеноза ($p=0,02$) при индивидуальном скрининге пациента до стентирования. К тому же, ингибирование TNF- α может быть использовано в качестве антирестенозной целевой стратегии [14].

Развитие рестеноза в стенке также может косвенно зависеть от полиморфизмов в генах системы гемостаза, ренин-ангиотензиновой системы и антиоксидантной системы [18].

Ангиотензиноген (AGT) является важным элементом ренин-ангиотензиновой системы, является потенциальным констриктором гладких мышц сосудов, митогеном и фактором, вызывающим гипертрофию. Гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток – общий отличительный признак различных патологических нарушений в сосудах, сопровождающих атеросклероз и рестеноз артерий.

Ген AGT расположен в локусе 1q42, в том же регионе, что и ген ренина. Среди обнаруженных к настоящему времени аллелей гена AGT в качестве генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего используются полиморфные аллели, кодирующие AGT с заменой Met - Thr в положении 235 (M235T). rs699 (C) аллель кодирует треонин, который связан с более высокими уровнями ангиотензина в плазме, который повышает кровяное давление и приводит к повышенному риску гипертензии [19].

При исследовании M235T полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух T аллелей приводило к существенному повышению уровня АТГ в плазме, что ведет к увеличению содержания ангиотензина II, чем многие авторы объясняют ассоциацию этого полиморфизма с артериальной гипертензией. При изучении полиморфизма M235T гена AGT у коренных жителей Европы отмечено повышение частоты мутантного аллеля T в сравнении с наблюдаемыми значениями в ряде африканских, азиатской и американской популяций. Некоторые американские популяции (Пима, Мексика, Каритяна) характеризуются снижением частоты аллеля T по сравнению с азиатской и европейской [20].

Sethi A. et al. был проведен мета-анализ, цель которого заключалась в изучении связи M235T полиморфизма гена АТГ с концентрацией ангиотензиногена в плазме крови, уровнем систолического и диастолического давления, АГ и риском развития ИМ и ИБС. В исследование были включены три крупные этнические группы: представители европеоидной, монголоидной и негроидной рас. У представителей европеоидной расы отмечалось повышение концентрации АТГ в плазме крови на 5% у МТ гетерозигот и на 11% у гомозигот по 235Т аллелю по сравнению с носителями ММ генотипа. M235T полиморфизм гена АТГ ассоциирован с риском развития АГ у европеоидов и коренных жителей Азии [21]. Однако во всех трех этнических группах данный полиморфизм не был ассоциирован с риском развития ИМ и ИБС.

Результаты представленных выше исследований зарубежных и отечественных авторов пока не позволяют ответить на вопрос, являются ли изученные полиморфизмы гена ангиотензиногена функционально значимыми или они служат маркерами для других функциональных вариантов, которые предстоит выявить. Тем не менее, можно утверждать, что ген АТГ и M235T полиморфизм этого гена оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в некоторых популяциях [22].

Рецептор витамина D (VDR) - это член подсемейства тиреоидных гормонов (Т3), являющийся ядерным транскрипционным фактором. Исследования показали, что витамин D и его активные метаболиты играют важную роль в иммунной, сердечно-сосудистой, репродуктивной системах, в углеводном обмене, росте волос, а также тормозят пролиферацию кератиноцитов кожи и активируют их дифференцировку, предотвращают развитие различных опухолей [23, 24]. Согласно клиническим исследованиям, имеется обратная связь между низким уровнем витамина D и активностью ренина плазмы, уровнем АД, атеросклерозом коронарных артерий и различными ССЗ, в частности АГ [23, 25, 26].

С учетом вышесказанного, было выделено несколько потенциальных механизмов действия, с помощью которых витамин D и его метаболиты оказывают протективные эффекты при различных ССЗ [27]. Они следующие: во-первых, противовоспалительный и антиатеросклеротический эффекты; во-вторых, предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации гладко-мышечных клеток; в-третьих, регуляция РААС.

В последнее время интенсивно изучается роль VDR [28]. Как и рецепторы других стероидных гормонов, рецепторы витамина D после связывания с лигандом активируются и, взаимодействуя в ядре со специфической последовательностью ДНК, контролируют транскрипцию соответствующих генов. VDR широко представлены в организме, причем не только в классических органах-мишенях, таких как кишечник, почки и кости, но и в мозге, сердце, эндотелии сосудов, гладко-мышечных клетках, поджелудочной, предстательной и парашитовидной железах, коже и других органах [29].

