

Оригинальные статьи

БЕРЕЗОВСКАЯ Г. А.¹, КАРПЕНКО М. А.²,
ПЕТРИЩЕВ Н. Н.¹

Фибронектин — фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования?

¹ *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова*

² *Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург
e-mail: berezovgel@mail.ru*

Реферат

Статья посвящена одному из наиболее интересных, распространенных в организме и вместе с тем мало изученных гликопротеинов — фибронектину. Подробно изложена информация об источниках, механизмах и регуляции его образования. Особый акцент сделан на роли фибронектина в гемостазе и репарации, а также его участии в развитии осложнений после чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца. Приведены современные данные об использовании фибронектина в качестве одного из компонентов лекарственного покрытия интракоронарных стентов.

Ключевые слова: фибронектин, гемостаз, репарация, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, рестеноз внутри стента, тромбоз внутри стента.

Berezovskaya G. A.¹, Karpenko M. A.², Petrishchev N. N.¹

Fibronectin — a risk factor or protection after intracoronary stenting?

¹ *The First Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, Russia*

² *V. A. Almazov Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology, St.-Petersburg
e-mail: berezovgel@mail.ru*

Abstract

This article focuses on one of the most interesting, popular in the body and at the same time a little-studied glycoproteins — fibronectin. The conceptual information about the sources, mechanisms and regulation of its formation. Particular emphasis is placed on the role of fibronectin in haemostasis and repair, as well as its participation in the development of complications after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. Modern data on the use of fibronectin as a component of the drug coating intracoronary stents.

Keywords: fibronectin, hemostasis, repair, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, in-stent restenosis, stent thrombosis.

Введение

Ишемическая болезнь сердца и связанные с ней осложнения по-прежнему занимают лидирующее место среди причин инвалидизации и смертности населения большинства развитых стран мира. В связи с этим поиск новых и увеличение эффективности существующих методов лечения является приоритетным направлением современной кардиологии. Речь, прежде всего, идет о чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) со стентированием, количество которых ежегодно растет. Однако несмотря на несомненные успехи в этой области, все больше внимания приковано к решению проблем, связанных с развитием осложнений после вмешательства, наиболее грозными из которых являются тромбозы и рестенозы внутри стентов. Рестеноз внутри стента (РВС) (in-stent restenosis — ISR) — процесс зарастания стентированного сосуда на 50 % и более спустя 6 месяцев после вмешательства выявляют приблизительно у 10–40 % пациентов [48].

Тромбоз внутри стента выявляется примерно в 0,87–2,2 % случаев и развивается преимущественно в течение первого года после постановки стента [38, 47]. Накопление компонентов внеклеточного матрикса (ВМ), как известно, является важным патогенетическим механизмом ремоделирования сосудистой стенки после ЧКВ.

Гиперплазия неоинтимы, приводящая к сужению просвета сосуда, и несвоевременная реэндотелизация стента, способствующая тромбообразованию, как известно, происходят при непосредственном участии гликопротеинов основного вещества внеклеточного матрикса, к числу которых относится один из наиболее интересных и недостаточно изученных адгезивных гликопротеинов — фибронектин (ФН).

«Фибронектин» (лат. *fibra* — «волокно» + *nectere* — «связывать») — термин, предложенный P. Kuusela et al. в 1976 г. Так был назван гликопротеин, состоящий из 2-х полипептидных цепочек, имеющий молеку-

лярную массу около 500 кДа, который долгое время оставался известен как адгезивный белок, играющий главную роль в процессе миграции и адгезии клеток. Однако исследования последних десятилетий значительно расширили представления о его роли во многих физиологических и патологических процессах в организме.

Имеются два основных источника образования ФН: печень (клетки Купфера) и клетки ВМ тканей (фибробласты). Кроме того, ФН способны синтезировать мезенхимальные клетки, мегакарициты, нейтрофилы, миоциты и миоциты, макрофаги, эндотелиоциты, хондроциты, астроглиальные, Шванновские и эпителиальные клетки, а также некоторые клетки злокачественных опухолей и многие другие.

Многofункциональность данного гликопротеина обусловлена полидоменностью, обеспечивающей возможность строго специализированных взаимодействий, и наличием различных изоформ, способных перемещаться из биологических жидкостей в ткани, а также его фрагментов с различной биологической активностью.

Синтез ФН осуществляется на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула. Образующиеся при этом мономеры содержат характерную для молекулы ФН последовательность: аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD). Во время прохождения через аппарат Гольджи мономер подвергается различным посттрансляционным преобразованиям: гликозилированию, фосфорилированию и сульфатированию. Наиболее хорошо изучено влияние гликозилирования на структуру и функцию ФН, специфичную для различных его форм.

