

65. *Weiner, P.* Efficiency of the respiratory muscles in healthy individuals / P. Weiner, J. Suo, E. Fernandez, R. Cherniack // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1989. — Vol. 140. — P. 392–396.
66. *Weiner, P.* Prophylactic inspiratory muscle training in patients undergoing coronary artery bypass graft / P. Weiner, F. Zeidan, D. Zamir et al. // *World J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 427–431.
67. *Wynne, R.* Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice / R. Wynne, M. Botti // *Am. J. Crit. Care.* — 2004. — Vol. 13. — P. 384–393.
68. *Yáñez-Brage, I.* Respiratory physiotherapy and incidence of pulmonary complications in off-pump coronary artery bypass graft surgery: an observational follow-up study / I. Yáñez-Brage, S. Pita-Fernández, A. Juffé-Stein et al. // *BMC. — Pulm. Med.* — 2009. — Vol. 9. — P. 36.

Поступила 07.05.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 575.113:548.33:616.132.2:616.12-005.4-089.168

## **Роль полиморфизма гена R450 в развитии рестенозов коронарных артерий после интервенционных методов лечения у больных ишемической болезнью сердца**

*Е. З. Голухова\*<sup>1</sup>, М. К. Саркисова<sup>1</sup>, Д. А. Сычев<sup>2</sup>, Ю. Ю. Смирнова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва;

<sup>2</sup>кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Рестеноз коронарных артерий (КА) после стентирования при ишемической болезни сердца остается чрезвычайно актуальной проблемой интервенционной кардиологии. Прием лекарственных препаратов, назначаемых после ангиопластики, направлен на профилактику осложнений, а также предупреждение рестенозов КА. Прием статинов, по одним данным, предупреждает развитие рестенозов КА, по данным других авторов, не влияет на частоту их развития. Актуальным в настоящее время является поиск ассоциаций между полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме статинов, и возникновением рестенозов артерий после стентирования.

*Ключевые слова:* стентирование, рестеноз коронарных артерий, статины, фармакогенетика.

Coronary artery restenosis after interventional treatment is one of the most significant problem. Drug therapy after coronary stent implantation is going to prevent such life-threatening complication as stent restenosis. A number of studies shows that statins may prevent restenosis, according to other investigations, they does not influence on frequency of restenosis. Actual direction of researches is searching the relations between gene polymorphism taking part in metabolism of statins and restenosis of coronary arteries after interventional treatment.

*Key words:* stenting, coronary artery restenosis, statins, pharmacogenetics.

Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца являются чрезвычайно распространенным методом коррекции поражений коронарного русла вследствие своей малоинвазивности, эффективности и низкой послеоперационной летальности [9].

Однако частота возникновения рестенозов, составляющая 32–40% [11, 41], является причиной повторных коронарных событий и в дальнейшем повторных эндоваскулярных вмешательств. Применение металлических стентов по сравнению с баллонной ангиопластикой [12, 41],

\* E-mail: egolukhova@yahoo.com

а впоследствии применение стентов с лекарственным покрытием позволило значительно улучшить показатели отдаленных результатов чрескожных вмешательств и снизить частоту ангиографически документированного рестеноза до 13% [32].

Разработаны стандартные схемы медикаментозной терапии, назначаемой после ангиопластики коронарных артерий (КА) [8]. Помимо стандартной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, а также клопидогрель, среди препаратов, обладающих ангиопротективными и мембраностабилизирующими свойствами, основное место занимают статины и ингибиторы АПФ. Однако, несмотря на регулярный прием лекарств, рекомендуемых после ангиопластики, проблема развития рестенозов остается чрезвычайно актуальной. Причинами возникновения рестенозов могут быть как индивидуальная (генетическая) предрасположенность интимы сосудов к пролиферации, так и фармакогенетические особенности чувствительности индивида к лекарствам, в том числе к статинам. Идентифицирован полиморфизм отдельных генов, определяющих эффективность статинов [36,37]. По данным одних исследований, терапия статинами не приводит к снижению частоты рестеноза после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) [42], в других исследованиях, напротив, продемонстрирован положительный эффект применения статинов после стентирования [45].

