

УДК 616.13-089-06

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.3.1421>**Н.П. Копица, И.Н. Кутя, И.Р. Вишневская**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН Украины», Харьков

Патогенетические механизмы развития рестеноза стентированных коронарных артерий и роль васкулоэндотелиального фактора роста А

Обзор посвящен актуальной проблеме современной кардиологии – рестенозу стента. В связи с широким использованием интервенционных технологий лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца в повседневной клинической практике все чаще встречается проблема рестеноза коронарных артерий в месте имплантированного стента. Казалось бы, эта проблема была решена с внедрением в практику стентов с лекарственным покрытием, которые пришли на смену непокрытым металлическим, однако данные стенты также подвержены рестенозу лишь в более отдаленные сроки. Стратификация риска развития рестеноза в различных группах больных является важной задачей для предотвращения развития данного осложнения. В статье представлен анализ данных относительно патогенетических механизмов развития рестенозов стентированных коронарных артерий в различных стентах, факторов, которые способствуют формированию рестеноза. Показаны результаты исследований роли васкулоэндотелиального фактора роста А (ВЭФР-А) в развитии рестеноза и оценки его прогностического значения, как маркера, участвующего в формировании данного состояния. В обзоре затронуты вопросы полиморфных вариантов гена ВЭФР-А, которые могут быть ассоциированными с развитием данного грозного осложнения.

Ключевые слова: васкулоэндотелиальный фактор роста А, рестеноз стента, полиморфизм гена ВЭФР-А.

Посилання: Копица Н.П., Кутя И.Н., Вишневская И.Р. Патогенетические механизмы развития рестеноза стентированных коронарных артерий и роль васкулоэндотелиального фактора роста А // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2019.– № 3.– С. 14–21.

To cite this article: Kopytsya NP, Kutya IM, Vyshnevskaya IR. Pathogenetic mechanism of stented coronary arteries restenosis and the role of vasculoendothelial growth factor A. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2019;3(26):14-21 (in Russ.).

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – наиболее эффективный метод лечения острых форм ишемической болезни сердца, позволяющий сохранить жизнь сотням тысяч людей во всем мире. Однако после эффективного внутрисосудистого вмешательства часто возникает проблема рестеноза в зоне установленного стента. Предыдущий опыт применения баллонной ангиопластики показал, что частота развития рестеноза достигает 50 % в течение первого года после проведения процедуры. Имплантация металлических стентов снижает вероятность рестеноза до 20–30 %.

Появление стентов с лекарственным покрытием (сиролимус, паклитаксел и др.) еще больше снизило вероятность развития данного осложнения до 5–15 % [9]. Однако внедрение в стандартную практику интервенционной кардиологии стентов с лекарственным покрытием и расширение показаний к чрескожному коронарному вмешательству у пациентов с высоким риском осложнений после острого инфаркта миокарда и у тех, которые имеют сложные поражения, также привело к появлению новой проблемы – рестеноза в покрытом стенте, который встречается в 3–20 % случаев [8]. Выделяют

несколько факторов, которые, возможно, могут способствовать развитию рестеноза стента. К ним относятся биологические, такие как резистентность к лекарственному покрытию стента, гиперчувствительность; механические – неполное открытие устройства, его поломка либо разрыв, неравномерное распределение препарата в стенте, полимерный пилинг, также существуют технические причины, а именно, баротравма вне стентированного сегмента, остаточные непокрытые атеросклеротические бляшки. Интересно, что предикторы, способствующие формированию рестеноза стента с лекарственным покрытием, не отличаются от таковых при имплантации металлического. Такие факторы, как наличие сахарного диабета в анамнезе, сложное повреждение, малый диаметр сосудов, длинный или нерасправленный стент, одинаково часто встречаются в обеих группах.

Основным отличием является отсроченное развитие рестенозов стентов с лекарственным покрытием, что соответствует примерно 2 годам от момента его установки. Причина позднего увеличения неоинтимальной гиперплазии в этой группе пациентов все еще неясна, но это может быть связано с задержкой процессов заживления, устойчивой биологической реакцией, вызванной лекарственным средством вскоре после имплантации, или реакцией гиперчувствительности к полимеру. Необходимы дальнейшие исследования для изучения клинической значимости постоянного неоинтимального роста и установления соответствующей продолжительности наблюдения после имплантации этого типа стентов [8].