Клеточная и внеклеточная формы ФН отличаются друг от друга по составу и количеству углеводных остатков, определяющих устойчивость к протеолизу желатинсвязывающих доменов и различную электрофоретическую подвижность. Установлено, что чем меньше содержание углеводов, тем больше сродство ФН к желатину и выше эффективность его участия в адгезии и миграции клеток. Известно также, что незначительное количество ФН покидает клетку без присоединения углеводных остатков, что не препятствует его секреции и функционированию.

Образование дисульфидных мостиков вблизи С-концевых участков двух мономеров ФН также осуществляется внутри клетки, предположительно в аппарате Гольджи, через который димер выходит за пределы клетки.

Для различных типов клеток время пребывания внутри клетки от начала синтеза на рибосомах до секреции во внеклеточное пространство варьирует в широких пределах. В фибробластах, как и в большинстве клеток, процесс синтеза ФН занимает в среднем 30–40 минут. Спустя еще 30 минут ФН начинает появляться на поверхности клетки. В макрофагах процесс синтеза по продолжительности примерно такой же, а время перехода ФН из клетки во внеклеточное пространство дольше и занимает около 2–3 часов. Период элиминации ФН из амниотических клеток — 45–90 минут, из гепатоцитов — 30–60

минут. Период полувыведения плазменного ФН из крови — 72 часа [42].

Во внеклеточном пространстве, благодаря образованию дисульфидных связей, димеры ФН объединяются в гомополимеры и гетерополимеры, постепенно утрачивая свою растворимость. По мере полимеризации макромолекулы активно вступают во взаимодействие с другими компонентами внеклеточного матрикса: коллагеном, ламинином, гликозаминогликанами (гепарином, гепарин сульфатом, гиалуроновой кислотой) и протеогликанами. Стабилизация образующихся связей между макромолекулами ФН, другими компонентами внеклеточного матрикса и клетками происходит при обязательном участии тромбоспондина и фактора VIIa.

Механизмы регуляции синтеза ФН до конца не изучены. Известно, что EGF (эпидермальный фактор роста) [8, 40] и TGF (трансформирующий фактор роста) [15, 17] усиливают образование ФН. TGF также приводит к усилению экспозиции ФН на поверхности клетки [6, 17, 18, 32] и экспрессию рецепторов для ФН [6, 18]. Кроме того, установлено, что TGF- β инициирует активацию альтернативного сплайсинга, обеспечивающего разнообразие синтезируемых форм ФН [7].

Известно, что интерфероны и стероидные гормоны усиливают образование ФН [9]. Фактор некроза опухолей, напротив, способствует уменьшению секреции ФН в человеческих фибробластах [24].

ФН в организме распространен чрезвычайно широко. Он находится на поверхности мембран большинства клеток, содержится в межклеточном пространстве и практически во всех биологических жидкостях (амниотической, цереброспинальной, синовиальной, грудном молоке, сперме, плазме и моче) [25].

Амниотический эпителий является источником ФН в амниотической жидкости (70–89 мкг/мл, что составляет 1,2% всех белков). Данная форма содержит больше углеводных остатков, чем плазменный ФН.

ФН, содержащийся в альвеолярной жидкости, источником которого служат альвеолярные макрофаги, также отличается от плазменного по своей структуре и активности.

Установлено, что в альвеолярной жидкости некурящих содержание ФН такое же, как и в плазме (200–400 мкг/мл), а у курящих превышает таковое в 2 раза. Известно также, что интерстициальные заболевания легких сопровождаются повышением содержания ФН в бронхоальвеолярной жидкости. Плевральный выпот также содержит ФН в концентрациях, которые изменяются (335–605 мкг/мл) в зависимости от причины выпота [20, 43].

Образование ФН синовиальной жидкости происходит в синовиоцитах и нейтрофилах. В норме содержание ФН в этой жидкости в 2 раза меньше, а при воспалении — в 2 раза больше, чем в плазме. При ревматоидном артрите и остеоартрите отмечается увеличение содержания ФН почти в 3 раза по сравнению с плазмой. Содержание ФН в цереброспинальной жидкости не превышает 1% от такового в плазме. Предполагают, что источником его служат

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

клетки центрального ядра сосудистого сплетения четвертого желудочка головного мозга [16, 39].

Семенные пузырьки являются источником ФН в семенной жидкости, содержание которого в ней колеблется в широком диапазоне (250–1940 мкг/мл) и не коррелирует с количеством сперматозоидов.

О содержании ФН в грудном молоке известно, что максимальная его концентрация выявляется в молозиве с последующим снижением к 7-му дню кормления.