### Статины

Статины по химическому строению представляют собой гетерогенную группу. Одни из них являются производными грибов рода *Aspergillus terreus* (ловастатин, правастатин и симвастатин) и поэтому относятся к полусинтетическим, другие — флувастатин, аторвастатин, розувастатин — чисто синтетические соединения [2]. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, в то время как другие

статины — биологически активными формами [44]. Несмотря на различия в химическом строении, все статины дают сходный фармакологический эффект, выражающийся в частичном обратимом ингибировании 3-гидрокси-3-метаглютарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и блокировании превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина (ХС) в гепатоцитах [4] (рис. 1). По механизму отрицательной обратной связи уменьшение образования внутриклеточного ХС стимулирует активацию на поверхности гепатоцитов рецепторов к аполипопротеинам В (апо-В) и Е (апо-Е) — ЛПНП-рецепторов. Захват липопротеинов из плазмы крови увеличивается, что ведет к уменьшению содержания в крови липопротеинов, содержащих белки апо-В и апо-Е, то есть липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) [5, 24].

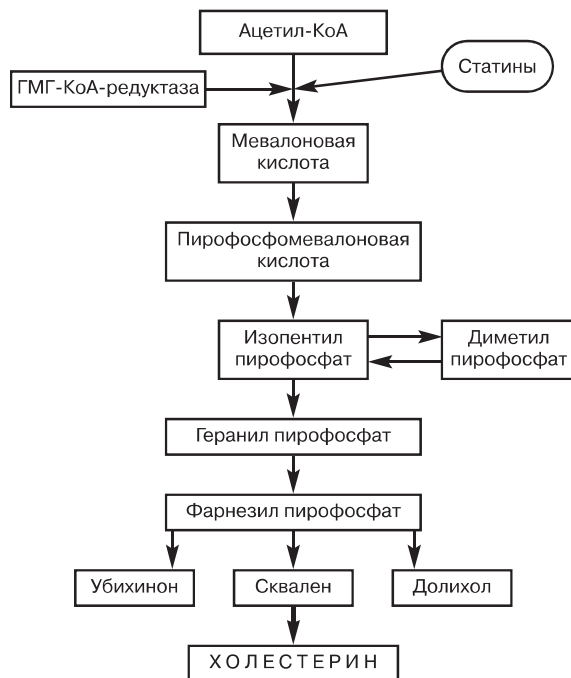


Рис. 1. Синтез холестерина и механизм действия статинов

Выраженное действие статинов на заболеваемость и смертность у лиц с достаточно широкой вариабельностью уровня ХС в крови не может быть объяснено одним лишь холестеринснижающим действием. Обнаружено, что многие эффекты статинов, не зависящие от снижения уровня липидов, или так называемые плейотропные эффекты, являются следствием ингибирования синтеза изопреновых производных промежуточных продуктов в цепи обмена мевалоната, в частности фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, что никак не связано с внутриклеточным синтезом ХС [18]. Изопреновые производные являются важными компонентами посттрансляционной модификации различных белков, участвующих во внутриклеточных процессах передачи сигналов [47]. Последние играют ключевую роль в регуляции клеточного роста и дифференцировки, апоптоза, экспрессии генов, поддержании цитоскелета и реализации двигательных функций клеток в обеспечении транспорта белков и липидов внутри клетки, в осуществлении защитных реакций, а также влияют на АД, свертываемость крови [2].

Одной из причин возникновения рестенозов могут быть также фармакогенетические особенности пациентов, то есть их индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам. На фоне приема стандартной терапии после эндопротезирования КА (ацетилсалициловая кислота 100 мг, клопидогрель 75 мг, статины) такие осложнения, как тромбоз и рестеноз стента, встречаются достаточно часто. Один из важных фармакокинетических процессов, определяющих фармакокинетический ответ, — это биотрансформация лекарственных средств, в процессе которой участвуют специализированные ферменты. Кроме ферментов биотрансформации большое значение в элиминации лекарственных средств придается специализированным белкам — транспортерам [3].

Процесс биотрансформации лекарственных средств состоит из двух фаз (рис. 2). К фазе I относят более простые реакции, такие как окисление, редукция, гидролиз. Они протекают чаще всего при участии ферментов семейства цитохрома P450 (CYP). Большинство генов, кодирующих различные компоненты этого семейства, картированы и потенциально могут влиять на эффективность терапии лекарственными препаратами. Среди таких цитохромов выделяют CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 [2]. Изоформы системы цитохрома P450 образуются преимущественно в микросомах печени, а также в толстой кишке [29]. К фазе II относят реакции конъюгации: ацетилирование, метилирование, глюкуронирование, сульфатацию [46]. Статины метаболизируются через фазу I системы биотрансформации при помощи фермента цитохрома P450. Важную роль в метаболизме ксенобиотиков играет также переносчик гликопротеин P (P-gr), продукт гена MDR1. Белок гликопротеин P располагается на мембранах различных тканей организма человека, таких как энтероциты, гепатоциты, клетки проксимальных почечных канальцев и эндотелициты гистогематических барьеров