Несмотря на прогресс и дальнейшее развитие технологий, возникновение рестеноза в области имплантированного стента является ахиллесовой пятой в интервенционной кардиологии, особенно учитывая тот факт, что частота имплантации непокрытых стентов при остром инфаркте миокарда в Украине остается довольно высокой.

Целью данного обзора было показать, какие факторы могут играть роль в прогнозировании развития рестеноза стента у пациентов, которые перенесли острый инфаркт миокарда.

Патофизиологические аспекты развития рестеноза

В развитии рестеноза в коронарном стенте участвует множество реакций и процессов, включая десквамацию эндотелия, разрыв внутренней эластической мембраны, повреждение мышечного слоя сосудов, активацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, миграцию и пролиферацию

гладкомышечных клеток [31]. Гистологический анализ показал, что у пациентов с имплантированным металлическим стентом в течение первой недели после процедуры неоинтима состоит из 60 % сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) и 30 % нейтрофилов. В последующие недели после процедуры отношение нейтрофилов снижается, а СГМК представляют более 90 % клеток неоинтими [21]. Серия процессов, происходящих в сосудистой стенке после механического повреждения, приводит к активации и пролиферации СГМК и изменению фенотипа от сократительного до пролиферативного и секреторного [31]. Увеличение пролиферации СГМК приводит к постепенному сужению просвета сосуда в зоне стента.

Учитывая значительные последствия позднего рестеноза в прогностическом плане, большое клиническое значение имеет определение того, какие факторы способствуют этому процессу.

Васкулоэндотелиальный фактор роста А как предиктор формирования рестеноза стента у больных с разными формами ишемической болезни сердца

Несколько исследований, проведенных до настоящего времени, показали роль васкулоэндотелиального фактора роста А (ВЭФР-А) в развитии этого осложнения [13, 16, 17, 25]. ВЭФР-А способствует сохранению функции эндотелиальных клеток и стимулирует миграцию и выживание эндотелиальных клеток в условиях ишемии. Многие исследования на животных установили, что ВЭФР-А ускоряет эндотелизацию и ингибирует образование неоинтими [32].

Однако ВЭФР-А также может усугубить рестеноз, воздействуя на прогрессирование атеросклеротической бляшки и индуцируя воспаление. В нескольких исследованиях показано, что увеличение уровня ВЭФР-А в крови в течение 24 ч [15] и 4 нед [23] после ЧКВ связано с рестенозом. Однако ангиографический контроль этих исследований продолжался не более 6–12 мес, что было ограничением, которое, возможно, сказалось на результатах. Кроме того, ВЭФР-А может активировать эндотелиальные клетки-предшественники [1], которые принимают участие в улучшении реэндотелизации поврежденного участка сосуда, но, с другой стороны, могут участвовать и в формировании неоинтими [33].

На сегодняшний день продолжают исследования роли ВЭФР-А в развитии рестеноза стента.

та, имеющиеся данные литературы во многом являются противоречивыми.

К.М. Katsaros и соавторы изучили влияние ВЭФР-А на развитие рестеноза у 85 пациентов, которым было имплантировано 159 стентов с лекарственным покрытием (с паклитаксолом – 75 %, сиролимус-элюирующих – 25 %). Уровни сывороточной концентрации ВЭФР-А были определены до и через 24 ч после ЧКВ. Исходный уровень ВЭФР-А в сыворотке крови не отличался у пациентов с рестенозом и без него. Проведение ЧКВ не влияло на уровень сывороточной концентрации ВЭФР-А у пациентов без развившегося рестеноза (до ЧКВ – 584,4 (314,4–844,9), через 24 ч после ЧКВ – 515,1 (302,5–770,5) пг/мл). В то же время, уровень ВЭФР-А через 24 ч после проведенного ЧКВ значительно увеличился у пациентов с последующим рестенозом – от 344,4 (170,2–841,9) пг/мл до 809,1 (618,3–1,066,2) пг/мл ($p < 0,005$) [13] (рис. 1).

Пациенты, у которых не было отмечено повышения ВЭФР-А после ЧКВ, частота развития рестеноза стента составила 2,4 % (1 из 41) по сравнению с частотой рестеноза 26,2 % (11 из 42) у пациентов с увеличением ВЭФР-А после процедуры ($p < 0,05$). Это не зависело от клинических и ангиографических факторов риска. Также не выявлено статистически значимой взаимосвязи с воспалительными маркерами (уровень лейкоцитов крови, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α). Исследователи предположили, что имеющаяся более высокая локальная концентрация ВЭФР-А в области стентированной бляшки объясняется влиянием интервенционной процедуры и отражает степень травматизации при имплантации стента.

