

# ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА И КОРОНАРНЫЙ НЕОАНГИОГЕНЕЗ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

М.В. Туликов<sup>1</sup>, О.П. Шевченко<sup>2</sup>, А.О. Шевченко<sup>2</sup>, А.В. Гагаев<sup>1</sup>, В.В. Павлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

<sup>2</sup>кафедра кардиологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Контакты:** Михаил Викторович Туликов [tulikov-mikhail@yandex.ru](mailto:tulikov-mikhail@yandex.ru)

*Неоангиогенез при ишемической болезни сердца является защитной реакцией, направленной на улучшение перфузии ишемизированного миокарда за счет увеличения количества и размера артериальных коллатералей. Одним из ключевых пептидов, регулирующих процессы ангиогенеза при атеросклерозе, является плацентарный фактор роста (PIGF). В частности, рядом исследователей показано, что введение препаратов рекомбинантного PIGF в системный или регионарный кровоток может стимулировать неоангиогенез. С другой стороны, существуют данные, подтверждающие участие PIGF в прогрессировании атеросклероза и развитии острого коронарного синдрома. В связи с этим актуальной остается проблема изучения эффективности и безопасности возможного терапевтического применения препаратов PIGF, а также его места в диагностике ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома.*

**Ключевые слова:** плацентарный фактор роста, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, прогноз, воспаление, неоангиогенез

## PLACENTAL GROWTH FACTOR AND CORONARY NEOANGIOGENESIS IN CORONARY HEART DISEASE

M.V. Tulikov<sup>1</sup>, O.P. Shevchenko<sup>2</sup>, A.O. Shevchenko<sup>2</sup>, A.V. Gagayev<sup>1</sup>, V.V. Pavlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

*Neoangiogenesis in coronary heart disease is a protective reaction aimed to improve ischemic myocardial perfusion, by increasing the number and size of arterial collaterals. Placental growth factor (PIGF) is one of the key peptides regulating angiogenic processes in atherosclerosis. In particular, a number of investigators have shown that injection of recombinant PIGF into the system or regional blood flow can stimulate neoangiogenesis. On the other hand, there is evidence confirming the involvement of PIGF in the progression of atherosclerosis and in the development of acute coronary syndrome. In this connection, the problem of investigating the efficiency and safety of possible use of PIGF preparations, as well as its place in the diagnosis of coronary heart disease and acute coronary syndrome remains urgent*

**Key words:** placental growth factor, coronary heart disease, acute coronary syndrome, prognosis, inflammation, neoangiogenesis

### Введение

В последние годы объектом многих исследований стал неоангиогенез (новообразование кровеносных сосудов во взрослом организме), который рассматривается как неотъемлемая часть таких патологических состояний, как атеросклероз, рост опухолей и артриты [1]. Ряд авторов предполагает, что плазменные концентрации ангиогенных факторов роста, регулирующих рост новообразующихся сосудов, могут использоваться в качестве маркеров активации сопряженных с ангиогенезом заболеваний [2]. Идут разработка и клинические испытания препаратов, которые могли бы, блокируя ангиогенез, подавлять рост опухолей. Примером может служить бевацизумаб, представляющий собой моно-

клональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF – *vascular endothelial growth factor*, обозначаемый также VEGF-1 и VEGF-A) [3].

Другие исследователи считают, что сосудистые факторы роста можно использовать для стимуляции ангиогенеза в терапевтических целях, в том числе при лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Плацентарный фактор роста (PIGF – *placenta growth factor*) занимает важное место в патогенезе атеросклероза и ИБС в частности. Он представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 46–50 кДа. Впервые PIGF был выделен из ткани плаценты в 1991 г. итальянской ученой M.G. Persico [4]. Позже он был идентифицирован как представитель семейства VEGF,

поскольку оказался на 53 % гомологичен домену выделенного из тромбоцитов VEGF-1. В физиологических условиях PIGF экспрессируется в плаценте и, в меньшей степени, в сердце, легких и щитовидной железе. Кроме того, отмечается его синтез в тканях некоторых видов опухолей, таких как опухоли мозга и печеночно-клеточная карцинома [1]. Гомодимеры PIGF связываются с тирозинкиназными рецепторами VEGF 1-го типа – VEGFR-1 (Flt-1), идентифицированными на эндотелиоцитах, моноцитах и стволовых клетках красного костного мозга, практически не влияя на ангиогенез *in vitro* [5].