Однако широкое распространение VDR в тканях предполагает, что данная система, помимо кальциевого гомеостаза, имеет дополнительные физиологические функции.

Они следующие: во-первых, противовоспалительный и антиатеросклеротический эффекты; во-вторых, предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации гладко-мышечных клеток, в-третьих регуляция РААС.

Датскими исследователями во главе с доктором Peter Brondum-Jacobsen (Университетский госпиталь Копенгагена, Дания) была опубликована статья, указывающая на тесную связь низких уровней витамина D и повышенной частотой развития ИБС, ИМ и ранней смерти, выявленную в крупнейшем в своей области эпидемиологическом исследовании. Кроме того, авторы получили дальнейшее подтверждение своим результатам, проведя мета-анализ всех опубликованных работ по данной теме. Также проведены исследования ассоциации полиморфизма гена VDR с ИБС в азиатской популяции. Однако в данном исследовании выявлена ассоциация риска с низким уровнем витамина D в плазме, но ассоциации с

полиморфизмом не выявлено [30]. Так как при рестенозе имеет место воспалительная реакция, варианты гена VDR также могут вносить вклад в риск развития рестеноза.

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

Фибрин и продукты его деградации стимулируют пролиферацию ГМК и моноцитов, обеспечивая матрикс для роста клеток. Ферментом, непосредственно расщепляющим фибрин, является плазмин, который образуется из неактивного предшественника плазминогена. Тканевой активатор плазминогена, обеспечивающий лизис внутрисосудистых тромбов, синтезируется клетками эндотелия. Его функция подавляется ингибитором активатора плазминогена-1 (PAI-1), которому принадлежит ведущая роль в регуляции начальных стадий фибринолиза и «гиперкоагуляции». В гене PAI-1 описано 8 различных полиморфных участков. Вариабельность уровня ингибитора активатора плазминогена-1 привела к идентификации полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена, основанного на наличии (инсерция) или отсутствии (делеция) фрагмента, состоящего из 250 пар оснований.

Обнаруженный в 1993 году инсерционно-делеционный (4G/5G) диморфизм в позиции -675 гена PAI-1 вызвал большой интерес с точки зрения ассоциации полиморфных аллелей с развитием атеросклероза. Полученные результаты оказались противоречивы. В первом небольшом исследовании шведских авторов «случай - контроль» среди молодых мужчин, перенесших инфаркт миокарда, присутствие аллеля 4G было связано с повышенным риском развития его. В общеевропейском исследовании (ЕСТИМ) разные аллели были ассоциированы с различной активностью PAI-1 плазмы, но не с генетическим фактором риска развития инфаркта миокарда [31].

Важно отметить наличие строгих популяционных различий в частотном распределении генотипов и аллелей гена PAI-1. В популяциях были выявлены следующие тенденции: распространенность аллеля 5G зависела от расы. Наибольшая частота была у европеоидов 57,8%, а наименьшая частота у монголоидов - 38%. В российской популяции г. Санкт-Петербурга аллель 5G был также преобладающим и встречался в 58% случаев. Напротив, у японцев наиболее часто встречается аллель 4G. Таким образом, в исследованиях на азиатских популяциях выявлена ассоциация аллельного варианта 4G/5G, приводящая к повышению функциональной активности гена PAI-1 с риском развития тромбозов.

Ген, кодирующий фибриноген FGB (fibrinogen beta chain), кодирует аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена. Фибриноген занимает одно из главных мест в свертывающей системе крови. Из фибриногена образуется фибрин – основной компонент кровяного сгустка. Полиморфизм -455 G->A гена FGB связан с заменой нуклеотида гуанин (G) на аденин (A) в промоторном участке гена. Вариант А сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромбов. За счет этого носители варианта А имеют больший риск заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта [32]. Частота встречаемости аллеля AA составляет 22% для кавказской и 13% для японской популяции [33]. В исследованиях на азиатской популяции показана ассоциация полиморфизма -455 G->A гена FGB как независимый фактор риска развития ишемического инсульта [34].

