

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ (АДИПОНЕКТИНА, Р-СЕЛЕКТИНА, ИНТЕГРИНА  $\beta 3$ ) В КАЧЕСТВЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ РЕСТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

<sup>1</sup>Черняк А. А. ([chernyak.evs@gmail.com](mailto:chernyak.evs@gmail.com)), <sup>2</sup>Снежицкий В. А. ([snezh@grsmu.by](mailto:snezh@grsmu.by))

<sup>1</sup>УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Цель:* проанализировать литературные данные о роли адипонектина, Р-селектина и интегрин  $\beta 3$  в патогенезе развития рестеноза внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования, а также возможности использования перечисленных биомаркеров в качестве предикторов рестенозирования.

*Результаты.* Были рассмотрены некоторые аспекты патогенеза развития рестеноза внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования, в том числе роль адипонектина, Р-селектина и интегрин  $\beta 3$ , а также их прогностическое значение.

*Выводы.* Приведенные данные свидетельствуют о возможной роли адипонектина, Р-селектина и интегрин  $\beta 3$  в патогенезе развития рестеноза внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. Однако результаты выполненных исследований, в которых оценивалось прогностическое значение перечисленных биомаркеров в аспекте развития рестеноза внутри стента, носят противоречивый характер.

**Ключевые слова:** коронарное стентирование, рестеноз внутри стента, прогноз, биомаркеры, адипонектин, Р-селектин, интегрин  $\beta 3$ , Т-кадгерин.

### Введение

Несмотря на значительный прогресс интервенционной кардиологии, многие вопросы лечения и профилактики осложнений чрескожных коронарных вмешательств остаются открытыми. Важной проблемой является развитие рестеноза в области установленного стента. Благодаря использованию стентов с лекарственным покрытием частоту развития рестеноза удалось значительно снизить, однако данный вопрос все еще остается актуальным, так как обуславливает неэффективность проведенного лечения [1].

Как правило, рестеноз определяется как уменьшение просвета артерии более чем на 50% при контрольной ангиографии, возникшее после чрескожного коронарного вмешательства. Следует отметить, что возникающий рестеноз не всегда проявляется клинически. Среди предикторов рестеноза выделяют малый размер стентированного сосуда, большую протяженность стентированного участка, особенности морфологии поврежденной стенки сосуда, наличие сахарного диабета, предшествующее шунтирование коронарных артерий [1].

Морфологической основой рестеноза могут быть следующие процессы: острый или подострый пролапс разрушенной бляшки; эластическая отдача стенки артерии; констриктивное ремоделирование; гиперплазия неоинтимы; неоатеросклероз внутри стента. Mintz и соавт. исследовали ремоделирование стенки артерии с помощью внутрисосудистого УЗИ, ими было выделено позитивное (экспансивное) ремоделирование, и негативное, констриктивное [2]. Ремоделирование обусловлено миграцией гладкомышечных клеток в область интимы и приобретением ими секроторного фенотипа, вследствие

чего они начинают продуцировать компоненты межклеточного матрикса, что приводит в случае констриктивного ремоделирования к сужению просвета артерии из-за формирования в её стенке соединительнотканного рубца [3]. Эластические волокна в составе внутренней и наружной эластических мембран могут вызывать эластическую «отдачу» после расширения просвета в ходе вмешательства; за счет этого механизма возможно уменьшение диаметра просвета до 40% в течение короткого времени [4]. Кроме того, в качестве причины развития рестенозирования рассматривается развитие атеросклеротического процесса, т. н. неоатеросклероз. Считается, что травмирование бляшки приводит к более агрессивному развитию местного атеросклеротического процесса с развитием воспалительной реакции, что способствует рестенозированию. Повреждение, наносимое эндотелию при вмешательстве, приводит к обнажению субинтимально расположенного коллагена и к нарушению выработки ряда веществ, таких как оксид азота, простаглицлины, тканевый активатор плазминогена и др. [5], что ведет к тромбозу, вазоконстрикции, воспалению, а также активации и пролиферации клеток. Кроме того, поврежденные эндотелиоциты в большом количестве экспрессируют ингибитор активатора плазминогена-1, фибронектин, тромбоспондин, интегрин, селектины, ряд ростовых факторов и другие вещества, приводящие к активации и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что в ряде случаев приводит к описанному выше констриктивному ремоделированию стенки сосуда.