Содержание плазменного, или растворимого, ФН в крови составляет 200–400 мкг/мл (0,6–0,9 мкмоль/л). Эта форма ФН синтезируется гепатоцитами, о чем убедительно свидетельствуют данные экспериментальных исследований на культуре гепатоцитов крыс и хомяков [45]. Было установлено, что синтез ФН внутри гепатоцита ничем принципиально не отличается от синтеза в любых других клетках. А о том, что обнаруженный во внеклеточном пространстве ФН является плазменным, свидетельствовали результаты не только иммуноцитохимического метода исследования с использованием специфических антител, но и отличная от клеточной формы его электрофоретическая активность в двухмерных гелях.

Плазменный ФН имеет в своем составе около 5% углеводных остатков. Характерным признаком этой формы ФН является отсутствие в структуре его концевых участков фукозы и галактозы, в отличие от клеточного и амниотического. ФН амниотической жидкости содержит в своем составе до 7–10% углеводов. Синовиальная жидкость также содержит больше углеводов, чем плазменный ФН, но отличается от него более низким содержанием сиаловой кислоты.

Известно, что содержание ФН в крови выше у мужчин, чем у женщин, и увеличивается с возрастом. Наиболее значимое повышение содержания этого гликопротеина в крови при патологии отмечено при атеросклерозе [5, 33], у онкологических больных, при воспалении [12, 21, 31].

Тканевой, или нерастворимый, ФН образуется в клетках ВМ. Известно, что тканевая фракция, входящая в состав ВМ сосудистой стенки, участвует в основном в ремоделировании сосудов. Однако в случае значительного повреждения тканей при развитии репаративных процессов возможно вовлечение в процесс и растворимого ФН. Способность перехода плазменной фракции в поврежденные ткани неоднократно демонстрировалась в экспериментах на животных и подтверждалась результатами клинических исследований. Нами было установлено, что содержание ФН в сыворотке крови больных с Q-позитивным инфарктом миокарда (ИМ) в первые трое суток заболевания, соответствующие стадии повреждения, существенно выше, чем при ИМ без зубца Q [4]. Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований, свидетельствующих о возможности перемещения ФН из плазмы в поврежденные ткани [2].

На основании этих данных мы сделали вывод о том, что переход данного гликопротеина в ткани происходит прямо пропорционально масштабам их

повреждения. Стадия рубцевания, по нашим данным, напротив, сопровождается более высоким содержанием ФН при Q-позитивном ИМ, что, вероятно, связано с большей потребностью в синтезе данного гликопротеина, входящего в состав первичного матрикса при заживлении.

ФН связывается с различными веществами и клетками через специфические центры, входящие в состав доменов — участков полипептидной цепи. Взаимодействие ФН с клетками осуществляется благодаря рецепторам на поверхности мембран — интегринам.

Несмотря на то, что ФН известен как многофункциональный регулятор жизнедеятельности всех клеток животных от микроорганизмов до человека, самые неоднозначные представления сохраняются о его роли в гемостазе. Впервые он привлек к себе внимание как компонент нерастворимой на холоде фракции плазмы, а в 1948 г. Моррисоном и др. был выделен из фибриногеннасыщенной фракции плазмы [30]. При этом было установлено, что этот гликопротеин не является фибриногеном, поскольку не свертывается тромбином.

Около трех десятилетий не существовало единого мнения о роли ФН в процессе тромбообразования. В начале этого столетия турецкие ученые опубликовали результаты клинического исследования, где повышение содержания ФН в крови больных ИМ рассматривалось как независимый фактор риска образования тромба в полости левого желудочка [34]. Сравнительно недавно стало известно, что он не влияет на состояние гемостаза в норме, а проявляет себя лишь при развитии патологических процессов [27]. При этом одни исследователи связывали риск образования тромбов с высоким содержанием данного гликопротеина, а другие, напротив, — с его дефицитом в сыворотке крови [35, 44].

Наиболее противоречивые данные получены о взаимодействии ФН с тромбоцитами. На поверхности тромбоцитов ФН появляется только при их активации. Известно, что участки специфического связывания ФН, образующиеся при воздействии тромбина, обнаружены на активированных тромбоцитах в составе рецепторов Пв/Ша. Его источником являются α -гранулы тромбоцитов, содержащие около 0,5–1,0 мкг/мл ФН, в которых он был запасен на стадии мегакариоцита. Известно, что связь ФН с тромбоцитами происходит через интегрин (Пв/Ша или α IIb β 3, V β 3, α 5 β 1), которые способны узнавать аминокислотную последовательность «аргинин–глицин–аспарагиновая кислота (RGD)» в составе его полипептидной цепи. Однако полное представление о том, к чему приводят эти взаимодействия, до настоящего времени отсутствует.