Тромбоциты играют важную роль в процессе рестенозирования после чрезкожных коронарных вмешательств. Мутация гена протромбина (G20210A) - второй по частоте наследственный дефект факторов свертывания, ассоциированный с развитием венозных тромбозов. Эта мутация встречается у 9,0-18,0% лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей. Частота мутации в европейской популяции составляет 1-4%. Гомозиготный вариант мутации встречается крайне редко [35, 36]. Наиболее характерное клиническое проявление носительства G20210A - рецидивирующие венозные тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбозы церебральных вен. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена. Гетерозиготными носителями гена являются 2-3% представителей европейской расы [37, 38]. Гетерозиготное носительство мутации в гене протромбина повышает риск тромбообразования примерно в 3 раза, однако в возрасте более 60 лет риск тромбообразования, связанный с наличием этой мутации, может возрастать в 19 раз [39]. Эпизоды повторного тромбоза наблюдаются у половины носителей мутации протромбина. Заболевание развивается обычно в возрасте до 45 лет. Риск тромбозов у носителей мутации протромбина значительно повышается при наличии внешних факторов риска, при сочетании носительства с лейденской мутацией.

Фактор V свертывания крови (коагуляционный фактор) - это высокомолекулярный белок, отвечающий за образование фибрина - конечного продукта реакции свертывания крови. Особенностью системы свертывания крови является гармоничное сочетание комплекса реакций, позволяющего организму эффективно справиться с кровотечением и не допустить тромбообразования сосудов там, где кровотечения нет [40]. Важным моментом антикоагуляционного каскада является ограничение тромбообразования специализированным ферментом - активированным протеином C (АПС). В нормальном состоянии протеин

С инактивирует фактор V, защищая организм от чрезмерной коагуляционной активности факторов свертывания [41].

Ген фактора V локализован на длинном плече первой хромосомы. Наиболее распространенной мутацией гена фактора V является миссенс-мутация, ассоциированная с венозными тромбозами. Эта мутация была открыта в 1994 году R. Bertina et al. и известна как *лейденская мутация*. Данный генетический дефект является самой частой причиной наследственной тромбофилии у жителей европейских стран и обусловлен заменой гуанина на аденин в позиции 1691 в 10 экзоне гена фактора V, что приводит к замене аргинина на глутамин в 506 позиции белка [42]. Лейденская мутация придает устойчивость активной форме фактора V к расщепляющему действию протеина C, что приводит к гиперкоагуляции. Соответственно, риск образования тромбов повышается. Таким образом, мутация оказывает двойное воздействие на регуляцию гемостаза [43].

Лейденская мутация отмечается у 3-5% белого населения, но существуют значительные региональные различия. Так, в Италии мутация встречается редко, а в Греции частота носительства достигает 15%, в Швеции - 11%, у французов - 10%, британцев - 9%, немцев - 9%, голландцев - 5%. Мутация практически не встречается у африканцев, индейцев, китайцев, японцев, в некоторых районах Гренландии [44]. Гетерозиготное носительство мутации ассоциировано с 2-7-кратным повышением риска тромбозов, гомозиготное носительство – с 40-80-кратным. Как правило, первый эпизод тромбоза у носителей фактора Лейден развивается в возрасте до 45 лет и связан с тромбозом вен нижних конечностей, реже наблюдаются тромбозы атипичной локализации. У трети больных тромбозы развиваются спонтанно, без видимых провоцирующих факторов. Рецидивы тромбоза наблюдаются у 70% пациентов [45]. Риск тромбозов у носителей лейденской мутации значительно возрастает при наличии у них других факторов тромбообразования, таких как беременность, прием оральных контрацептивов, травма, хирургические вмешательства [46, 47]. Пациенты, гомозиготные по фактору V Лейденских мутаций, находятся в еще более высоком риске. В исследовании Лейден тромбофилии риск для венозного тромбоза среди пациентов гомозиготных по фактору V Лейденских мутаций были увеличены 80-кратно [48]. Кроме того, у гомозиготных пациентов рецидивы первичного тромбоза проявлялись в молодом возрасте (средний возраст 31 год), чем те, кто был гетерозиготным (средний возраст 44 года) или не имел (средний возраст 46 лет) мутаций [49].