Вызывает большой интерес роль тромбоцитов в развитии рестенозирования. Несмотря на то, что клинически значимый тромбоз внутри стента развивается редко, повреждение эндоте-

лия и обнажение субэндотелиально расположенных структур, в частности коллагена, фактора Виллебранда, фибронектина приводит к активации и адгезии тромбоцитов, которые в свою очередь способны к секреции ростовых факторов, вызывающих пролиферацию гладкомышечных клеток и формирование гиперплазированной неоинтимы [6]. Следует добавить, что стеноз приводит к тромбированию суженного просвета [7]. В связи с применением стентов такие механизмы, как эластическая отдача и ремоделирование, отошли на второй план, и наибольшую проблему представляет гиперплазия неоинтимы [4]. Описано также отличие рестеноза, наблюдаемого после применения разных видов стентов; так, при использовании голометаллических стентов в очаге гиперплазии неоинтимы наблюдается большое количество гладкомышечных клеток, в то время как при применении покрытых стентов преобладает богатый протеогликанами матрикс.

#### *Адипонектин*

В 1999 г. Funakashi и соавт. описали пептид, в большом количестве секретируемый белой жировой тканью – адипонектин [8]. Дальнейшие исследования показали значительную роль адипонектина в различных метаболических процессах, в частности был выявлен его кардиопротекторный эффект. Уровень адипонектина парадоксально снижается при повышении массы жировой ткани, что позволяет рассматривать его как один из молекулярных «мостиков» между ожирением и заболеваниями, ассоциированными с повышенной массой тела: неалкогольный стеатогепатит, сердечная недостаточность, онкологические заболевания. В эксперименте было показано, что у мышей с выключенным геном адипонектина отмечались более высокий уровень артериального давления, распространенные инфаркты миокарда, выраженная постинфарктная дисфункция сердечной мышцы и другое [9]. Также отмечены противовоспалительные, антидиабетические эффекты адипонектина и его способность стимулировать рост сосудов [10].

Полученные результаты подтверждались при обследовании людей: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа ассоциировались с более низким уровнем адипонектина [11, 12].

Интересным представляется сравнение свойств адипонектина и рапамицина в исследовании, проведенном Ding и соавт. Было показано, что хотя и адипонектин, и рапамицин стимулируют дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов, что является положительным эффектом, однако их влияние на эндотелиальные клетки разное. В отличие от рапамицина, адипонектин усиливает миграцию эндотелиальных клеток и таким образом способствует реэндотелизации стента, предотвращает апоптоз эндотелиоцитов, усиливает продукцию NO и оказывает противовоспалительный эффект.

Рецептором, обеспечивающим воздействие

адипонектина на сердечно-сосудистую систему, является T-кадгерин. Отмечается его высокая экспрессия клетками сердечной и скелетной мускулатуры, сосудов. T-кадгерин не имеет внутриклеточного домена, в связи с чем предполагается, что он является неким корцептором для рецепторов AdipoR1 и AdipoR2, которые, как правило, ассоциируются с метаболическими эффектами адипонектина. Таким образом, при отсутствии T-кадгерина адипонектин не оказывает протективного влияния на сердечно-сосудистую систему, однако его метаболические эффекты сохраняются [13,14].

Была исследована зависимость между определенными вариантами гена T-кадгерина (CDH13) и уровнем адипонектина в крови [13, 14]. Так, некоторые варианты ассоциированы с повышенным уровнем адипонектина в крови, однако оставалось неясным клиническое значение этого факта. В дальнейшем было показано, что данные варианты гена парадоксально ассоциированы с нарушением липидного обмена и инсулинорезистентностью у пациентов, что позволило говорить о наличии определенной резистентности к адипонектину в ответ на повышение его уровня [15]. Наличие у адипонектина кардиопротекторного действия позволило предположить его значимость как предиктора течения заболеваний сердечно-сосудистой системы и осложнений после проведенного лечения, в частности стентирования коронарных артерий. В ранних исследованиях не отмечалось наличия корреляции между уровнем адипонектина в плазме крови и риском рестенозирования просвета стентированной коронарной артерии, однако прослеживалась связь между низким уровнем адипонектина и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как избыточная масса тела, сахарный диабет и резистентность к инсулину [16, 17]. Однако уже в исследовании Nishimura и соавт. была показана связь между пониженным уровнем адипонектина и риском развития рестеноза [18]. Было показано, что у пациентов с развившимся рестенозом исходный уровень адипонектина был достоверно ниже. Данное исследование ограничено тем, что уровень адипонектина измерялся только до стентирования. В работе Moldoveanu и соавт. исследовалась концентрация адипонектина, а также провоспалительных пептидов как до, так и спустя определенные временные промежутки (сразу после стентирования, спустя 24 ч, 48 ч, 6 мес.). Подобное исследование проведено и Sako. В работе Moldoveanu, как и в работе Nishimura, показана корреляция между низким уровнем адипонектина и повышенным риском рестенозирования. За пороговый уровень принималась концентрация адипонектина в плазме крови 4,9 нг/мл. Хотя в исследовании Sako рестеноз у пациентов не развился, было отмечено, что диаметр стеноза в процентах после стентирования находился в обратной зависимости от уровня адипонектина в крови, что может служить косвенным подтверждением значимости адипонектина как предиктора рестенозирования. В работах других