Многие исследователи считают, что ВЭФР-А после повреждения сосудов может способствовать развитию пролиферации СГМК [17, 23, 26] и приводить к увеличению адвентициальной неоваскуляризации, образованию неоинтимы [5, 6]. Таким образом, можно предположить, что увеличение циркулирующего ВЭФР-А у пациентов с развившимся рестенозом стента может быть следствием повышенной концентрации ВЭФР-А локально в артериальной стенке.

Полученные данные Е. Kazmierczak и соавторов согласуются с предыдущим исследованием и показывают предрасположенность к развитию рестеноза стента при повышении концентрации в сыворотке крови ВЭФР-А у пациентов, подвергшихся сосудистому стентированию по поводу стабильной ишемической болезни сердца.

Так, авторы определяли уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ВЭФР-А перед началом

проведения ЧКВ с одновременной ангиопластикой и стентированием коронарной артерии и через 4 нед после имплантации стента. Контрольную коронарографию проводили через 8–12 мес после ЧКВ. Статистически значимое увеличение уровней ИЛ-6 (от $(4,02 \pm 4,40)$ до $(10,90 \pm 8,23)$ пг/мл) и ВЭФР-А (от $(310,13 \pm 50,90)$ до $(392,32 \pm 106,84)$ пг/мл) было отмечено через 4 нед после имплантации стента в группе с рестенозом [16] (рис. 2).

Таким образом, повышенные уровни ИЛ-6 и ВЭФР-А в сыворотке крови пациентов со стабильной стенокардией, измеренные через 4 нед после коронарной ангиопластики с имплантацией стента, могут указывать на повышенный риск ангиографического рестеноза и поражения коронарной артерии *de novo*.

Роль биомаркера васкулоэндотелиального фактора роста А в долгосрочном прогнозе формирования рестеноза стента

Совершенно противоположные данные приводят J. Yin и соавторы, которые оценивали взаимосвязь между уровнем ВЭФР-А в сыворотке крови и отсроченным рестенозом стента (срок наблюдения составил 5 лет). Это исследование было ретроспективным и включало пациентов, которые прошли процедуру реваскуляризации стентами с лекарственным покрытием по поводу стабильной и нестабильной стенокардии. Больные были разделены на

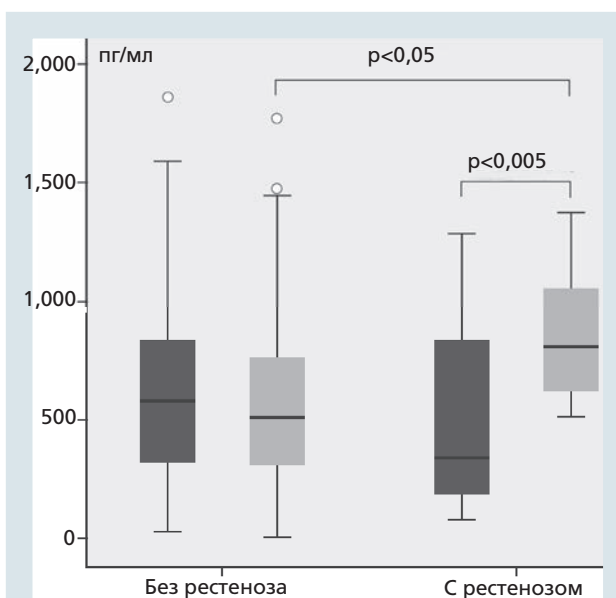


Рис. 1. Уровни ВЭФР-А перед ЧКВ и через 24 ч после ЧКВ у пациентов с рестенозом стента и без него при последующем наблюдении через 8 месяцев [15]