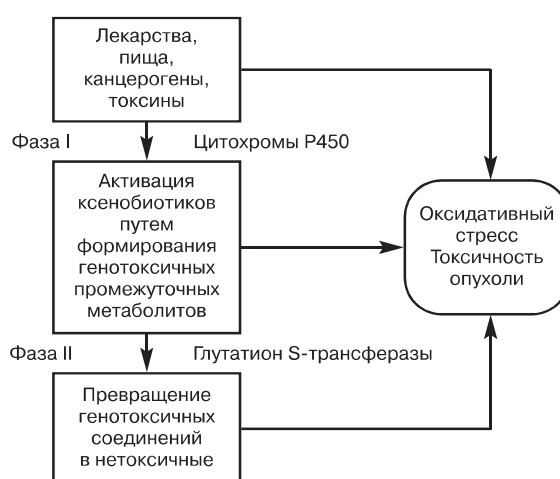


Рис. 2. Система биотрансформации живых организмов

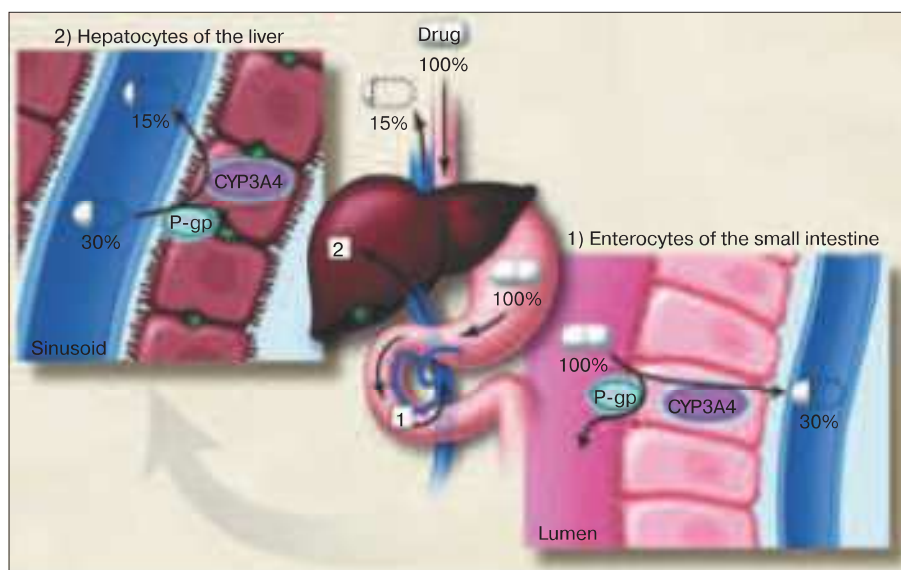


Рис. 3. Механизм функционирования гликопротеина Р (P-gp) в гепатоцитах и энтероцитах кишечника (Bailey D. G. и соавт., 2004):

1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – печень

(гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). Функция гликопротеина Р заключается в осуществлении выброса во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств (Bailey D. G. и соавт., 2004). На рисунке 3 наглядно представлена роль гликопротеина Р в элиминации лекарственного препарата в печени и тонком кишечнике. В настоящее время полиморфизм гена MDR1 также активно изучается [7].

Статины, в фармакокинетике которых принимают участие изоферменты P450 и P-gp, представлены в таблице.

**Ферменты биотрансформации и транспортеры, участвующие в фармакокинетике статинов**

Статин	Изоферменты P450	Транспортер P-gp
Симвастатин	3A4, 2D6	Участвует
Правастатин	Неизвестно	Не участвует
Ловастатин	3A4	Участвует
Розувастатин	2C9, 2C19	Не участвует
Флувастатин	2C9	Участвует
Аторвастатин	3A4	Участвует

**Патогенез рестеноза**

Первоначально механизм ангиопластики рассматривался как увеличение просвета сосуда за счет компрессии и перераспределения атеросклеротического материала [20, 25]. Позже было установлено, что компрессии атеромы практически не происходит, а в первую очередь наблюдается растяжение сосудистой стенки с разрывом неоинтимы, что в дальнейшем определяет течение процесса заживления сосуда и возникновение рестеноза [22, 40]. Индуцируемая вмешательством травма сосуда приводит к агрегации тромбоцитов, образованию тромба, воспалению и активации макрофагов и гладкомышечных клеток. Эти события инициируют продуцирование и высвобождение факторов роста и цитокинов, что приводит к миграции гладкомышечных клеток из меди и в интиму, где они претерпевают трансформацию и пролиферируют [22].