Изучение влияния ФН на адгезию и агрегацию тромбоцитов привело к неожиданным результатам. В эксперименте *in vitro* с использованием крови крыс было показано, что ФН вызывает снижение скорости и степени коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов [28]. Позднее эти же авторы на модели повреждения сонных артерий у свиней породы Йоркшир подтвердили наличие у ФН способности

усиливать адгезию тромбоцитов, а не их агрегацию. В этом исследовании было показано, что предварительная обработка плазменным ФН участка сосуда, лишенного эндотелия, способствует усилению адгезии тромбоцитов [29].

Дальнейшее исследование роли ФН в формировании тромба позволило установить, что его участие в этом процессе связано с фибриногеном/фибрином, которые влияют на появление ФН на поверхности тромбоцитов и вовлекают его в процесс стабилизации тромба при обязательном участии активированного фактора XIII, выступающего в качестве посредника сшивания ФН и фибрина.

Оценка экспонирования ФН на поверхности активированных тромбоцитов, взятых от больного с тяжелой формой наследственной гипофибриногемии, его гетерозиготных родителей и здоровых доноров, позволила выявить наличие прямой зависимости количества ФН на поверхности тромбоцитов от уровня фибриногена в крови.

С помощью проточной цитометрии удалось установить, что содержание ФН на поверхности тромбоцитов больных было примерно в 6 раз ниже, чем у его родителей, и десятикратно ниже, чем у здоровых доноров [51]. Кроме того, было установлено, что, несмотря на наличие функциональной зависимости плазменного ФН от фибриногена/фибрина, он не компенсирует недостаток этих факторов при патологических состояниях, поскольку влияние ФН на адгезию тромбоцитов возможно только в присутствии фибрина.

Изучение роли ФН в регуляции гемостаза, дисбаланс которого связан с дефицитом фибриногена и фактора Виллебранда, на модели трансгенных мышей позволило сделать еще более неожиданные выводы. В ходе эксперимента на мышах с врожденным дефицитом плазменного ФН, фибриногена и фактора Виллебранда (Fg/VWF/pFn^{-/-}) было установлено, что тройной нокаут мышей существенно увеличивает риск развития тромботических осложнений по сравнению с двойным (Fg/VWF^{-/-}), вызывающим отсутствие фибриногена и фактора Виллебранда.

Поводом для этого исследования послужил тот факт, что в условиях дефицита фибриногена и фактора Виллебранда сохраняется высокий риск тромботических осложнений, а главным выводом — представление о том, что именно ФН способствует снижению риска тромбообразования в данных условиях.

Было показано, что в условиях дефицита фибриногена и фактора Виллебранда именно при низком содержании ФН в сыворотке крови происходит повышение агрегационной способности тромбоцитов и усиление тромбогенеза [37].

В последние годы также активно изучается наличие у ФН протромботических эффектов, которые, по мнению ряда исследователей, связаны с усиленным образованием изоформы одного из его дополнительных доменов — EDA+FN, отсутствующего в норме. Образование этого домена происходит после повреждения тканей и может действовать как «сигнал опасности» для лейкоцитов.

При заболеваниях, связанных с повреждением сосудистой стенки (инсульте, атеросклерозе), а также сахарном диабете, отмечено 3–6-кратное увеличение содержания в крови EDA+FN. В ходе экспериментальных исследований на мышах было установлено, что высокое содержание этого домена в крови способствует ускорению образования и стабилизации тромбов в поврежденных артериолах, а также повышению коллагениндуцированной и адреналиндуцированной агрегации тромбоцитов.

Предполагалось, что среди возможных причин усиления тромбообразования под влиянием EDA+FN — упрощение взаимодействия интегринов (α IIb β 3), расположенных на поверхности активированных тромбоцитов и фибрина [10]. Авторы предположили, что включение этого домена в молекулу приводит к увеличению полипептидной цепи ФН и, как результат, расширению возможностей для контактов с тромбоцитами. Однако в рамках данного исследования было показано, что подобный протромбогенный эффект ФН проявлялся лишь в артериальных сосудах и неактуален в патогенезе венозных тромбозов.

Неоднозначная роль ФН в гемостазе обусловлена также и тем, что различными эффектами обладают и продукты его деградации, которые появляются под воздействием протеолитических ферментов. Образующиеся в норме фрагменты имеют молекулярную массу в диапазоне от 20 до 220 кДа.

При патологических состояниях выявлено изменение соотношения различных фракций, а также появление фрагментов, выходящих за рамки нормальных значений. Установлено, что при отсутствии в крови фрагментов ФН молекулярной массой 220 кДа, фрагменты ФН массой менее 19 кДа повышают риск развития геморрагических осложнений, фрагменты массой 90–95 кДа — риск тромботических осложнений у больных ИМ [3].