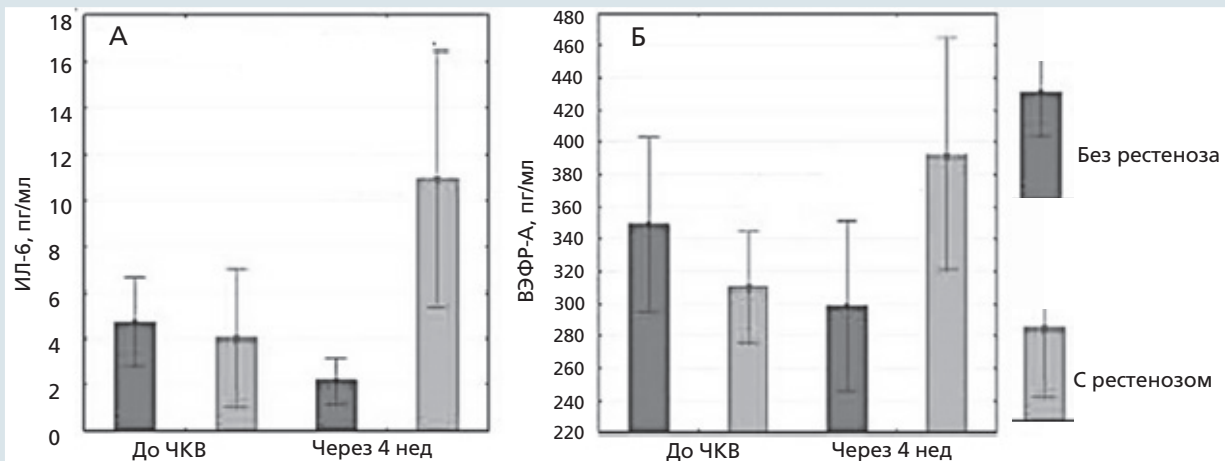


Рис. 2. Содержание ИЛ-6 (А) и ВЭФР-А (Б) у пациентов в зависимости от наличия рестеноза стента до ЧКВ и через 4 недели после имплантации стента [16]

две группы (с рестенозом и без рестеноза) по результатам коронароангиографии, проведенной через 12 месяцев с момента реваскуляризации. Уровень ВЭФР-А определяли перед проведением контрольной коронароангиографии. Не выявлено существенных различий между группами по исходным характеристикам, включая возраст, соотношение полов, анамнез артериальной гипертензии или сахарного диабета, а также статус курения или лабораторные показатели (холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности), но уровень высокочувствительного С-реактивного протеина был выше в группе рестеноза ($p = 0,05$). Уровень ВЭФР-А сыворотки был значительно ниже в группе рестеноза, чем в группе без него (соответственно 96,34 (48,18; 174,14) и 179,14 (93,59; 307,74) пг/мл; $p < 0,0001$). Далее группу пациентов с рестенозом разделили на две подгруппы: поздний рестеноз (1–4 года: П-РСТ) и очень поздний (≥ 5 лет: ОП-РСТ). Обнаружено, что уровни ВЭФР-А в сыворотке крови как в группе П-РСТ, так и в группе ОП-РСТ были значительно ниже, чем у больных без рестеноза (не-РСТ) (П-РСТ 125,99 (66,52; 181,68) по сравнению с не-РСТ 190,48 (92,97; 345,5) пг/мл; $p = 0,03$ и ОП-РСТ 64,36 (35,71; 156,3) по сравнению с не-РСТ 139,95 (98,39; 271,4) пг/мл; $p = 0,0007$) [33] (рис. 3).

Предположено, что более низкие уровни ВЭФР-А могут отражать эндотелиальную дисфункцию у пациентов с поздним рестенозом, это согласуется с предыдущими исследованиями, которые продемонстрировали связь между ВЭФР-А и улучшением эндотелиальной функции [21]. Кроме того, С. Ramos и соавторы сообщали,

что низкая концентрация ВЭФР-А связана с повышенным риском госпитализации и комбинированных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего последующего наблюдения [25].

Вклад ВЭФР-А в развитие рестеноза стента является весьма спорным вопросом. Предыдущие исследования показали, что повышенные уровни циркулирующего ВЭФР-А через 24 ч и 4 нед после ЧКВ были тесно связаны с рестенозом [15, 16]. Тем не менее, в других исследованиях выявлено, что эндотелиальное повреждение после вмешательства было достаточным для стимулирования роста неоинтимы. ВЭФР-А