исследователей корреляция между уровнем адипонектина и риском рестенозирования также подтверждена. В некоторых же работах подобная корреляция не отмечена [19]. Однако в работе Shioji найдена связь между низким уровнем адипонектина (менее 4,9 нг/мл) и сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными осложнениями после стентирования [19].

Таким образом, на основании большого количества исследований можно судить о значимости адипонектина как предиктора развития рестеноза. Следующим шагом является изучение влияния полиморфизмов гена адипонектина на вероятность рецидива стеноза. Хотя найдена связь между разными вариантами полиморфизмов и сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями [20], ассоциация их с рестенозированием просвета стентированных артерий остаётся не до конца изученной. При этом в патогенезе рестенозирования может играть роль как генетически обусловленный низкий уровень адипонектина, так и изменение его взаимодействия с кардиомиоцитами и другими клетками сердечно-сосудистой системы. В исследовании Viernetova-Vasku и соавт. была показана связь Т-аллели (полиморфизм +45Т/С) с меньшим минимальным диаметром просвета после стентирования и более низким уровнем адипонектина в сравнении с С-аллелью. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### ***Р-селектин***

Р-селектин является маркером активированных тромбоцитов. В покоящихся тромбоцитах этот белок находится на поверхности мембран  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, при активации которых происходит слияние мембран тромбоцита и  $\alpha$ -гранулы с выделением их содержимого, при этом Р-селектин оказывается встроенным в цитоплазматическую мембрану. Быстрое перемещение Р-селектина на поверхность тромбоцитов могут вызвать такие вещества, как тромбин, гистамин, белки комплемента [21]. С помощью селектинов осуществляется взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов с активированными эндотелиальными клетками. Р-селектин экспрессируется на активированных тромбоцитах и эндотелиальных клетках, а его рецептор, PSGL-1, экспрессируется клетками миелоидного ряда. Отмечается чрезвычайная значимость Р-селектина для процессов адгезии и инициации воспалительного ответа [22]. Р-селектин оказывает влияние и на формирование неоинтимы после повреждения стенки артерии путем стимуляции выделения моноцитами ростового фактора, скопления лейкоцитов в зоне повреждения. В эксперименте было продемонстрировано, что у мышей с отсутствием секреции Р-селектина отмечается значительно менее выраженное формирование неоинтимы и предупреждение рестенозирования просвета артерии. Кроме того, снижение формирования избыточной неоинтимы наблюдалось при введении животным антагониста Р-селектина [23]. Было показано, что в формировании неоинтимы большая роль при-

надлежит Р-селектину, экспрессируемому тромбоцитами, чем эндотелиоцитами.

Считается, что изменение длины внеклеточного домена PSGL-1 влияет на взаимодействие между Р-селектином и его рецептором, оказывает эффект на воспалительный ответ и формирование тромба. Выявлены три варианта полиморфизма PSGL-1: аллели А, В и С. Связь данных аллелей с вероятностью рестеноза изучалась в исследовании Ozben и соавт., однако достоверной связи не найдено, за исключением пациентов с семейным анамнезом раннего развития ИБС, у которых АВ-генотип достоверно ассоциировался с развитием рестеноза [24].