Таким образом, совершенно очевидно, что наличие у ФН адгезивных свойств не ставит его в один ряд с другими облигатными факторами тромбообразования. Напротив, способность снижать агрегационную активность тромбоцитов и усиливать стабилизацию образовавшегося тромба позволяет рассматривать данный гликопротеин как один из факторов, предотвращающих развитие тромбозов.

Участие ФН в процессе ремоделирования сосудов после их повреждения не ограничивается наличием или отсутствием данного гликопротеина в сосудистой стенке. Результаты экспериментальных исследований на модели повреждения сонных артерий мышей свидетельствуют о том, что фактором, определяющим активность ФН в этом процессе, является степень его полимеризации [11].

Было установлено, что ингибирование полимеризации ФН с помощью PUR4 (рекомбинантного пептида, препятствующего полимеризации ФН) влечет за собой не только уменьшение осаждения самого гликопротеина и других компонентов (коллагена I и III типа) ВМ, но и угнетение миграции и пролиферации миофибробластов, гладкомышечных клеток (ГМК) и эндотелиоцитов. Стало известно, что подавление полимеризации ФН влечет за собой

утрату им свойств хемоаттрактанта для нейтрофилов и моноцитов, а также уменьшение воспаления, играющего важную роль в ремоделировании сосудистой стенки. Исследователи предположили, что причина этого кроется в подавлении активности ядерных $\kappa\beta$ -факторов (NF- $\kappa\beta$), регулируемых ФН и стимулирующих продукцию ICAM-1 и VCAM-1, посчитав таким образом, что полимеризация ФН является необходимым условием реализации регуляторной функции данного гликопротеида. В рамках этого исследования также была выявлена возможность ограничения дедифференцировки ГМК под воздействием ФН с помощью PUR4, что привело к уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

Активное участие ФН в репарации тканей и гемостазе позволяют предположить чрезвычайно большое значение этого гликопротеина в развитии осложнений после интракоронарного стентирования, в том числе и связанных с недостаточной эффективностью антитромботических препаратов, поскольку он относится к числу факторов, связанных с альтернативными путями активации тромбообразования, ускользающих от действия современных антитромботических препаратов.

Патоморфологически по результатам аутопсии выделяют 5 фаз восстановления сосуда после ЧКВ: тромбоз, воспаление, пролиферацию, накопление компонентов внеклеточного матрикса и ремоделирование сосуда [49]. Интенсивность этих процессов и их продолжительность зависят, прежде всего, от вида стента и характера покрытия. Установлено, что при использовании стентов без покрытия накопление компонентов внеклеточного матрикса заканчивается к полутора годам, а ремоделирование сосудистой стенки продолжается в среднем до 3-х лет. Тогда как применение лекарственно покрытых стентов приводит к уменьшению степени выраженности всех фаз заживления и пролонгированию этого процесса до 3–4-х лет и более. Использование таких стентов сопровождается замедлением эндотелизации свыше 90 дней и удлинением воспалительного ответа, который сохраняется более 3-х месяцев [14, 49], приводящих к развитию поздних тромбозов стентов.

Образование тромба в месте имплантации стента может ограничиваться пристеночным его формированием, а может и вызывать окклюзию стентированного сосуда. Хорошо известно, что ключевая роль в этом процессе принадлежит тромбоцитарно-сосудистому звену гемостаза, активация которого происходит под воздействием тканевого фактора и фактора Виллебранда, находящихся в субэндотелии травмированного сосуда. Однако результаты экспериментальных исследований, проведенных в последние годы, позволяют утверждать, что ФН в этих процессах также имеет немаловажное значение, хотя и не всегда однозначное.

По срокам возникновения выделяют ранние (острые и подострые), возникающие в первые 30 суток после вмешательства, и поздние тромбозы стентов, которые развиваются в период от 30 суток до года и более. Основными причинами ранних

тромбозов стентов принято считать анатомические особенности коронарного русла и связанные с этим технические сложности, а также неадекватность антитромботической терапии. Несмотря на то, что гипотетически возможно участие ФН в этом процессе, в литературе на данный момент отсутствуют данные о роли этого гликопротеина в развитии ранних тромбозов стентов.

Среди причин возникновения поздних тромбозов стентов традиционно рассматриваются процессы, препятствующие физиологической реэндотелизации так называемой люминальной, или внутренней, поверхности стентов. Ранее мы высказывали предположение о том, что подавление локального образования ФН под воздействием антипролиферативного покрытия стента, содержащего сиролимус (рапамицин), возможно, является причиной поздней реэндотелизации стента [1]. Поводом для этого послужило наличие у рапамицина способности препятствовать пролиферации ГМК при неоинтимальном росте в результате торможения активности mTOR (mammalian target of rapamycin) [19, 26].