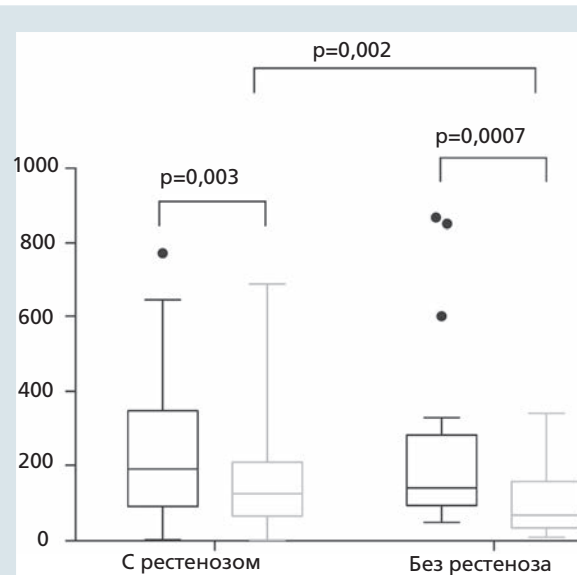


Рис. 3. Сравнение уровней ВЭФР-А в сыворотке между пациентами с рестенозом и без него в поздние (1–4 года) и очень поздние фазы (≥ 5 лет) наблюдения [33]

способствует эндотелизации и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток [14]. Кроме того, в нескольких исследованиях на животных доказано, что локальный перенос гена ВЭФР-А может улучшить эндотелиальное заживление и, следовательно, уменьшить рестеноз после имплантации стента [10].

Несоответствия в данных литературы подчеркивают важность проведения дальнейших исследований роли ВЭФР-А в развитии рестеноза стента.

Определение риска развития и предотвращение рестеноза является важной проблемой коронарных вмешательств, которые должны начаться еще до процедуры. Раннее распознавание факторов, влияющих на данный процесс, и возможность их коррекции способствуют предотвращению данного осложнения или менее сложным поражениям, развивающимся в последующем. Однако есть некоторые причины, связанные с развитием рестеноза стента, на которые нет возможности повлиять, такие как генетические полиморфизмы. Так, в предыдущих исследованиях определены полиморфные варианты генов, связанные с высоким риском рестеноза, и среди них гены, кодирующие рецептор ангиотензина II типа 1 [27], CD18 [19], антагонисты рецептора интерлейкина-1 [5], рецепторы гликопротеина IIIa [6].

Полиморфизм гена васкулоэндотелиального фактора роста А и его роль в прогнозе развития рестеноза стента

До недавнего времени не было данных о роли полиморфизма гена ВЭФР-А в отношении развития рестеноза стента. Т. Osadnik и соавторы исследовали взаимосвязь между полиморфизмом rs699947 ВЭФР-А гена и развитием рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся стентированию коронарных артерий с последующей контрольной ангиографией. Значимый рестеноз был определен как сужение просвета сосуда > 50 % в стентированном сегменте коронарной артерии, также была проведена оценка потери позднего просвета в сосуде во время контрольного интервенционного вмешательства. Пациенты были разделены на две группы – с ангиографически значимым рестенозом (n = 53) и без такового (n = 212). Частота рестеноза не различалась для отдельных генотипов анализируемого полиморфизма и не была связана с риском ангиографически значимого рестеноза. В многопараметрическом анализе потеря позднего просвета в сосуде была значительно выше

у пациентов с генотипом А/А полиморфизма ВЭФР-А по сравнению с генотипами А/С и С/С (p < 0,05) [24].

Z. Vaguura и соавторы анализировали ассоциацию двух полиморфизмов rs699947 и rs2010963 гена ВЭФР-А и развитие рестеноза после имплантации металлического стента. 205 пациентов было вовлечено в данное исследование, в последующем разделены на группы диффузного рестеноза и контрольную. Период до проведения повторной ангиографии составлял в среднем (2,6±2,7) года в контрольной группе и (1,1±1,4) года в группе диффузного рестеноза. Многофакторный анализ, скорректированный на клинические показатели (индекс массы тела, артериальная гипертензия, курение, хроническая почечная недостаточность, среднее время повторной ангиографии, общая длина стента и общее количество имплантированных стентов), показал, что полиморфизм rs699947 гена ВЭФР-А не связан с риском развития диффузного рестеноза стента. Это в полной мере согласуется с результатами предыдущего исследования. Сравнение генотипического распределения контрольной группы с группой диффузного рестеноза стента показало, что последний был значительно реже у носителей генотипов С/С и С/С полиморфизма rs2010963 по сравнению с индивидуумами с генотипом G/G (гомозиготный нормальный) (отношение шансов 0,56) [2].