В настоящее время наиболее хорошо изучена роль гипергомоцистеинемии как фактор риска тромбозов. Причиной гипергомоцистеинемии является мутация в гене MTHFR (метилентетрагидрофолат редуктазы), кодирующий метаболизм фолиевой кислоты, нарушение которого способствует повышению концентрации гомоцистеина в крови, что в свою очередь активирует механизмы образования атеросклеротической бляшки и развития рестеноза. Риск атеротромбоза обусловлен генотипом TT и CT. В целом по населению земного шара, мутация 677T гена MTHFR распространена достаточно широко у представителей европейской (кавказской) расы. На азиатском континенте мутантный аллель распределился следующим образом: частотой от 2% у индонезийцев, 38% у китайцев, японцев [50]. Многочисленные фактически данные о связи гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и рестенозами, несмотря на противоречивость различных суждений и мнений многих зарубежных ученых, позволяют рассматривать ген метилентетрагидрофолат редуктазы как кандидатный, а мутацию C677T в этом гене как один из независимых и важных факторов риска различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Крупномасштабное исследование, проведенное на европейской популяции в рамках программы GENDER, охватывает практически все вышеописанные гены-кандидаты (таблица 1).

Таблица 1. Гены-кандидаты и исследования, в которых выявлена ассоциация с рестенозом

Гены-кандидаты		Характеристики и результаты исследований, основанные на литературных данных				
Гены	Дислокация	Размер выборки	% случаев	Наблюдение в течение (мес.)	Основные SNP	(95%, CI)
adrenergic beta-2-receptor (ADRB2)	5q31-q32	3104	9.8	9	rs1042713	HR1.33(1.06-1.68)
advanced glycosylation end product-specific receptor (AGER)	6p21.3	267	UK	6-9	rs1800624	
advanced glycosylation end product-specific receptor (AGER)	6p21.3	297	25.9	6	rs2070600	NS
angiotensin II receptor, type 1 (AGTR1)	3q24	272	29.8	6	rs5186	NS
angiotensin II receptor,	3q24	3104	9.8	9	rs5182	OR 1.85

type 1 (AGTR1)						(1.28-2.66)
Butyrylcholinesterase (BChE)	3q26.1-q26.2	461	23.2	6	rs1803274	OR 5.5 (1.6-21.4)
chemokine (C-C motif) ligand 11 (CCL11)	17q21.1-q21.2	3104	9.8	9	rs4795895	HR 0.73 (0.58-0.93)
CD14	5q31.1	129	24	6	rs2569190	RR 3.8 (1.2-11.6)
cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1) (CDKN1B)	12p13.1-p12	433	11.3	12	rs34330	NS
cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (p27, Kip1) (CDKN1B)	12p13.1-p12	2309	8.8	9	rs36448499	HR 0.61(0.40-0.93)
collagen, type III, alpha 1 (Col3A1)	2q31	527	9.1	6	rs1800255	OR 4.2 (1.4-11.2)
colony stimulating factor 2 (CSF2)	5q31.1	3104	9.8	9	rs25882	HR 0.76 (0.61-0.94)
chemokine (C-X3-C motif) receptor 1 (CX3CR1)	3p21.3	365	25.5	6	rs3732379	OR 2.4 (1.3-4.2)
cytochrome b-245, alpha polypeptide (CYBA)	16q24	730	35.8	6	rs4673	OR 0.5 (0.3-0.8)
cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 (CYP2C19)	10q24	928	19.1	12	rs12248560	
fibrinogen beta chain (FGB)	4q28	527	9.1	6	rs1800790	OR 2.7 (1.2-6.2)
fibrinogen beta chain (FGB)	4q28	2257	8.8	9	rs1044291	NS
coagulation factor V (F5)	1q23	3104	9.8	9	rs6025	HR 0.40 (0.19-0.85)
glutathione peroxidase 1 (GPX1)	3p21.3	461	23.2	6	rs1050450	OR 2.1 (1.2-3.8)
interleukin 10 (IL10)	1q31-q32	1850	17.6	12	rs3024498	HR 0.39 (0.16-0.94)
interleukin 10 (IL10)	1q31-q32	3104	9.8	9	rs 6703630	NS
interleukin 10 (IL10)	1q31-q32	183	46.4	12	rs 3024498	HR 2.0 (1.4-2.8)
interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN)	2q14.2	1207	21.2	12	rs419598	HR 5.24 (1.63-16.81)
integrin, beta 2 (ITGB2)	21q22.3	3104	9.8	12	rs235326	OR 0.71 (0.55-0.92)
lipoprotein lipase (LPL)	8p22	527	9.1	9	rs328	OR 0.62 (0.44-0.86)
matrix metalloproteinase 12 (MMP12)	11q22.3	461	23.2	6	rs12808148	OR 3.9 (1.0-12.4)
matrix metalloproteinase 12 (MMP12)	11q22.3	260	36.9	6	rs17099726	
matrix metalloproteinase 12 (MMP12)	11q22.3	800	18.9	6	rs2276109	
matrix metalloproteinase 9 (MMP9)	20q11.2-q13.1	205	29.3	6	rs2664538	OR 2.0 (1.0-3.9)
methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) (MTHFR)	1p36.3	901	10.2	6	rs1801133	OR 3.58 (1.51-8.46)
nitric oxide synthase 3 (NOS3)	7q36	1556	20.8	6	rs2070744	OR 2.06 (1.08-3.94)
purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12	3q24-q25	2062	8.4	9	rs1799983	HR 1.6 (1.2-2.0)