Механизмами, ответственными за возникновение рестеноза, являются эластическая тяга, ускоренный атерогенез, фибромиоинтимальная гиперплазия [16, 19, 31].

При раздувании баллона в эксцентрическом сужении отмечается тенденция



к растяжению непораженной стенки сосуда. Это происходит намного быстрее, чем растяжение фиброзированной и кальцинированной атеромы. Вследствие действия собственных эластических свойств в ближайшее время после процедуры происходит достаточно быстрое уменьшение просвета артерии, что не является собственно рестенозом, но значительно ухудшает результат ангиопластики [34, 43].

Атерогенез и рестеноз имеют много общего. При обоих состояниях происходит активация тромбоцитов, тромбина и макрофагов, хотя патогистологически они различны. Атерома, как известно, имеет желтоватый цвет, гистологически состоит из некротической сердцевины с фиброзным покрытием и различным количеством холестерина, коллагена, кальция, гладкомышечных клеток, фиброцитов. Рестенома чаще всего бело-серого цвета, имеет твердую консистенцию, гистологически состоит из интерстициального матрикса, соединительной ткани, фибробластов и гладкомышечных клеток [6].

Процесс образования рестеноза развивается сразу после вмешательства и состоит из трех фаз [30, 35].

I фаза рестеноза начинается через несколько минут или часов после ангиопластики и длится около 10 дней. Происходит привлечение воспалительных клеток и макрофагов, активация агрегации тромбоцитов, выпадение фибрина и высвобождение ряда факторов роста.

II фаза длится в течение месяца. Для этой фазы характерна клеточная пролиферация, особенно активация и репликация гладкомышечных клеток.

III фаза продолжается несколько месяцев. Характеризуется изменением экстрацеллюлярного матрикса и сосудистым ремоделированием, что и определяет развитие рестеноза.

На частоту возникновения рестеноза оказывают влияние многочисленные факторы, в частности специфика поражения артерии (глубина и длина исходного пора-

жения, окклюзии, нестабильность бляшки, стеноз ПМЖВ ЛКА [23], многососудистое поражение), а также такой важный фактор, как остаточный стеноз после перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКА) [39]. Влияние степени остаточного стеноза на возникновение рестеноза может быть результатом влияния силы сдвига, способствующей повышенной депозиции тромбоцитов [10]. На сегодня достоверно доказано, что фактором риска рестеноза является также сахарный диабет [27, 33]. Неблагоприятными в отношении прогноза являются такие ангиографические характеристики, как малый (< 2,5 мм) диаметр сосуда вне поражения [13], окклюзирующие поражения [1].

В настоящее время большое количество работ посвящено исследованию ассоциаций полиморфизмов генов и возникновения рестенозов артерий после стентирования. Обнаружена зависимость между полиморфизмом гена стромелизина-1 и частотой рестенозов коронарных артерий в различных популяциях больных на фоне приема правастатина [15, 17, 26]. Проведено исследование зависимости между полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента и частотой рестеноза КА на фоне приема ингибиторов АПФ [21, 28]. Обнаружена зависимость между частотой возникновения рестенозов КА и промотером гена гем-оксигеназы-1 [14]. Проведены исследования по влиянию полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на частоту возникновения рестенозов КА [38]. Однако в доступных источниках информации мы не нашли исследований, посвященных поиску зависимости полиморфизма генов белков, отвечающих за метаболизм статинов, и возникновения рестенозов КА. Исследование по поиску ассоциации полиморфизма гена цитохрома P450 и MDR1 и частоты возникновения рестенозов КА при приеме различных статинов позволит оптимизировать фармакотерапию пациентов после

интервенционных процедур и улучшить результаты эндоваскулярных методов лечения ИБС. Данное пилотное исследование обозначит перспективы для дальнейших исследований и поисков генетически детерминированных осложнений коронарной ангиопластики и определит вектор приложения усилий науки.