После ЧКВ в пораженной коронарной артерии происходит процесс, подобный заживлению ран. ВЭФР-А играет важную роль непосредственно в процессе эндотелизации, а также оказывает косвенное влияние на каскад воспаления, пролиферацию и миграцию СГМК [11]. Соответственно, стимулирующий эффект на сосудистый эндотелий ВЭФР-А необходим для восстановления целостности стенки сосуда, но он также может стать причиной рестеноза через гиперплазию неоинтимы [3]. Небольшие модификации продукции или функции ВЭФР-А из-за генетических полиморфизмов могут иметь значительные последствия. Оба полиморфизма rs699947 и rs2010963 расположены в промоторной области (5'UTR) и, как известно, влияют на транскрипцию гена ВЭФР-А, что приводит к более низкому уровню белка в сыворотке. Rs2010963 (+405C>G), вероятно, является функциональным полиморфизмом, поскольку уровни биомаркера в сыворотке у субъектов с генотипом GG оказались выше, чем в других генотипах [28]. Примечательно, что только rs2010963 показал связь с диффузным рестенозом стента, при том, что оба полиморфизма, как известно, влияют на транскрипцию и экспрессию ВЭФР-А. Объяснение этому может быть связано

с тем, что в высокополиморфном гене, таком как ВЭФР-А, ни один из гаплотипов не ответственен за продукцию ВЭФР-А самостоятельно, а скорее влияние нескольких локусов является более вероятным.

Генетические вариации гена нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы уточнить гаплотип «риска», который затем может быть использован в более широком проспективном исследовании пациентов [4].

Обсуждение

Причины, влияющие на процесс сужения просвета сосуда в месте имплантированного стента, не были четко определены. Во многих исследованиях обсуждаются предикторы, влияющие на данный процесс, включая клинические и механические, а также факторы, которые проявляются в изменениях на гистологическом и молекулярном уровне. Определение предпосылок к развитию рестеноза стента после ЧКВ, проведение стратификации риска развития данного осложнения для пациентов, проведение интервенционной терапии или профилактических мер могут стать новыми направлениями кардиологии в будущем [6].

ВЭФР-А представляет собой наиболее эффективный сигнальный белок, стимулирующий васкулогенез, позволяющий снизить частоту рестенозов [12]. Это осуществляется за счет того, что данный биомаркер способствует нормальному функционированию эндотелиальных клеток и способствует их выживанию. Многие исследования на животных показали, что ВЭФР-А ускоряет эндотелиализацию и ингибирует образование неоинтимы [32]. Насколько

нам известно, связь между уровнем циркулирующего ВЭФР-А и поздним рестенозом изучена недостаточно, что открывает нам перспективу для будущих исследований. В 2017 г. в журнале «BioMed Research International» были опубликованы результаты исследования роли ВЭФР-А в развитии отсроченного рестеноза, где доказано, что низкий инициальный уровень ВЭФР-А является независимым фактором риска рестеноза стента через 5 лет после его имплантации. Однако данное исследование является ретроспективным, биомаркер не был определен серийно, а также для подтверждения сужения просвета в стентированном сегменте сосуда авторы использовали ангиографию без внутрисосудистой визуализации [33].

Также существуют факторы, на которые мы не можем влиять, такие как генетические особенности каждого индивидуума, на которые, однако, необходимо обращать внимание с целью выявления пациентов с высоким риском. С быстрым развитием технологий генетических исследований есть надежда на их использование в рутинной практике для персонализированной оценки риска и применения стентов нового поколения в случае высокой опасности рестеноза.

Выводы

Результаты многих исследований, представленных в обзоре, обосновывают роль ВЭФР-А как потенциального маркера прогноза рестеноза стента. Будущие исследования могут укрепить знания о практических методах прогнозирования формирования рестеноза для снижения риска осложнений у больных с ишемической болезнью сердца, особенно ее острыми формами.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование статьи – Н.К.; сбор материала – И.К., И.В.; обработка данных литературы, написание статьи – И.К.; структурирование статьи, формулировка выводов – И.В.