(P2RY12)						
serpin peptidase inhibitor, clade E, member 1 (SERPINE1)	7q21.3-q22	1850	20.3	12	rs1799899	NS
K(lysine) acetyltransferase 2B (KAT2B, PCAF)	3p24	3104	9.8	9	rs2948080	HR 0.80 (0.67-0.97)
peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)	3p25	565	9.8	6	rs6776870	
peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)	6q25	935	28.7	12	rs2929404	NS
c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase (ROS1)	6q22	461	18.3	6	rs529038	HR 1.8 (1.-2.8)
thrombomodulin (THBD)	20p11.2	730	23.2	6	rs1042579	OR 2.1 (1.3-3.53)
thrombospondin 4 (THBS4)	5q13	628	35.8	6-10	rs1866389	OR 2.67 (1.04-6.80)
thrombopoietin (THPO)	3q27	527		6	rs6141	OR 2.4 (1.1-5.3)
tumor protein p53 (TP53)	17p13.1	132	0	UK	rs1042522	NS
uncoupling protein 3 (UCP3)	11q13.4	433	9.1	6	rs1800849	OR 5.2 (1.9-13.0)
vitamin D receptor (VDR)	12q13.11	3104	9.8	9	rs11568820	HR 0.72 (0.57-0.93)
tumor necrosis factor alpha (TNFalpha)	6p21.3	1850	17.6	12	rs1800629	NS
tumor necrosis factor alpha (TNFalpha)	6p21.3	3104	9.8	9	rs361525	HR 0.60 (0.37-0.98)
Примечание - Позаимствовано из PLoS ONE. – 2012. – № 8. – P. 1-8.						

В итоге было выявлено, что только 6 генов - AGTR1, FGB, GPX1, MMP12, KAT2B и VDR являются предикторами развития рестеноза в европейской популяции [26].

Таблица 2. Значимые СНП 6 генетических маркеров, ассоциированные с рестенозом

Гены	СНП	Хромосома	Пар оснований	функциональность	Аллель	Случай	Контроль	OR	P(оценка достоверности)
AGTR1	Rs5182	3	149942085	Exon,synonymous	T/C	0.43	0.50	0.75	0.0040
FGB	Rs1044291	4	155712802	3'UTR	T/C	0.38	0.30	1.4	0.0028
GPX1	Rs8179164	3	49372288	Promoter	A/T	0.02	0.04	0.42	0.0077
MMP12	Rs12808148	11	102238373	downstream	C/T	0.16	0.09	1.82	0.00021
	Rs17099726	11	102257062	Promoter	G/T	0.03	0.06	0.54	0.032
KAT2B	Rs6776870	3	20126544	Intron	G/C	0.14	0.21	0.62	0.00064
	Rs2929404	3	20069570	Intron	T/C	0.21	0.15	1.49	0.0026
	S17796904	3	20096353	Intron	T/C	0.16	0.12	1.43	0.012
	Rs4858767	3	20141941	Intron	G/C	0.29	0.34	0.79	0.037
VDR	Rs11574027	12	46573640	Intron	T/G	0.03	0.007	4.19	0.00014

Rs11574077	12	46539194	Intron	G/A	0.07	0.04	1.60	0.029
Примечание - Позаимствовано из PLoS ONE. – 2012. – №8. – P. 1-8								

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В индустриально развитых странах наблюдается рост заболеваемости и смертности населения, обусловленный патологией сердечно-сосудистой системы. Одной из причин этому является влияние на организм многообразных неблагоприятных факторов, как изменение условий среды обитания, особенности образа жизни, наличие сопутствующих заболеваний. Характер реакции организма в ответ на любое воздействие зависит не только от природы самого воздействия, но и от индивидуальных генетически обусловленных особенностей организма. В возникновении рестенозов после коронарного стентирования при лечении ИБС значимый вклад вносят генетические факторы, представленные генами-кандидатами.