В организмах млекопитающих mTOR интегрирует различные сигнальные пути, в том числе инсулина, ростовых факторов и митогенов. Одним из известных механизмов угнетения миграции ГМК рапамицином через mTOR-опосредованные пути является подавление ФН-индуцированной миграции ГМК. Установлено также, что не только образование самого ФН и его рецепторов зависит от активности mTOR, но и процесс альтернативного сплайсинга, ведущего к образованию сывороточной и тканевой формы данного гликопротеина. Мы предполагаем, что подавление образования ФН, участвующего также в привлечении предшественниц эндотелиальных клеток, является причиной задержки эндотелизации, приводящей к возникновению поздних тромбозов при использовании стентов с антипролиферативным покрытием.

Таким образом, борьба с рестенозом приводит к увеличению риска развития поздних тромбозов и ставит под сомнение безопасность использования стентов с антипролиферативным покрытием [22].

Об участии ФН в развитии рестеноза внутри стента косвенно свидетельствуют и результаты некоторых клинических исследований. Было установлено, что повышенный уровень фибриногена в крови пациентов, подвергшихся ЧКВ, является фактором риска развития рестеноза внутри стента независимо от того, в плановом или в экстренном порядке проводилось вмешательство [23]. Вполне возможно, что одним из механизмов развития рестеноза внутри стента в условиях гиперфибриногенемии является и его взаимосвязь с ФН, упомянутая выше [51].

В условиях воспаления, сопровождающего такие процессы как атеротромбоз и повреждение сосудов [13], фрагменты ФН массой 100–110 кДа способны усиливать образование антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, и угнетать апоптоз [46], роль которого в развитии осложнений после ЧКВ и недостаточной эффективности антитромботических препаратов в последние годы активно изучается.

Кроме того, ФН благодаря своей многофункциональности, совместно с другими компонентами системы гемостаза, способен влиять на процессы, не имеющие на первый взгляд прямой связи между собой. Так, например, результаты экспериментальных исследований на свиньях породы Йоркшир свидетельствуют о том, что содержание в крови ФН, наряду с активностью антитромбина и протеина С, является предиктором благоприятного исхода при экспериментальном ИМ, а именно фатальных нарушений сердечного ритма (фибрилляции желудочков) в фазу окклюзии [41].

Вполне возможно, что технические трудности при стентировании коронарных артерий, вызывающие большую травматизацию при вмешательстве, также вызывают миграцию ФН в ткани и увеличивают риск тромбообразования. Однако информация об экспериментальных исследованиях, позволяющих проверить данную гипотезу, в литературных источниках в настоящее время отсутствует.

Изучение роли ФН в гиперплазии неоинтимы после имплантации стента на модели аорты свиней позволило выявить следующие закономерности. Содержание ФН в неоинтима было обратно пропорционально ее толщине и зависело от плотности материала стента. Общим для трех вариантов стентов с различной плотностью материала было то, что максимальное содержание ФН отмечалось в начале фазы репарации (7–14-е сутки), а низкое содержание — в конце формирования неоинтимы (21–116-е сутки). Наибольшее содержание этого гликопротеина было выявлено в проксимальной области стента независимо от плотности материала [36].

В настоящее время активно ведется поиск новых подходов в разработке интракоронарных стентов. Использование ФН в качестве одного из компонентов биомакромолекулярного слоя в эксперименте свидетельствует о повышении эффективности такого покрытия и уменьшении нежелательных эффектов, связанных со стентированием. В эксперименте *in vitro* установлено, что ФН в сочетании с гепарином и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), нанесенных на свободную от никелевого покрытия поверхность титанового стента, способствует удлинению активированного частичного тромбинового времени и протромбинового времени, снижению активации и агрегации тромбоцитов. При этом было отмечено ускорение процессов реэндотелизации внутренней поверхности стентов в результате усиления адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток, привлекаемых многослойным покрытием по сравнению со стентами, лишенными такого покрытия. Таким образом, результаты данного исследования наглядно демонстрируют возможность профилактики тромботических осложнений и ускорения реэндотелизации стентов с помощью биофункциональных многослойных покрытий, содержащих ФН [50].

Дальнейшее изучение функций фибронектина открывает широкие возможности не только для понимания его роли в развитии различных патологических процессов, но и для использования его в качестве диагностического маркера и точки приложения фармакологического воздействия на эти процессы. В условиях персонализации медицины это позволит разработать индивидуальный подход как в прогнозировании осложнений после ЧКВ, так и в их профилактике.