Высокий уровень Р-селектина коррелирует с риском развития инфаркта миокарда [25]. В исследовании Bielinski, кроме того, было отмечено, что многие факторы сердечно-сосудистых заболеваний присутствуют у пациентов в сочетании с высоким уровнем Р-селектина, что повышает у них риск развития ишемической болезни сердца и других заболеваний [26]. Было показано, что Р-селектин играет важную роль в патогенезе атеросклероза, реперфузионного повреждения миокарда, артериального тромбоза и тромбоза глубоких вен [21]. Антагонист Р-селектина показал свою эффективность в качестве дополнительного агента к стандартной тромболитической терапии при инфаркте миокарда [27].

Хотя механизм развития рестеноза после стентирования коронарных артерий остаётся не до конца изученным, большое значение уделяется активации тромбоцитов в патогенезе данного осложнения. Это привело исследователей к изучению возможности прогнозирования развития рестеноза в зависимости от уровня экспрессии Р-селектина, при этом были получены противоречивые результаты. Xia и соавт. показано на примере стентирования сонных артерий, что подобная процедура вызывает немедленное повышение уровня ряда медиаторов в плазме крови, в частности Р-селектина, однако не выявлено связи высокого уровня Р-селектина с рестенозом. В работе Ying и соавт. также отмечено повышение уровня циркулирующего Р-селектина после вмешательства, при этом было показано, что уровень Р-селектина коррелировал с давлением раздутия и повторной необходимостью в лечении в течение 6 месяцев после операции. Авторами Kozinski и Inami не обнаружено существенных различий в уровне Р-селектина в группах пациентов с рестенозом и без такового. Противоположные данные представлены Murasaki и соавт.: у пациентов с рестенозом отмечалось значительное повышение экспрессии Р-селектина по сравнению с таковыми без рестеноза, кроме того, при проведении логистического регрессионного анализа было показано, что значительная экспрессия Р-селектина в 1-й день (MFI > 6,5) (MFI – mean fold increase, среднократный прирост) ассоциирована с 11,67-кратным повышением риска развития рестеноза, причем повышение уровня экспрессии на 1 MFI сопровождается повышением риска развития рестеноза в 1,53 раза. Корреляция между уровнем Р-селектина и возникнове-

нием в дальнейшем рестенозирования просвета стентированной артерии была найдена и в исследовании Osmancik и соавторов. Предположение о возможной значимости Р-селектина как предиктора рестенозирования просвета стентированной артерии косвенно также подтверждается исследованием Tanguay: через 15 минут после стентирования пациентам был введен рекомбинантный лиганд Р-селектина – rPSGL-Ig, который путем связывания с определенными аминокислотными последовательностями Р-селектина угнетает его функцию. Было показано, что при введении rPSGL-1 уменьшается степень гиперплазии неоинтимы, увеличивается диаметр просвета сосуда, снижается адгезия нейтрофилов и тромбоцитов по сравнению с группой сравнения. Таким образом, на данный момент вопрос использования Р-селектина в качестве предиктора требует дальнейшего изучения.

Связь полиморфизмов гена Р-селектина с вероятностью рестеноза остаётся не до конца изученной, в то время как ряд вариантов могут быть перспективными для дальнейшего исследования. Так, показана связь Thr715Pro и Thr715Thr полиморфизма с уровнем Р-селектина в крови [28].

### **Интегрин $\beta 3$**

Интегрины – семейство трансмембранных гликопротеинов, которые участвуют в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. Члены этого семейства – гетеродимеры, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. В настоящее время описаны 8  $\beta$ - и 18  $\alpha$ -субъединиц, которые могут формировать 24 разных вида интегринов. Так, субъединица  $\beta 3$  формирует комплексы с субъединицами  $\alpha IIb$  и  $\alpha v$ , и таким образом формируются интегрины  $\alpha IIb\beta 3$  и  $\alpha v\beta 3$ . Интегрины относятся к типу I мембранных протеинов с крупной внеклеточной и трансмембранной частью и коротким внутриклеточным доменом. Взаимодействие между интегринными и их лигандами имеет значение не только для клеточной адгезии, но и для ряда других процессов [7].  $\alpha v\beta 3$  интегрин является одним из самых распространенных видов интегринов; он экспрессируется на поверхности большинства клеток мезенхимального происхождения, в частности на многих клетках сосудов – эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги, тромбоциты.  $\alpha IIb\beta 3$  интегрин в свою очередь экспрессируется только на тромбоцитах, играя важную роль в их агрегации [7]. Уже в 1994 г. в экспериментальной работе Choi и соавторов была изучена роль  $\alpha v\beta 3$  интегрин в миграции гладкомышечных клеток и гиперплазии неоинтимы при повреждении стенки артерии. При блокировании интегрин пептидом-антагонистом подавлялись как миграция гладкомы-