В настоящее время в механизме формирования новых кровеносных сосудов выделяют васкулогенез, ангиогенез и артериогенез [6]. Васкулогенез направлен на формирование кровеносных сосудов из эндотелиальных стволовых клеток. Этот процесс изначально описан во время эмбрионального развития и лишь недавно подтвержден у взрослых подопытных животных. Ангиогенез представляет собой ответвление новых капилляров от ранее существующих сосудов, в то время как под артериогенезом понимают remodelирование новообразованных или существующих ранее сосудистых каналов в более крупные, содержащие мышечные волокна артериолы и коллатеральные сосуды. Новообразование сосудов посредством ангиогенеза и артериогенеза было выявлено как у животных со смоделированной ишемией миокарда, так и у пациентов с ИБС. Важно, что формирование коллатеральных сосудов при острой и хронической окклюзии основных ветвей коронарных артерий может сохранить перфузию ишемизированного миокарда, тем самым предотвратив его гибель.

Ангиогенез – это динамический процесс эндотелиальной пролиферации и миграции, причем формирование адекватно функционирующих сосудов требует согласованного взаимодействия эндотелиальных клеток, внеклеточного матрикса и окружающих клеток. Основными физиологическими стимулами ангиогенеза являются тканевая ишемия и гипоксия, воспаление и воздействие гемодинамического напряжения на артериальную стенку. Обнаружено большое количество факторов, способных оказывать стимулирующее или, напротив, ингибирующее воздействие на ангиогенез. К ним, помимо сосудистых факторов роста, относятся воспалительные цитокины, молекулы адгезии и оксид азота.

#### **Возможности использования PIGF в стимуляции ангиогенеза при терапии ишемической болезни сердца**

Многие исследователи полагают, что, медикаментозно стимулируя ангиогенез, можно добиться улучшения состояния пациентов с ИБС как при хронической ишемии миокарда, так и в постинфарктном периоде – за счет улучшения перфузии миокарда через вновь образованные сосуды [6]. Был проведен ряд ис-

следований, посвященных изучению терапевтического действия ряда соединений, способствующих коронарному ангиогенезу. Показано, что введение отдельных представителей семейства сосудистых факторов роста внутривенно в системный кровоток или интракоронарно может обеспечить стимуляцию ангиогенеза. В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований, посвященных применению PIGF у лабораторных животных в условиях смоделированной ишемии миокарда.

Y. Takeda et al. проводили исследование, посвященное применению рекомбинантного человеческого PIGF (rhPIGF) при инфаркте миокарда (ИМ) на мышах линии C57BL/6 [7]. Препарат rhPIGF вводили в брюшную полость через имплантированную подкожно мини-помпу: 1 дозу за сутки до перевязки коронарной артерии и еще 2 дозы – в последующие 2 сут. Через 28 дней выживаемость мышей, которым вводили rhPIGF, оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо (70 против 33,3 %,  $p < 0,05$ ). Через 7 дней после инфаркта объем поврежденного миокарда был достоверно меньше в группе, получавшей лечение rhPIGF, что, по мнению авторов, объясняется уменьшением remodelирования миокарда под действием экзогенного PIGF. По данным эхокардиографии, у мышей, которым вводили rhPIGF, выявляли меньший диастолический размер левого желудочка и более высокую фракцию выброса ( $40,6 \pm 9,17$  против  $25,7 \pm 7,23$  %,  $p < 0,01$ ), чем в группе контроля. Гистологический анализ показал, что у мышей, получавших rhPIGF, в зоне инфаркта плотность сосудов, содержащих как CD34-позитивные эндотелиальные клетки, так и актин-позитивные  $\alpha$ -гладкомышечные клетки, была достоверно выше, чем в группе контроля ( $644,6 \pm 90,54$  против  $459,0 \pm 73,89/\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ , и  $31,6 \pm 7,20$  против  $23,5 \pm 7,41/\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ), что предполагает участие и ангио-, и артериогенеза в восстановлении сердечной функции. Авторы пришли к выводу, что применение rhPIGF способствует сохранению функции левого желудочка и уменьшению постинфарктного remodelирования миокарда за счет усиления неоваскуляризации и артериогенеза, в результате повышается выживаемость после ИМ.