Литература

- Asahara T., Takahashi T., Masuda H. et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *Embo J.*– 1999.– Vol. 18.– P. 3964–3972.
- Bagyura Z., Kiss L., Berta B. et al. Association between VEGF Gene Polymorphisms and In-Stent Restenosis after Coronary Intervention Treated with Bare Metal Stent // *Dis Markers.*– 2017.– Vol. 7.– P. 9548–9612. doi: 10.1155/2017/9548612.
- Bräsen J.H., Kivellä A., Röser K. et al. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-BB expression, iron deposition, and oxidation-specific epitopes in stented human coronary arteries // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*– 2001.– Vol. 21 (11).– P. 1720–1726. doi: 10.1161/hq1101.098230.
- Breunis W.B., Biezeveld M.H., Geissler J. et al. Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease // *Arthritis and Rheumatism.*– 2006.– Vol. 54 (5).– P. 1588–1594. doi: 10.1002/art.21811.
- Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile P.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression // *Nat. Med.*– 2001.– Vol. 7.– P. 425–429.
- Cheng G., Chang F.J., Wang Y. et al. Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up // *Med. Sci. Monit.*– 2019.– Vol. 25.– P. 240–247. doi: 10.12659/MSM.908692
- Choi D.H., Kang S.N., Kimetal S.M. Growthfactors-loaded stents modified with hyaluronic acid and heparin for induction of rapid and tight re-endothelialization // *Colloids and Surfaces B Biointerfaces.*– 2016.– Vol. 141.– P. 602–610.
- Dangas G., Claessen B., Caixeta A. et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 56 (23).– P. 1897–1907. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.028.
- Fattori R., Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention // *Lancet.*– 2003.– Vol. 361.– P. 247–249. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12275-1.
- Gossl M., Herrmann J., Tang H. et al. Prevention of vasa vasorum neovascularization attenuates early neointima formation in experimental hypercholesterolemia // *Basic Res. Cardiol.*– 2009.– Vol. 104.– P. 695–706.
- Grosskreutz C.L., Anand-Apte B., Dupláa C. et al. Vascular endothelial growth factor-induced migration of vascular smooth muscle cells in vitro // *Microvascular. Research.*– 1999.– Vol. 58 (2).– P. 128–136. doi: 10.1006/mvrv.1999.2171.
- Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S. et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis // *Pharmacol. Rev.*– 2004.– Vol. 56.– P. 549–580. doi: 10.1124/pr.56.4.3.
- Hutter R., Carrick F.E., Valdiviezoetal C. Vascularendothelial growth factor regulates reendothelialization and neointima formation in a mouse model of arterial injury // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110 (16).– P. 2430–2435.
- Kastrati A., Koch W., Berger P.B. et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting // *J. Amer. College Cardiology.*– 2000.– Vol. 36 (7).– P. 2168–2173. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01014-7.
- Katsaros K.M., Kastl S.P., Krychtiuk K.A. et al. An increase of VEGF plasma levels is associated with restenosis of drug-eluting stents // *EuroIntervention.*– 2014.– Vol. 10 (2).– P. 224–230. doi: 10.4244/EIJV10I2A36.
- Kazmierczak E., Grajek S., Kowal J. et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents // *Eur. Review for Medical and Pharmacological Sciences.*– 2014.– Vol. 18 (15).– P. 2169–2175.
- Keavney B. Outcome following percutaneous coronary intervention: not, so far, in our genes // *Heart.*– 2003.– Vol. 89 (3).– P. 247–248. doi: 10.1136/heart.89.3.247.
- Khurana R., Zhuang Z., Bhardwaj S. et al. Angiogenesis-dependent and independent phases of intimal hyperplasia // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110 (16).– P. 2436–2443.
- Koch W., Böttiger C., Mehilli J. et al. Association of a CD18 gene polymorphism with a reduced risk of restenosis after coronary stenting // *Amer. J. Cardiology.*– 2001.– Vol. 88 (10).– P. 1120–1124. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02045-8.
- Kollum M., Kaiser S., Kinscherf R. et al. Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits. Role of macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 1997.– Vol. 17 (11).– P. 2383–2388.
- Leopold J.A. Neoatherosclerosis: another consequence of endothelial dysfunction? // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2014.– Vol. 7 (5).– P. 635–637. doi: 10.1161/circinterventions.114.001994.
- Li D., Zhang C., Song F. et al. VEGF regulates FGF-2 and TGF-1 expression in injury endothelial cells and mediates smooth muscle cells proliferation and migration // *Microvascular Research.*– 2009.– Vol. 77 (2).– P. 134–142.
- Ohtani K., Egashira K., Hiasa K. et al. Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110 (16).– P. 2444–2452.
- Osadnik T., Strzelczyk J.K., Reguła R. et al. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF- β 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent // *Plos one.*– 2016.– Vol. 11 (3). doi: 10.1371/journal.pone.0150500.e150500.
- Ramos C., Napoleao P., Selas M. Freixo C. et al. Prognostic value of vegf in patients submitted to percutaneous coronary intervention // *Disease Markers.*– 2014.– Vol. (7).
- Shiojima I., Walsh K. The role of vascular endothelial growth factor in restenosis: the controversy continues // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 2283–2286.
- Verschuren J.J.W., 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.– Vol. 7(8). doi: 10.1371/journal.pone.0042401. e42401.
- Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: Correlation with variation in VEGF protein production // *Cytokine.*– 2000.– Vol. 12.– P. 1232–1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692.
- Weintraub W.S. The pathophysiology and burden of restenosis // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100 (5A).– P. 3K–9K.
- Wu X., Zhao Y., Tang C. et al. Re-endothelialization study on endovascular stents seeded by endothelial cells through up- or downregulation of VEGF // *ACS Appl. Mater. Interfaces.*– 2016.– Vol. 8.– P. 7578–7589. doi: 10.1021/acsami.6b00152.
- Xuming Dai, Wiernek S., Evans J.P., Runge M.S. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction // *World J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 26.– Vol. 8 (1).– P. 1–23. doi: 10.4330/wjc.v8.i1.1.
- Yang J., Zeng Y., Zhang C. et al. The prevention of restenosis in vivo with a VEGF gene and paclitaxel co-eluting stent // *Biomaterials.*– 2013.– Vol. 34 (6).– P. 1635–1643. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.006.
- Yin J., Shen L., Ji M. et al. Inverse Relationship between Serum VEGF Levels and Late In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents // *Biomed. Res. Int.*– 2017.– Vol. (6).– Article ID 8730271. doi: 10.1155/2017/8730271.
- Yu Y., Gao Y., Qin J. et al. CCN1 promotes the differentiation of endothelial progenitor cells and reendothelialization in the early phase after vascular injury // *Basic. Res. Cardiol.*– 2010.– Vol. 105.– P. 713–724.