шечных клеток, так и разрастание неоинтимы. В 1994 г. было также проведено рандомизированное клиническое исследование EPIC (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complications) по влиянию абциксимаба, препарата моноклональных антител, к  $\alpha IIb\beta 3$  интегрину, на частоту развития осложнений после стентирования. В частности, частота ишемических поражений миокарда и необходимости в реваскуляризации составляла 27% в основной группе по сравнению с 35% в группе, получавшей плацебо. Однако применение эптифибатида, блокирующего действие  $\alpha IIb\beta 3$  интегрин, но не влияющего на  $\alpha v\beta 3$  интегрин, оказалось неэффективным для снижения частоты реваскуляризаций в исследовании IMPACT II (Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II). Позднее было проведено новое исследование с абциксимабом – ERASER (The Evaluation of ReoPro® And Stenting to Eliminate Restenosis), где препарат применялся в течение короткого периода времени после коронарной ангиопластики и стентирования, гиперплазия неоинтимы исследовалась с помощью внутрисосудистого УЗИ; различий между группами не найдено.

В дальнейшем изучение влияния  $\beta 3$  интегрин продолжилось в ходе экспериментальных работ на животных [29]. Несмотря на то, что данные исследования были ограничены по времени, можно сделать вывод о значительной роли  $\alpha v\beta 3$  интегрин в развитии рестеноза; считается, что при его блокировании подавляется миграция гладкомышечных клеток из меди и интимы [7]. С другой стороны, показано, что блокаторы  $\alpha IIb\beta 3$  интегрин не обладают подобным эффектом [30]. Несмотря на полученные данные, прогностическая ценность  $\alpha v\beta 3$  интегрин для развития рестеноза остается все еще неизученной.

В ряде работ показана ассоциация различных полиморфизмов в гене интегрин и тромбоэмболическими осложнениями, раком молочной железы, колоректальным раком, однако связь с рестенозирования не исследована.

### **Выводы**

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о возможной роли адипонектина, Р-селектина и интегрин  $\beta 3$  в патогенезе развития рестеноза внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования. Однако результаты выполненных исследований, в которых оценивали прогностическое значение перечисленных биомаркеров в аспекте развития рестеноза внутри стента, носят противоречивый характер, обуславливая необходимость дальнейшего изучения проблемы рестенозирования коронарных стентов.

### **Литература**

1. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography / S. Cassese [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100, № 2. – P. 153-159. – doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933.
2. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study / G. S. Mintz [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, № 1. – P. 35-43.
3. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice / C. Bauters [et

