

Авторы:

Кирилл Ленарович Козлов — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора и заведующий лабораторией возрастной патологии сердечно-сосудистой системы АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», президент Межрегиональной общественной организации «Научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению Северо-Западного региона» (МОО НО СРЭДЛ СЗР), главный специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ЗАО «КардиоКлиника», профессор кафедры ХУВ-1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

Екатерина Михайловна Пальцева — лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники, профессор РАН, доктор медицинских наук, доцент, заведующая патологоанатомическим отделением II (иммуногистохимическим отделением) Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского;

Виктория Олеговна Полякова — лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии им. Л. Эйлера Санкт-Петербургского научного центра РАН, профессор РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией клеточной биологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, профессор кафедры общей физиологии Санкт-Петербургского государственного университета;

Валерий Владимирович Тишко — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

**Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские
А86 аспекты / К. Л. Козлов, Е. М. Пальцева, В. О. Полякова, В. В. Тиш-
ко. — СПб. : Эко-Вектор, 2017. — 271 с. : ил.**

ISBN 978-5-906648-46-4

Монография посвящена актуальной проблеме биомедицины — молекулярно-клеточным механизмам развития рестеноза артерий. Более чем в 30 % случаев причиной смерти людей старше 60 лет является инфаркт миокарда, развившийся на почве выраженного рестеноза аорты и коронарных артерий. В связи с этим описанные в монографии молекулярно-клеточные механизмы развития артериального рестеноза имеют большое фундаментальное и практическое значение. В книге подробно описаны эпидемиология и патогенез рестеноза, нейроиммуноэндокринные механизмы развития этой патологии. Охарактеризованы основные молекулярные маркеры рестеноза аорты, которые могут быть использованы для оценки эффективности лечения и прогноза развития заболевания. Отдельные главы посвящены инновационным подходам к таргетной терапии рестеноза с позиций персонализированной медицины — медицины 4П.

Монография может быть рекомендована широкому кругу специалистов в области молекулярной и клинической медицины — кардиологам, терапевтам, кардиохирургам, патологам, иммунологам, эндокринологам, а также студентам медицинских вузов и биологических факультетов университетов.

УДК 577.22
ББК 54.102

ISBN 978-5-906648-46-4

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Список сокращений | 7 |
| Предисловие..... | 12 |
| <i>(в соавторстве с Н. С. Линьковой, Е. С. Поправкой)</i> | 14 |
| 1.1. Современное состояние проблемы..... | 14 |
| 1.2. Эпидемиология рестеноза..... | 16 |
| 1.3. Патогенез рестеноза..... | 18 |
| РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА 31 | |
| 2.1. Морфогенез атеросклеротического поражения стенки артерии и типы атеросклеротических бляшек..... | 31 |
| 2.2. Ангиогенез в уязвимой атеросклеротической бляшке..... | 38 |
| 2.3. Роль иммунной системы и воспаления при атеросклерозе..... | 42 |
| 2.4. Ангиогенные аспекты роли врожденного иммунитета..... | 50 |
| 2.5. Рецепторы к антигенам врожденной иммунной системы..... | 51 |
| 2.6. Функциональные субпопуляции Т-лимфоцитов | 53 |
| 2.7. В-лимфоциты и антитела | 56 |
| 2.8. Функциональные субтипы макрофагов и пенстые клетки..... | 57 |
| 2.9. Антигенпрезентирующие клетки..... | 62 |
| 2.10. Костимуляция сигнальных молекул — роль двойного сигнала в регуляции межклеточных взаимодействий..... | 63 |
| 2.11. Молекулы клеточной адгезии и миграция клеток..... | 66 |
| 2.12. Роль активации первичных лимфоцитов в лимфоузле..... | 67 |
| 2.13. Типы атеросклеротических бляшек и лимфоидная ткань, ассоциированная с сосудами..... | 68 |
| 2.14. Экспериментальное моделирование участия иммунной системы в развитии сосудистой патологии..... | 68 |
| 2.15. Реципрокные взаимодействия воспаления и метаболизма жиров | 69 |
| 2.16. Роль непатогенных и патогенных микроорганизмов в патологии сосудов..... | 73 |
| ИШИ БИОМАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА | 77 |
| 3.1. Клеточные и молекулярные медиаторы, вовлеченные в процессы воспаления и тромбообразования при атеросклерозе. Возможности их использования в качестве биомаркеров..... | 77 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.2. | Адипонектин в современной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (в соавторстве с А. В. Родиной)..... | 87 |
| 3.3. | Роль С-реактивного белка в развитии атеросклероза и его использование в качестве маркера оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний..... | 99 |
| 3.3.1. | Роль С-реактивного белка в развитии атеросклероза | 100 |
| 3.3.2. | С-реактивный белок как маркер для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний | 103 |
| 3.4. | Натрийуретический пептид В-типа и его N-терминальный фрагмент в диагностике атеросклероза коронарных артерий . . . | 105 |
| 3.4.1. | Применение BNP и NT-proBNP для диагностики заболеваний коронарных артерий..... | 108 |
| 3.4.2. | Ограничения использования BNP и NT-proBNP в качестве биомаркеров..... | 109 |
| 3.5. | Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А в диагностике атеросклероза..... | 111 |

И ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОСУДОВ

| | | |
|------|--|-----|
| | (в соавторстве с И. Б. Антоновым)..... | 116 |
| 4.1. | Участие гладкомышечных клеток в повреждении сосудов..... | 116 |
| 4.2. | Роль клеток костного мозга в повреждении сосудов..... | 117 |
| 4.3. | Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза и его осложнений | 121 |
| 4.4. | Роль системы активатора плазминогена в развитии атеросклероза (в соавторстве с А. В. Родиной)..... | 125 |
| 4.5. | Циркулирующие клетки-предшественники: разработка терапевтических стратегий восстановления эндотелия..... | 133 |

И ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ (е соавторстве с Н. С. Линьковой,

| | | |
|------|--|-----|
| | А. В. Костылевым, Е. О. Гутоп, И. Б. Антоновым)..... | 136 |
| 5.1. | Атеросклероз..... | 136 |
| 5.2. | Гиперплазия гладкомышечных клеток сосуда..... | 138 |
| 5.3. | Стволовые клетки..... | 139 |
| 5.4. | Регуляция клеточного цикла и гиперплазиягладкомышечных клеток сосудов..... | 141 |

глав КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕСТЕНОЗА..... 144

| | | |
|------|--|-----|
| 6.1. | Сроки возникновения рестеноза..... | 144 |
| 6.2. | Бессимптомная ишемия..... | 145 |
| 6.3. | Боль в груди..... | 147 |
| 6.4. | Инфаркт миокарда и угроза летального исхода..... | 150 |

MDIIMMI ЭЛЮИРУЮЩИЕ СТЕНТЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ..... 154

- 7.1. Рестеноз после ангиопластики и установки стента:
два разных механизма..... 155
- 7.2. Патофизиология рестеноза внутри стента 157
- 7.3. Сравнение заживления сосудов у людей и животных..... 160
- 7.4. Стенты, выделяющие лекарства 161
- 7.5. Различные DES с лечебным покрытием 161

РОЛЬ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

(в соавторстве с Н. С. Линьковой) 172

- 8.1. Клеточный цикл: цитокины, циклинзависимые киназы
и их ингибиторы..... 172
- 8.2. Функции белков p27^{KIP1} и p21^{CIP1} 174
- 8.3. Циклинзависимые киназы и их ингибиторы в ремодуляции
сосудистой стенки..... 175
- 8.4. Клиническое применение ингибиторов циклинзависимых киназ 177

КОРОНАРНОГО РЕСТЕНОЗА..... 181

- 9.1. Современные представления о функции эндотелиоцитов..... 182
- 9.2. Роль и значение оксида азота и эндотелина в репаративном
процессе после стентирования коронарных артерий..... 185
- 9.3. Роль молекул адгезии в инициации воспалительного
и тромботического ответа на повреждение эндотелия..... 187
- 9.4. Значение тканевого активатора плазминогена и его ингибитора
в формировании рестеноза коронарных артерий..... 193
- 9.5. Сосудистый эндотелиальный фактор роста
и рестеноз внутри стента 196

В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА

ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ..... 202

- 10.1. Моноциты и их значение в формировании рестеноза 202
 - 10.1.1. Механизмы раннего привлечения моноцитов
после сосудистого повреждения..... 204
 - 10.1.2. Факторы позднего привлечения моноцитов
неинтимными гладкомышечными клетками
и восстановление эндотелия..... 206
- 10.2. Прогностическая ценность высокочувствительного
С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов
в развитии рестеноза после коронарного стентирования..... 209
- 10.3. Аллергическая реакция на имплантацию стента..... 215

Глава 11.

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

| | |
|--|-----|
| <i>(в соавторстве с А. Н. Бельских)</i> | 218 |
| 11.1. Терапевтический аферез: показания к применению и методы афереза липопротеинов, применяемые в лечении ишемической болезни сердца..... | 218 |
| 11.2. Влияние афереза липопротеинов на параметры липидного профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца..... | 225 |
| 11.3. Плейотропные эффекты терапевтического афереза..... | 227 |
| 11.4. Влияние методов афереза липопротеинов на прогноз течения ишемической болезни сердца | 230 |
| 11.5. Влияние терапевтического афереза на частоту рестеноза у больных после коронарной ангиопластики и стентирования... .. | 233 |

К МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОМУ ИЗУЧЕНИЮ

МЕХАНИЗМОВ РЕСТЕНОЗА (в соавторстве с В. А. Буниным) . . .

| | |
|---|-----|
| 12.1. Молекулярно-клеточные механизмы рестеноза..... | 240 |
| 12.2. Молекулярно-клеточные эффекты эндопротез-ассоциированных технологий локальной биотерапии рестеноза..... | 243 |
| 12.3. Перспективы использования современных микроскопических технологий для молекулярно-биологического изучения механизмов рестеноза..... | 244 |
| ЛИТЕРАТУРА..... | 246 |