М.П. Копиця, І.М. Кутя, І.Р. Вишневська

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Патогенетичні механізми розвитку рестенозу стентованих коронарних артерій та роль васкулоендотеліального фактора росту А

Огляд присвячено актуальній проблемі сучасної кардіології – рестенозу стента. У зв'язку із широким використанням інтервенційних технологій лікування гострих та хронічних форм ішемічної хвороби серця в повсякденній клінічній практиці все частіше трапляється проблема рестенозу коронарних судин у місці імплантованого стента. Здавалося, ця проблема була вирішена з впровадженням у клінічну практику стентів з лікувальним покриттям, які прийшли на зміну непокритим металевим стентам, однак вони теж схильні до рестенозу, тільки у більш віддалений період. Стратифікація ризику розвитку рестенозу стента в різних групах хворих – важливе завдання для запобігання виникненню цього ускладнення. У статті проведено аналіз спостережень, в яких вивчали патогенетичні механізми розвитку рестенозу стентованих коронарних судин різними видами стентів та фактори, що сприяють формуванню рестенозу. Наведено результати досліджень стосовно ролі васкулоендотеліального фактора росту А (ВЕФР-А) в розвитку цього ускладнення й аналізу його прогностичного значення як маркера розвитку цього стану. В огляді порушено питання генетичної схильності до рестенозу стентованих коронарних судин та ролі поліморфних варіантів гена ВЕФР-А, які можуть асоціюватися з цим ускладненням.

Ключевые слова: васкулоендотеліальний фактор росту А, рестеноз стента, поліморфізм гена ВЕФР-А.

M.P. Kopytsya, I.M. Kutya, I.R. Vyshnevskya

L.T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Pathogenetic mechanism of stented coronary arteries restenosis and the role of vasculoendothelial growth factor A

The contemporary issue of in-stent restenosis is reviewed in the article. The widespread use of interventional technologies for the treatment of acute and chronic forms of ischemic heart disease led to the appearance of the problem of coronary artery restenosis at the implantation site. The problem was apparently solved through introduction of drug-eluting stents instead of bare-metal stents. However, these stents also led to restenosis, but in more remote period. The issue of the contemporary cardiology is how to avoid this complication. Risk stratification of restenosis development in various groups of patients is a main task today, as the treatment of this condition is not simple. The article analyzes data of the studies conducted up to date. It studies the pathogenetic mechanisms that would develop restenosis of the previously stented coronary arteries (in various stents) and factors contributing to the formation of restenosis. The results of the studies show that vasculoendothelial growth factor A (VEFR-A) plays a role in the development of restenosis and might predict the formation of this complication. The review addresses the issues of different genotypes of VEFR-A, which may predispose to the formation of stent restenosis.

Key words: vascular endothelial growth factor A, stent restenosis, polymorphism of the VEGF-A gene.