### Литература

1. *Бабунашвили, А. М.* Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца / А. М. Бабунашвили. — М., 2001. — С. 34–45.
2. *Королева, О. С.* Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к статинам / О. С. Королева, Д. А. Затейшиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 5. — С. 60–71.
3. *Кукес, В. Г.* Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская. — М., 2008. — С. 7–9.
4. *Метелица, В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.—СПб, 2002. — С. 557–568.
5. *Ройтберг, Г. Е.* Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтинский. — М., 2003. — С. 338–344.
6. *Соколов, Ю. Н.* Инвазивная кардиология и коронарная болезнь / Ю. Н. Соколов, М. Ю. Соколов, Л. Н. Костенко и др. — Киев, 2002. — С. 292–299.
7. *Сычев, Д. А.* Клиническая фармакогенетика / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес. — М., 2007. — С. 93–109.
8. Чрескожные коронарные вмешательства: рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций. — 2005. — С. 114–120.
9. Чрескожные коронарные вмешательства: рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций. — 2005. — С. 9–17.
10. *Badimon, L.* Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. Ex vivo study in a swine model / L. Badimon, J. J. Badimon, A. Galvez et al. // Arteriosclerosis. — 1986. — Vol. 6, № 3. — P. 312–320.
11. *Baim, D. S.* Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT) / D. S. Baim, D. E. Cutlip, S. K. Sharma et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 97, № 4. — P. 322–331.
12. *Beyar, R.* Frontiers in interventional cardiology / R. Beyar, G. Keren, M. Leon et al. — Berlin: M. Dunitz Ltd, 1998. — P. 460.
13. *Bonello, L.* Clinical outcomes after implantation of small diameter (=2.5 mm) sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents / L. Bonello, A. N. Buch, A. De Labriolle et al. // Int. J. Cardiol. — 2009. — PMID 19201042.
14. *Chen, Y. H.* Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with angiographic restenosis after coronary stenting / Y. H. Chen, L. Y. Chau, M. W. Lin et al. // Eur. Heart J. — 2004. — Vol. 25, № 1. — P. 39–47.
15. *Chiou, K. R.* 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and angiographic restenosis after coronary artery stenting / K. R. Chiou, S. L. Chung, M. J. Charng // J. Chin. Med. Assoc. — 2005. — Vol. 68, № 11. — P. 506–512.
16. *Condado, J. A.* Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans / J. A. Condado, R. Waksman, O. Gurdiel et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 96, № 3. — P. 727–732.
17. *De Maat, M. P.* Effect of the stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis / M. P. de Maat, J. W. Jukema, S. Ye et al. // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83, № 6. — P. 852–856.
18. *Edwards, P. A.* Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the biosynthetic pathway / P. A. Edwards, J. Ericsson // Ann. Rev. Biochem. — 1999. — Vol. 68. — P. 157–185.
19. *Ferns, G. A.* Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF / G. A. Ferns, E. W. Raines, K. H. Sprugel et al. // Science. — 1991. — Vol. 253. — P. 1129–1132.
20. *Gruntzig, A. R.* Transluminal dilatation of coronary artery stenosis / A. R. Gruntzig // Lancet. — 1978. — Vol. 1. — P. 263.
21. *Guneri, S.* The relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease, and stent restenosis: the role of angiotensin converting enzyme inhibitors in stent restenosis in patients with diabetes mellitus / S. Guneri, N. Baris, D. Aytakin et al. // Int. Heart J. — 2005. Vol. 46, № 5. — P. 889–897.
22. *Hanke, H.* Time course of smooth muscle cell proliferation in the intima and media of arteries following experimental angioplasty / H. Hanke, Th. Strohschneider, M. Oberhoff et al. // Circ. Research September. — 1990. — Vol. 67, № 3. — P. 651–659.
23. *Hermans, W. R.* Postangioplasty restenosis rate between segments of the major coronary arteries / W. R. Hermans, B. J. Rensing, J. C. Kelder et al. // Am. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 69, № 3. — P. 194–200.
24. *Hill, S. A.* Reverse cholesterol transport — a review of the process and its clinical implications / S. A. Hill, M. J. McQueen // Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 30. — P. 517–525.
25. *Holmes, D. R.* Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart,