ДНК-диагностика на сегодняшний день является одним из наиболее современных высокотехнологичных методов исследования генетической предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе к рестенозам. Широкое применение ДНК-диагностики с целью выявления мутаций в генах, предрасположенности позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутантного генотипа. При наблюдении больных с патологическим генотипом на первый план выходят вопросы, касающиеся течения основного заболевания и риска развития рестенозов. Поэтому, важным этапом амбулаторного обследования является назначение ДНК-диагностики до проведения коронарного стентирования и для каждого больного-носителя индивидуально должна разрабатываться программа динамического наблюдения, учитывая мутацию гена, который наследует больной. Полученные данные в последующем позволяют создать диагностическую панель для оценки риска развития рестенозов. Назначение соответствующих профилактических мер способствует снижению частоты рестенозирования после коронарного стентирования.

В развитии рестенозов представлена роль многих генетических маркеров. Таким образом, нами был проведен обзор генетических маркеров, влияющих на развитие рестеноза в некоторых популяциях. Однако результаты данного исследования нельзя экстраполировать на остальные популяции, так как нельзя забывать, что полиморфизм генов имеет межпопуляционные и межэтнические различия.

Дальнейшие исследования влияния полиморфизма генов, кодирующих различные ферменты и рецепторы, на развитие рестеноза в стенке активно продолжаются во всем мире, в том числе и Казахстане.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization report // *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. – Geneva, 2011. - Vol. 8.
2. Официальный сайт Министерства здравоохранения РК <http://www.mz.gov.kz/helps/142>
3. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Вторичная профилактика и медикаментозное лечение больных с ишемической болезнью сердца. Можно ли изменить прогноз? // *Новая медицина*. – 2002. – №3. – С. 30-35.
4. Акчурун Р.С., Ширяев А.А. *Микрохирургия коронарных артерий*. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 144 с.
5. Савченко А.П., Черкавская О.В. *Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство*. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
6. SoSousa J.E. et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. *Insights from the RAVEL Trial* // *Eur Heart J*. – 2004, Jan. - №25(2). - P.107-12.
7. Park S., Shim W.H., Ho D.S., et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis // *Engl J Med*. - 2003. - №348. - P. 1537–45.
8. Monraats P.S., Pires N.M., Agema W.R., et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions // *Circulation*. – 2005. – №112. – P. 2417-2425.
9. Monraats P.S., de Vries F., de Jong L.W., et al. Inflammation and apoptosis genes and the risk of restenosis after percutaneous coronary intervention // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2006. – №16(10). – P. 747-54.
10. Babu B.M., Reddy B.P., Priya V.H., et al. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2012. – №16(5). – P.359-65.
11. Koch W., Tiroch K., von Beckerath N., et al. Tumor necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha, and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting // *Cytokine*. – 2003. – №24(4). – P. 161-71.
12. Gao J., Cui R.Z., Liu Y. et al. Relationship of interleukin-10 gene polymorphism with restenosis after percutaneous coronary intervention in Chinese // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. - 2011. – №28(1). – P.42-6.
13. Yu G.I., Cho H.C., Cho Y.K., et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease // *Inflamm Res*. - 2012. – №61(8). – P. 899-905.
14. Volzke H., Grimm R., Robinson D.M., et al. Candidate genetic markers and the risk of restenosis after coronary angioplasty // *Clin Sci (Lond)*. – 2004. – Vol. 106. – P. 35-42.