Литература

1. Березовская Г. А., Ганюков В. И., Карпенко М. А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 6 (98). С. 91–95.
2. Гуриев С. Б. Ультроструктурная и иммунофлюоресцентная характеристика состояния миокарда вне зоны экспериментального инфаркта // *Мед. журн. Узбекистана*. 1989. № 5. С. 84–87.
3. Дзяк Г. В., Коваль Е. А., Иванов А. П. и др. Тип деградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q // *Сердце и сосуды*. 2007. № 1 (17). С. 39–51.
4. Ким Л. Б., Березовская Г. А., Лайвин А. Н. и др. Динамика содержания фибронектина у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка // *Бюл. СО РАМН*. 2002. № 4. С. 63–66.
5. Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цыбиков Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М., 1989. 320 с.
6. Allen-Hoffmann B. L., Crankshaw C. L., Mosher D. E. Transforming growth factor beta increases cell surface binding and assembly of exogenous (plasma) fibronectin by normal human fibroblasts // *Mol. Cell Biol*. 1988. № 8. P. 4234–4242.
7. Baiza E., Borsi L., Allemanni G. et al. Transforming growth factor beta regulates the levels of different fibronectin isoforms in normal human cultured fibroblasts // *FEBS Lett*. 1988. № 228. P. 42–44.
8. Blatti S. P., Foster D. N., Ranganathan G. et al. Induction of fibronectin gene transcription and mRNA is a primary response to growth-factor stimulation of AKR-2B cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988. № 85. P. 1119–1123.
9. Cofano F., Comoglio P. M., Landolfo S., Tarone G. Mouse immune interferon enhances fibronectin production of elicited macrophages // *Immunoi*. 1984. № 133. P. 3102–3106.
10. Chauhan A. K., Kisucka J., Cozzi M. R. et al. Prothrombotic effects of fibronectin isoforms containing the EDA domain // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2008. № 28 (2). P. 296–301.
11. Chiang H. Y., Korshunov V. A., Serour A. et al. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio*. 2009. № 29 (7). P. 1074–1079.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