- Lung and Blood Institute / D. R. Holmes, R. E. Vliestra, H. C. Smith et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1984. — Vol. 53. — P. 77C–81C.
26. *Hoppmann, P.* The 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and restenosis after percutaneous coronary intervention / P. Hoppmann, W. Koch, A. Schömig, A. Kastrati // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 335–341.
  27. *Kitahara, H.* Angiographic patterns of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation / H. Kitahara, Y. Kobayashi, H. Takebayashi et al. // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73, № 5. — P. 867–871.
  28. *Koch, W.* Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors and restenosis after coronary artery stenting in patients with the DD genotype of the ACE gene / W. Koch, J. Mehilli, N. von Beckerath et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 11. — P. 1957–1961.
  29. *Kolars, J. C.* CYP3A4 gene expression in human gut epithelium / J. C. Kolars, K. S. Lown, P. Schmiedlin-Ren et al. // *Pharmacogenetics.* — 1994. — Vol. 4. — P. 247–259.
  30. *Kuntz, R. E.* Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms / R. E. Kuntz, D. S. Baim // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88, № 3. — P. 1310–1323.
  31. *Kurbaan, A. S.* Differential restenosis rate of individual coronary artery sites after multivessel angioplasty: implications for revascularization strategy. CABRI Investigators. Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation / A. S. Kurbaan, T. J. Bowker, A. F. Rickards // *Am. Heart J.* — 1998. — Vol. 135, № 4. — P. 703–708.
  32. *Laskey, W. K.* Contemporary trends in coronary intervention: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions / W. K. Laskey, S. Kimmel, R. J. Krone // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2000. — Vol. 49, № 1. — P. 19–22.
  33. *Lemos, P. A.* Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study / P. A. Lemos, A. Hoye, D. Goedhart et al. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 11. — P. 1366–1370.
  34. *Mata, L. A.* Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty / L. A. Mata, X. Bosch, P. R. David et al. // *JACC.* — 1985. — Vol. 6. — P. 1239–1244.
  35. *Mintz, G. S.* Intravascular ultrasound evaluation of the effect of rotational atherectomy in obstructive atherosclerotic coronary artery disease / G. S. Mintz, B. N. Potkin, G. Keren et al. // *Circulation.* — 1992. — Vol. 86, № 5. — P. 1383–1393.
  36. *Peters, B. J.* Effectiveness of statins in the reduction of the risk of myocardial infarction is modified by the GNB3 C825T variant / B. J. Peters, A. H. Maitland-van der Zee, B. H. Stricker et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2008. — Vol. 18, № 7. — P. 631–636.
  37. *Puccetti, L.* Genetic influence in antithrombotic actions of atorvastatin in hypercholesterolaemia / L. Puccetti, F. Bruni, A. L. Pasqui et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 38, № 1. — P. 11–16.
  38. *Ribichini, F.* Association study of the I/D polymorphism and plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) as risk factors for stent restenosis / F. Ribichini, V. Ferrero, G. Matullo et al. // *Clin. Sci. (Lond).* — 2004. — Vol. 107, № 4. — P. 381–389.
  39. *Schmitz, H. J.* Greater initial dilatation gives better late angiographic results in percutaneous coronary angioplasty (PTCA) (abstr.) / H. J. Schmitz, T. Kiesslich, S. Effert // *Circulation.* — 1982. — Vol. 66. — P. 11–23 (Suppl. 11).
  40. *Schwartz, R.* The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms / R. Schwartz, D. Holmes, E. Topol // *JACC.* — 1992. — Vol. 20, № 5. — P. 1284–1293.
  41. *Serruys, P. W.* A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group / P. W. Serruys, P. de Jaegere, F. Kiemeneij et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331, № 8. — P. 489–495.
  42. *Serruys, P. W.* A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial / P. W. Serruys, D. P. Foley, G. Jackson et al. // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20, № 1. — P. 58–69.
  43. *Serruys, P. W.* Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months / P. W. Serruys, H. E. Luijten, K. J. Beatt et al. // *Circulation.* — 1988. — Vol. 77, № 2. — P. 361–371.
  44. *Tang, B. K.* Variable activation of lovastatin by hydrolytic enzymes in human plasma and liver / B. K. Tang, W. Kalow // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 47. — P. 449–451.
  45. *Walter, D. H.* Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation / D. H. Walter, V. Schächinger, M. Elsner et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85, № 8. — P. 962–968.
  46. *Wilkinson, G. R.* Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination / G. R. Wilkinson // *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*; eds J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. G. Gilman. — 10th ed. — New York, 2008.
  47. *Zhang, F. L.* Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences / F. L. Zhang, P. J. Casey // *Ann. Rev. Biochem.* — 1996. — Vol. 65. — P. 241–269.

Поступила 01.06.2010