- al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 31, № 6. – P. 835-846.
4. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment / D. Buccheri [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. E1150-E1162. – doi: 10.21037/jtd.2016.10.93.
  5. Scott-Burden, T. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation / T. Scott-Burden, P. M. Vanhoutte // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. V51-V55.
  6. Le Breton, H. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization / H. Le Breton, E. Plow, E. Topol // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28, № 7. – P. 1643-1651. – doi: 10.1016/S0735-1097(96)00417-2.
  7. Kokubo, T. Integrin alpha(v)beta(3) as a target in the prevention of neointimal hyperplasia / T. Kokubo, H. Uchida, E. T. Choi // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, iss. (6S). – P. A33-A38. – doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.069.
  8. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity / T. Funahashi [et al.] // *Intern. Med.* – 1999. – Vol. 38, № 2. – P. 202-206.
  9. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension / K. Ohashi [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 1108-1116. – doi: 10.1161/01.HYP.0000222368.43759.a1.
  10. Ouchi, N. Adiponectin as an anti-inflammatory factor / N. Ouchi, K. Walsh // *Clin. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 380, № 1-2. – P. 24-30. – doi: 10.1016/j.cca.2007.01.026.
  11. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans / N. Stefan [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 1884-1888.
  12. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension / Y. Iwashima [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, № 6. – P. 1318-1323. – doi: 10.1161/01.HYP.0000129281.03801.4b.
  13. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice / M. S. Denzel [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 12. – P. 4342-4352. – doi: 10.1172/JCI43464.
  14. Parker-Duffen, J. L. Cardiometabolic effects of adiponectin / J. L. Parker-Duffen, K. Walsh // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 81-91. – doi: 10.1016/j.beem.2013.09.001.
  15. CDH13 Polymorphisms are Associated with Adiponectin Levels and Metabolic Syndrome Traits Independently of Visceral Fat Mass / A. Kitamoto [et al.] // *Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 309-319. – doi: 10.5551/jat.31567.
  16. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257, № 1. – P. 79-83.
  17. Predictive value of the adipocyte-derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting / K. Shimada [et al.] // *Jpn. Heart J.* – 2002. – Vol. 43, № 2. – P. 85-91.
  18. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients / M. Nishimura [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 1640-1647. – doi: 10.1093/ndt/gfk088.
  19. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention / K. Shioji [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 675-680.
  20. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease / K. Ohashi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 7. – P. 1195-1200. – doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.049.
  21. McEver, R. P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall / R. P. McEver // *Cardiovasc. Res.* – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 331-339. – doi: 10.1093/cvr/cvv154.
  22. Lawrence, M. B. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins / M. B. Lawrence, T. A. Springer // *Cell.* – 1991. – Vol. 65, № 5. – P. 859-873.
  23. Prevention of intimal hyperplasia with recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-Ig (rPSGL-Ig) in the porcine coronary artery balloon injury model / K. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 2. – P. 577-582.
  24. The association of P-selectin glycoprotein ligand-1 VNTR polymorphisms with coronary stent restenosis / B. Ozben [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 181-187. – doi: 10.1007/s11239-006-9020-9.
  25. Ridker, P. M. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events / P. M. Ridker, J. E. Buring, N. Rifai // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 4. – P. 491-495.
  26. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. J. Bielinski [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 240, № 1 – P. 3-9. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.036.
  27. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial / J. C. Tardif [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 20. – P. 2048-2055. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.
  28. The association of the Thr715Pro P-selectin genotype with levels of P-selectin in platelet concentrates / P. Jilma-Stohlavetz [et al.] // *Vox Sang.* – 2014. – Vol. 107, № 4. – P. 368-374. – doi: 10.1111/vox.12175.
  29. Selective alpha(v)beta(3)-receptor blockade reduces macrophage infiltration and restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit / G. G. Bishop [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 14. – P. 1906-1911.
  30. Preparation, characterization, and evaluation of a monoclonal antibody against the rabbit platelet glycoprotein IIb/IIIa in an experimental angioplasty model / M. A. Azrin [et al.] // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 75, № 2. – P. 268-277.

### References

1. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniack S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart.* 2014;100(2):153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933.
2. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996;94(1):35-43.
3. Bauters C, Meurice T, Hamon M, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME. Mechanisms and prevention of

- restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc. Res.* 1996;31(6):835-846.
4. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J. Thorac. Dis.* 2016;8(10):E1150-E1162. doi:10.21037/jtd.2016.10.93.
  5. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation.* 1993;87:V51-V55.
  6. Le Breton H, Plow E, Topol E. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. 28(7):1643-1651. – doi: 10.1016/S0735-1097(96)00417-2.
  7. Kokubo T, Uchida H, Choi ET. Integrin alpha(v)beta(3) as a target in the prevention of neointimal hyperplasia. *J. Vasc. Surg.* 2007;45(6S):A33-A38. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.069.
  8. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa Y. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern. Med.* 1999;38(2):202-206.
  9. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Hibuse T, Ryo M, Nishizawa H, Maeda N, Maeda K, Shibata R, Walsh K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2006. 47(6):1108-1116. doi: 10.1161/01.HYP.0000222368.43759.a1.
  10. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 380(1-2):24-30. doi: 10.1016/j.cca.2007.01.026.
  11. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2002;51(6):1884-1888.
  12. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004;43(6):1318-1323. doi: 10.1161/01.HYP.0000129281.03801.4b.
  13. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J. Clin. Invest.* 2010;120(12):4342-4352. doi: 10.1172/JCI43464.
  14. Parker-Duffen JL, Walsh K. Cardiometabolic effects of adiponectin. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;28(1):81-91. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.001.
  15. Kitamoto A, Kitamoto T, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Mineo I, Wada J, Ogawa Y, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Hotta K. CDH13 Polymorphisms are Associated with Adiponectin Levels and Metabolic Syndrome Traits Independently of Visceral Fat Mass. *Atheroscler. Thromb.* 2016;23(3):309-319. doi: 10.5551/jat.31567.
  16. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;257(1):79-83.
  17. Predictive value of the adipocyte-derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn. Heart J.* 2002;43(2):85-91.
  18. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, Okino K, Fujita H, Inoue N, Takahashi H, Ono T. Association of the circulating adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21(6):1640-1647. doi: 10.1093/ndt/gfk088.
  19. Shioji K, Moriwaki S, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2007;71(5):675-680.
  20. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43(7):1195-1200. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.049.
  21. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc. Res.* 2015;107(3):331-339. doi: 10.1093/cvr/cvv154.
  22. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell.* 1991;65(5):859-873.
  23. Wang K, Zhou Z, Zhou X, Tarakji K, Topol EJ, Lincoff AM. Prevention of intimal hyperplasia with recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-Ig (rPSGL-Ig) in the porcine coronary artery balloon injury model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38(2):577-582.
  24. Ozben B, Diz-Kucukkaya R, Bilge AK, Hancer VS, Oncul A. The association of P-selectin glycoprotein ligand-1 VNTR polymorphisms with coronary stent restenosis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2007;23(3):181-187. doi: 10.1007/s11239-006-9020-9.
  25. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2001;103(4):491-495.
  26. Bielinski SJ, Berardi C, Decker PA, Kirsch PS, Larson NB, Pankow JS, Sale M, de Andrade M, Sicotte H, Tang W, Hanson NQ, Wassel CL, Polak JF, Tsai MY. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015;240(1):3-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.036.
  27. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, Robb S, Bertrand OF, Cournoyer D, Johnson D, Mann J, Guertin MC, L'Allier PL. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(20):2048-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.
  28. Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Kaider A, Waidacher T, Jilma B, Panzer S. The association of the Thr715Pro P-selectin genotype with levels of P-selectin in plate-

- let concentrates. *Vox Sang.* 2014;107(4):368-374. doi: 10.1111/vox.12175.
29. Bishop GG, McPherson JA, Sanders JM, Hesselbacher SE, Feldman MJ, McNamara CA, Gimple LW, Powers ER, Mousa SA, Sarembock IJ. Selective alpha(v) beta(3)-receptor blockade reduces macrophage infiltration and restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit. *Circulation.* 2001;103(14):1906-1911.
30. Azrin MA, Ling FS, Chen Q, Pawashe A, Migliaccio F, Homer R, Todd M, Ezekowitz MD. Preparation, characterization, and evaluation of a monoclonal antibody against the rabbit platelet glycoprotein IIb / IIIa in an experimental angioplasty model. *Circ. Res.* 1994;75(2):268-277.

## PROSPECTS FOR THE USE OF BIOMARKERS (ADIPONECTIN, P-SELECTIN, INTEGRIN $\beta$ 3) AS BIOCHEMICAL PREDICTORS OF RESTENOSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY STENTING

<sup>1</sup>Chernyak A. A., <sup>2</sup>Snezhitskiy V. A.

<sup>1</sup>Healthcare Institution "Grodno Regional Clinical Cardiology Center", Grodno, Belarus

<sup>1</sup>Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Aim.* To analyze the literature data about the role of adiponectin, P-selectin and integrin  $\beta$ 3 in the pathogenesis of the development of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after coronary stenting, as well as the possibility of using the listed biomarkers as predictors of restenosis.

*Results.* We examined some aspects of the pathogenesis of the development of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after coronary stenting, including the role of adiponectin, P-selectin and integrin  $\beta$ 3, and their prognostic significance.

*Conclusions.* The presented data indicate the probable role of adiponectin, P-selectin and integrin  $\beta$ 3 in the pathogenesis of in-stent restenosis development in patients with coronary heart disease after coronary stenting. However, the results of the performed studies, in which the prognostic value of the above biomarkers in respect to the development of restenosis within the stent was evaluated, are contradictory in nature.

**Keywords:** coronary stenting, in-stent restenosis, prognosis, biomarkers, adiponectin, P-selectin, integrin  $\beta$ 3, T-cadherin.

Поступила: 08.08.2017

Отрецензирована: 12.08.2017