Генетические предикторы раннего рестеноза стентов коронарных артерий

Богатырева К.Б.^{1,4}, Азова М.М.¹, Шугушев З.Х.², Аит Аисса А.¹, Агаджанян А.В.¹, Цховребова Л.В.^{1,3}

1 — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 6

2 — ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»
129128, г. Москва, ул. Будаевская 2

3 — ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России
119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

4 — ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ
121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а

В настоящее время рестеноз является основной проблемой, возникающей после чрескожных коронарных вмешательств. К причинам повторного сужения артерии после стентирования относятся клинические, ангиографические и генетические факторы. В представленной работе изучены некоторые полиморфные локусы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, фолатного цикла и эндотелиальной синтазы оксида азота. Выявлены генетические варианты, ассоциированные с рестенозом, развивающимся в различные сроки после стентирования (до 6 месяцев или позже).

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, рестеноз внутри стента, полиморфные локусы генов

Для цитирования: Богатырева К.Б., Азова М.М., Шугушев З.Х., Аит Аисса А., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В. Генетические предикторы раннего рестеноза стентов коронарных артерий. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 54-55.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.54-55

Автор для корреспонденции: Богатырева Калима Бадиноквна, e-mail: kalima.bogatyreva@mail.ru

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Genetic predictors of early coronary in-stent restenosis

Bogatyreva K.B.^{1,4}, Azova M.M.¹, Shugushev Z.Kh.², Ait Aissa A.¹, Aghajanyan A.V.¹, Tskhovrebova L.V.^{1,3}

1 — Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 117198, Russia

2 — PHI «Central clinical hospital «RZD-Medicine»
Budayskaya st., 2, Moscow, 129128, Russia

3 — Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency
Malaya Pirogovskaya, st., 1a, Moscow, 119435, Russia

4 — National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation
3rd Cherepkovskaya st., 15a, Moscow, 121552, Russia

Currently, restenosis is a major challenge arising after percutaneous coronary interventions. Causes of re-narrowing of the artery after stenting include clinical, angiographic, and genetic factors. Some polymorphic loci of the renin-angiotensin-aldosterone system, folate cycle, and endothelial nitric oxide synthase genes have been studied. Genetic variants associated with the restenosis developing at different time periods after stent implantation (within the first 6 months or later) have been identified.

Keywords: percutaneous coronary intervention, in-stent restenosis, polymorphic loci.

For citation: Bogatyreva K.B., Azova M.M., Shugushev Z.Kh., Ait Aissa A., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V. Genetic predictors of early coronary in-stent restenosis. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 54-55. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.54-55

Corresponding author: Bogatyreva Kalima Badinokovna, e-mail: kalima.bogatyreva@mail.ru

Funding. The authors received no funding to declare.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Введение пациентов с рестенозом внутри стентов (РВС) остается сложной клинической задачей. Внедрение стентов с лекарственным покрытием

(СЛП) позволило снизить количество осложнений после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), в том числе повторного сужения целевой артерии — рестено-

за, основной патофизиологической причиной которого является избыточная пролиферация неоинтимы [1]. Однако СЛП не исключают полностью развитие РВС. По данным разных авторов, частота рестеноза после ЧКВ составляет 4–12%, но ожидается увеличение этого показателя за счет расширения показаний к стентированию [2, 3]. К числу факторов риска развития РВС наряду с клиническими и ангиографическими параметрами относится и генетическая предрасположенность [4, 5]. Сегодня активно проводятся как поиск отдельных однонуклеотидных полиморфизмов, так и полногеномные исследования для выявления маркеров РВС. Определение молекулярно-генетических маркеров риска развития и тяжести рестеноза является одной из приоритетных задач в интервенционной кардиологии.

Цель работы: изучить полиморфные локусы генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, для выявления предикторов развития раннего РВС у пациентов после имплантации СЛП.

Материал и методы

В исследование были включены 113 пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца и стенозами коронарных артерий, которым была проведена имплантация СЛП. По результатам контрольной коронарографии у 54 пациентов было обнаружено повторное сужение целевой артерии. Данные пациенты были разделены на 2 группы: с развитием раннего рестеноза (до 6 месяцев после ЧКВ, $n=22$) и с развитием рестеноза после 6 месяцев ($n=32$). Все пациенты были генотипированы по полиморфным локусам генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензиногена *AGT* rs699 и rs4762, рецептора I типа ангиотензина II *AGT2R1* rs5186, ангиотензинпревращающего фермента *ACE* rs4646994, альдостеронсинтазы *CYP11B2* rs1799998, ренина *REN* rs2368564 и rs41317140), фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* rs1801133 и rs1801131, метионинсинтазы *MTR* rs1805087, метионин-синтазы-редуктазы *MTRR* rs1801394) и эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS* rs1799983, rs1549758, rs2070744). Выделение геномной ДНК из периферической крови и генотипирование пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выполнялось с применением наборов реагентов компании «Синтол» (Россия). Генотипирование по локусу *REN* rs41317140 проводилось методом ПЦР с последующей рестрикцией ДНК, детекция продуктов рестрикции осуществлялась путём горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле. Для сравнения частот аллелей и генотипов в изучаемых группах применялся критерий Хи-квадрат. Для теста Хи-квадрат и расчета отношения шансов (ОШ)

и 95% доверительного интервала (95% ДИ) использовалось программное обеспечение SPSS Statistics, версия 22.

Результаты

При сравнении встречаемости генетических вариантов в изучаемых группах была выявлена ассоциация ряда исследованных полиморфных локусов со сроком развития рестеноза после ЧКВ. Обнаружено, что минорный гомозиготный генотип *CC* по локусу *MTHFR* rs1801131 ассоциирован с развитием раннего рестеноза (ОШ 2,47, 95%ДИ 1,03 – 5,94), в то время как предикторами более позднего рестеноза являются минорные генотипы *CC* по *AGT2R1* rs5186 (ОШ 3,19, 95%ДИ 1,41–7,22), *TT* по *REN* rs41317140 (ОШ 4,99, 95%ДИ 1,36–18,38) и *GG* по *MTR* rs1805087 (ОШ 4,18, 95%ДИ 1,13–15,49). В качестве фактора, предрасполагающего к развитию рестеноза в целом и, особенно, раннего рестеноза, можно рассматривать также и гомозиготный генотип по более распространенному в популяции аллелю *T* по *AGT* rs699 (ОШ 2,74, 95%ДИ 1,28–5,87 и ОШ 3,44, 95%ДИ 1,55–7,62, соответственно). Интересным представляется тот факт, что среди пациентов с повторным сужением целевой артерии гомозиготы *TT* по *REN* rs41317140, выявлены только в группе с поздним РВС. Возможно, что указанный генотип не столько способствует развитию позднего рестеноза, сколько при наличии прочих предрасполагающих факторов, замедляет данный процесс.

Выводы

РВС является мультифакториальной патологией, и варианты генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и фолатного цикла, оказывают влияние на сроки его развития после имплантации СЛП. С развитием раннего РВС ассоциированы генотипы *CC* по локусу *MTHFR* rs1801131 и *TT* по *AGT* rs699, с рестенозом позже 6 месяцев после ЧКВ – *CC* по *AGT2R1* rs5186, *TT* по *REN* rs41317140 и *GG* по *MTR* rs1805087.

Литература/ References

1. Lee M.S., Banka G. In-stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin.* 2016; 5(2): 211–220.
2. 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. *European Heart Journal.* 2015; 36(47): 3320–3331.
3. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC.* 2018; 15(2): 173–184.
4. 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: 53–62.
5. Verschuren J.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; 7(8): e42401.