15. Koch W., Tiroch K., von Beckerath N., et al. Tumor necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha, and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting // *Cytokine*. – 2003. – №24(4). – P.161-71.
16. Pereira T.V., Rudnicki M., Franco R.F., et al. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis // *Am Heart J*. – 2007. – №153. – P. 821–830.
17. Ghazouani L., Khalifa S., Abboud N., et al. – 308G/A and –1031T/C tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease // *Clin Chem Lab*. – 2009. – №47(10). – P.1247–1251.
18. Verschuren J., Trompet S., Postmus I., et al. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study // *PLoS ONE*. – 2012. – №8. – P. 1-8.
19. Sung K.R., Eun Y.C., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) gene polymorphism as a risk factor of coronary in-stent restenosis // *Yonsei Medical journal*. – 2002. – №4. – P.461-472.
20. Nguyen, Shkurat TP Study M235T and T174M association gene angio-tenzinogena with coronary artery disease heart in Rostov population // *Epi-Myology*. – 2010. – №11. –P. 114-121.
21. Basak A., Sipahi T., Ustundag S., Ozgen Z et al. Association of Angiotensinogen T174M and M235T Gene Variants with Development of Hypertension in Turkish Subjects of Trakya Region // *Biotechnol. & Biotechnol.* – 2008. – №22. – P. 984-989.
22. Wang Y.J., Pan Y. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: A meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – №2. – P. 759-783.
23. Kristal-Boneh E. et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men // *Hypertension*. – 2007. – №30. – P.1289-1294.
24. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands // *Endocr. Rev.* – 2005. – №26. – P.662-87.
25. Lind L. et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – №8. – P. 894-901.
26. Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective // *Br. J. Nutr.* – 2005. – №94. – P. 483-492.
27. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 68. – P. 1973-1981.
28. Monraats P.S., Fang Y., Pons D., Pires N.M., Pols H.A., Zwinderman A.H., de Maat M.P., Doevendans P.A., DeWinter R.J., Tio R.A., Waltenberger J., Frants R.R., Quax P.H., van der Laarse A., van der Wall E.E., Uitterlinden A.G., Jukema J.W. Vitamin D receptor: a new risk marker for clinical restenosis after percutaneous coronary intervention // *Expert Opin Ther Targets*. – 2010. – №14(3). – P. 243-51.
29. Monraats P.S., Fang Y., Pons D., et al. Vitamin D receptor: a new risk marker for clinical restenosis after percutaneous coronary intervention // *PLoS One*. – 2012. – №7(4). – P. 33511.
30. Shanker J., Maitra A., et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study // *Coron Artery Dis*. – 2011. – №22(5). – P. 324-32.
31. Ye S., Green F.R., Scarabin P.Y., Nicaud V., Bara L., Dawson S.J., Humphries S.E., Evans A., Luc G., Gambou J.P., Arveiler D., Henney A.M., Cambien F. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor -1 (PAI -1) gene is associated with differences in plasma PAI -1 activity but not with myocardial infarction in the ECTIM study // *Trombosis and Haemostasis*. – 1995. – №74. – P. 37-41.
32. Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 1998. – Vol. 9, №4. – P. 373-379.
33. Zhonghua Yi Xue Za Zhi beta-fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* – 2000. – №80(5). – P. 336-8.
34. Iso H., Folsom A.R., Winkelmann J.C., Koike K., Harada S., Greenberg B., Sato S., Shimamoto T., Iida M., Komachi Y. Polymorphisms of the beta fibrinogen gene and plasma fibrinogen concentration in Caucasian and Japanese population samples // *Thromb Haemost.* – 1995. – №73(1). – P.106-11.
35. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia // *Thrombosis J*. – 2006. – №15.
36. A collaborative study on the proposed 1st international genetic reference panel for prothrombin mutation (G20210A), human gDNA // *World Health Organization*. – 2005. – P. 235-39.
37. Oukkach B., Igala M., Lamchahab M., Dehbi H., Faez S., Nadifi S., Benchekroun S. Recurrent pregnancy loss and 20210GA prothrombin mutation // *Ann Biol Clin (Paris)*. – 2013. – №71(1). – P. 96-8.
38. Sode B.F., Allin K.H., Dahl M., Gyntelberg F., Nordestgaard B.G. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type // *CMAJ*. – 2013. – №185(5). – P. 229-37.
39. Maraglione M., D'Andrea G., Colaizzo D., Cappucci G., del Popolo A., Brancaccio V., et al. Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210A mutations and recurrent venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* – 2009. – P. 1583-87.

40. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., et al. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population // *Ann Intern Med.* – 2004. - №140. - P. 330–7.
41. Rodeghiero F., Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism // *Ann Intern Med.* - 1999. - №130. – P. 643–650.
42. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet.* - 2004. – №344. – P. 1453–1457.
43. Eichinger S., Pabinger I., Stumpf A., Hirschl M., Bialonczyk C., Schneider B., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden // *Thromb Haemost.* - 2007. – №77. – P. 624-8.
44. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // *Am Heart J.* – 2003. – №146(6). – P. 948-57.
45. Heijboer H., Brandjes D.P., Buller H.R., Sturk A., ten Cate J.W. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis // *Engl J Med.* - 1990. – Vol. 323. – P.1512-1516.
46. Rosendaal F.R. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden [Letter] // *Thromb Haemost.* – 2007. – №75. – P. 524-5.
47. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // *Am Heart J.* – 2003. - №146(6). – P.948-57.
48. Press R.D., Bauer K.A., Kujovich J.L., Heit J.A. Clinical utility of Factor V Leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders // *Arch Pathol Lab Med.* – 2002. – №126. – P. 1304–1318.
49. Rodeghiero F., Tosetto A. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism // *Ann Intern Med.* – 2009. - №130. –P. 643–650.
50. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // *Am Heart J.* – 2003. - №146(6). - P. 948-57.

ТҮЙІН

Шолуда түрлі популяцияларда рестеноздың дамуына генетикалық факторлардың ықпалы туралы заманауи түсінік келтірілген.

Стенттерді кең қолдану кезінде, стент орнатудан кейін рестеноздардың пайда болуы маңызды мәселеге айналды. Стент орнатудан кейін рестеноз дамуына әсер ететін көптеген факторлар бар - тек жеке адам ағзасына байланысты, қан тамырының зақымға ұшырауына байланысты, аурудың жасына, ілеспе ауруларына байланысты, т.б. көптеген себептерге байланысты. Бір ақ ол себептердің бәрі рестеноздың пайда болуына толық жауап бермейді. Қазіргі күнде рестеноздың қозуына генетикалық факторлардың қосатын үлесі белгілі. Генетикалық сынақтан негізінен қан тұзу жүйесі, ренин-ангиотензин, қабынуға қарсы және антиоксидант жүйелері өтеді. Сонымен қатар бүгінгі күнде витамин D рецепторының гені біршама жаңа генетикалық маркер болып табылады. Түрлі ферменттер мен рецепторлады жасыратын басқа ген полиморфизмдерінің әсері бүкіл әлемде белсенді зерттелуде.

Қазіргі уақытта дүние жүзінде көптеген ғылыми және медициналық орталықтарда рестеноз дамуының қаупі жоғары науқастарды анықтауға мүмкіндік беретін генетикалық тесттер құрастырылуда. Сондай профилактикалық шаралар қолдануы қан тамырын стенттілеуден кейінгі пайда болатын рестеноздың азайуына себептеседі.

Кілтті сөздер: рестеноз, стент, стентілеу, ЖИА, қабыну, қан ұйысу, атеросклероз, генетикалық бейімділікб популяцияб генетикалық маркерлар.

SUMMARY

The purpose of the present review was to evaluate whether different genetic factors are involved in the development of restenosis in different populations.

Restenosis is a main adverse event of percutaneous coronary intervention, widely used to treat coronary heart disease. Inflammation, smooth muscle proliferation and local thrombosis are considered to be the main mechanisms for its development. Unfortunately, aforementioned conditions do not explain all cases of restenosis occurrence. There is a growing body of evidences that genetic factors are involved in this process. Moreover, mutations in the hemostatic, anti-inflammatory and/or antioxidant system are considered as a key factor of restenosis development.

As a result, abovementioned mutations have been extensively studied in multiple populations, as potential genetic factors influencing the risk of restenosis. The genotyping results indicated prevalence of several pathogenic genotypes in Asian population when compared to frequencies of the same alleles in European population.

Currently, many scientific and medical centers develop panels for genetic testing that will help to identify patients with high risk of restenosis. This preventive measure will help to reduce its incidence after coronary stenting.

Keywords: restenosis, stent, stenting, CHD, inflammation, thrombosis, atherosclerosis, genetic susceptibility, population, genetic markers.