12. Choate J. J., Mosher D. F. Fibronectin concentration in plasma of patients with breast cancer, colon cancer, and acute leukemia // *Cancer*. 1983. № 51. P. 1142–1147.
13. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 13. № 357 (24). P. 2482–2494.
14. Farb A., Lindsay J. Jr., Virmani R. Pathology of bailout coronary stenting in human beings // *Am. Heart J.* 1999. № 137 (4 Pt 1). P. 621–631.
15. Hoosein N. M., Brattain D. E., McKnight M. K. et al. Characterization of the inhibitory effects of transforming growth factor-beta on human colon carcinoma cell line // *Cancer Res.* 1987. № 47. P. 2950–2954.
16. Hynes R. O. Patel R., Miller R. H. Migration of neuroblasts along preexisting axonal tracts during prenatal cerebellar development // *J. Neurosci.* 1986. № 6. P. 867–876.
17. Ignatz R. A., Massague J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix // *J. Biol. Chem.* 1986. № 261. P. 4337–4345.
18. Ignatz R. A., Endo T., Massague J. Regulation of fibronectin and type I collagen mRNA levels by transforming growth factor-β // *J. Biol. Chem.* 1987. № 262. P. 6443–6446.
19. Kandzari D. E., Leon M. B., Popma J. J. et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 19. № 48 (12). P. 2440–2447.
20. Klockers M., Pattersson T., Vartio T. et al. Fibronectin in exudative pleural effusions // *Clin. Pathol.* 1982. № 35. P. 723–727.
21. Labat-Robert J., Marques M. A., N'Doye S. et al. Plasma fibronectin in French centenarians // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2000. № 31. P. 95–105.
22. Lüscher T. F., Steffel J., Eberli F. R. et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications // *Circulation.* 2007. № 115 (8). P. 1051–1058.
23. Lupi A., Secco G. G., Rognoni A. et al. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2012. № 33 (4). P. 308–317.
24. Mauviel A., Daireaux M., Redini E. et al. Tumor necrosis factor inhibits collagen and fibronectin synthesis in human dermal fibroblasts // *FEBS Lett.* 1988. № 236. P. 47–52.
25. Mosesson M. W., Amrani D. L. The structure and biological activities of plasma fibronectin // *Blood.* 1980. Vol. 56. P. 145–158.
26. Marx S. O., Jayaraman T., Go L. O. et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells // *Circ Res.* 1995. № 76 (3). P. 412–417.
27. Maurer L. M., Tomasini-Johansson B. R., Mosher D. F. Emerging roles of fibronectin in thrombosis // *Thromb. Res.* 2010. № 125 (4). P. 287–291.
28. Moon D. G., Kaplan J. E., Mazurkewicz J. E. The inhibitory effect of plasma fibronectin on collagen-induced platelet aggregation // *Blood.* 1986. № 67. P. 450–457.
29. Moon D. G., Matayoshi B. M., Weston L. K. et al. Fibronectin inhibition of platelet thrombus formation in an in vivo porcine model of vascular injury // *Thromb. Res.* 1994. Vol. 15. № 76 (4). P. 343–351.
30. Morrison P. R., Edsall J. T., Miller S. G. Preparation and properties of serum and plasma proteins; the separation of purified fibrinogen from fraction I of human plasma // *J. Am. Chem. Soc.* 1948. № 70 (9). P. 3103–3108.
31. Mosher D. F., Williams E. M. Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation // *J. Lab. Clin. Med.* 1978. № 91, P. 729–735.
32. Muller G., Behrens I., Nussbaumer U. et al. Inhibitory action of transforming growth factor beta on endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1987. № 84. P. 5600–5604.
33. Ni H., Yuen P. S., Papalia J. M. et al. Plasma fibronectin promotes thrombus growth and stability in injured arterioles // *Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. Is. 5. P. 2415–2419.
34. Orem C., Celik S., Orem A. et al. Increased plasma fibronectin levels in patients with acute myocardial infarction complicated with left ventricular thrombus // *Thromb. Res.* 2002. № 105 (1). P. 37–41.
35. Orem C., Durmus I., Kilinc K. et al. Plasma fibronectin level and its association with coronary artery disease and carotid intima-media thickness // *Coron. Artery Dis.* 2003. № 14 (3). P. 219–224.
36. Patrzyk M., Hoene A., Jarchow R. et al. Time course of fibronectin in the peri-implant tissue and neointima formation after functional implantation of polyester-based vascular prostheses with different porosity in pigs // *Biomed Mater.* 2010. № 5 (5). 055003.
37. Reheman A., Yang H., Zhu G. et al. Plasma fibronectin depletion enhances platelet aggregation and thrombus formation in mice lacking fibrinogen and von Willebrand factor // *Blood.* 2009. Vol. 19. № 113 (8). P. 1809–1817.
38. Roy P., Torguson R., Okabe T. et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol. 70. № 2. P. 167–172.
39. Schachner M., Schoonmaker G., Hynes R. O. Cellular and subcellular localization of LETS protein in the nervous system // *Brain Res.* 1978. № 158. P. 149–158.
40. Seebacher T., Manske M., Kornbliht A. R., Bade E. G. Cellular fibronectin is induced by epidermal growth factor but not by dexamethasone or cyclic AMP in rat liver epithelial cells // *FEBS Lett.* 1988. № 239. P. 113–116.
41. Serebruany V. L., Solomon S. R., Shustov A. R. et al. Survival in Acute Myocardial Infarction Induced by Coronary Ligation: Prognostic Relevance of Certain Hemostatic Factors During the Occlusion Phase // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 1998. Vol. 5. № 1. P. 29–35.
42. Sherman L. A., Lee I. Fibronectin: Blood turnover in normal animals and during intravascular coagulation // *Blood.* 1982. № 60. P. 558–563.
43. Siri A., Carnemolla B., Raffanti S. et al. Fibronectin concentrations in pleural effusions of patients with malignant and non-malignant diseases // *Cancer Lett.* 1984. № 22. P. 1–9.
44. Song K. S., Kim H. K., Shim W. et al. Plasma fibronectin levels in ischemic heart disease // *Atherosclerosis.* 2001. № 154. P. 449–453.
45. Tamkun J. W., Hynes R. O. Plasma fibronectin is synthesized and secreted by hepatocytes // *J. Biol. Chem.* 1983. № 258. P. 4641–4647.
46. Trial J., Rossen R. D., Rubio J. et al. Inflammation and ischemia: macrophages activated by fibronectin fragments enhance the survival of injured cardiac myocytes // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2004. № 229 (6). P. 538–545.
47. Urban P., Gershlick A. H., Guagliumi G. et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 11. P. 1434–1441.
48. van der Hoeven B. L., Schaliij M. J., van der Wall E. E. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel

disease; lessons from an observational study // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005. Vol 17. № 149 (51). P. 2837–2840.

49. Virmani R., Kolodgie F. D., Farb A. Drug-eluting stents: are they really safe? // *Am. Heart Hosp. J.* 2004. № 2 (2). P. 85–88.

50. Wang H. G., Yin T. Y., Ge S. P. et al. Biofunctionalization of titanium surface with multilayer films modified by heparin-

VEGF-fibronectin complex to improve endothelial cell proliferation and blood compatibility // *J. Biomed Mater. Res. A.* 2013. № 101 (2). P. 413–420.

51. Zhai Z., Wu J., Xu X. et. al. Fibrinogen controls human platelet fibronectin internalization and cell-surface retention // *J. Thromb. Haemost.* 2007. № 5 (8). P. 1740–1716.