В работе, проведенной X. Liu et al., изучалась возможность применения rhPIGF при ишемии миокарда [8]. Исследование проводилось на поросятах, у которых создавали хроническую ишемию миокарда посредством имплантации в среднюю треть передней нисходящей коронарной артерии стентов, создающих гемодинамически значимые стенозы. В последующем проводилось определение региональной сократимости миокарда (методом 3,0 Т магнитно-резонансной томографии) и регионального кровотока (использовали инъекции окрашенных микросфер через 4 нед после рандомизации). Животные были рандомизированы слепым методом, 11 поросят получали ежедневные инъекции PIGF (15 мкг/кг веса в сутки) и 10 – инъекции биологически инертного

фосфатного буферного раствора. Региональную перфузию и сократимость миокарда в зоне ишемии, а также в пограничной и интактной зонах повторно оценивали через 8 нед. Неоваскуляризацию исследовали микроскопически в срезах миокарда, с окрашиванием лектинов и актина гладкомышечных клеток. На фоне инфузии rhPIGF на 8-й неделе по сравнению с 4-й достоверно увеличивались региональный кровоток в ишемизированной зоне и сократимость миокарда. Также увеличивались региональная перфузия миокарда и систолическое утолщение сердечной стенки в зоне, граничащей с ишемизированной. Функциональное улучшение на фоне применения rhPIGF сопровождалось повышением васкуляризации ишемизированной зоны и увеличением размеров кардиомиоцитов. Авторы пришли к выводу, что системное введение rhPIGF значительно увеличивает региональный кровоток и сократительную функцию хронически ишемизированного миокарда без побочных местных или системных эффектов, что может позволить использовать PIGF в терапии больных ИБС.

O. Nutu et al. предположили, что PIGF можно использовать для терапевтического ведения пациентов с острым ИМ, которым невозможно провести хирургическое или эндоваскулярное лечение [9]. У 30 крыс линии Wistar смоделировали ИМ посредством перевязки передней нисходящей артерии. Через 7 дней крысы были разделены на 2 группы. Первой группе из 15 крыс проводили инъекции PIGF (150 нг/15 мл) в 3 зоны ИМ. Остальным 15 крысам аналогичным образом вводили плацебо. Еще через 13 дней было проведено сравнительное гистопатологическое исследование миокарда в зоне инфаркта. Капиллярная плотность сосудов диаметром менее 10 мкм у крыс, получавших PIGF, составляла  $490 \pm 186/\text{мм}^2$ , что было значительно выше, чем в группе контроля ( $324 \pm 126/\text{мм}^2$ ,  $p < 0,05$ ). Также в группе PIGF значительно выше была капиллярная плотность сосудов диаметром более 50 мкм со стенками, содержащими эластические волокна ( $12 \pm 4,2$  против  $4,5 \pm 2,4/\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ). На основании этих результатов исследователи сделали вывод, что местное применение PIGF при ИМ вызывает повышение активности ангио- и ангиогенеза. По их мнению, большого внимания заслуживает применение PIGF в качестве терапевтического средства стимуляции ревазуляризации миокарда, в том числе, возможно, в сочетании с клеточной терапией.

### **PIGF – участник атеросклеротического процесса и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца**

На данный момент мнения различных исследователей о роли неоангиогенеза в развитии ИБС остаются противоречивыми. В противовес возможной пользе применения стимуляции ангиогенеза у больных ИБС имеются многочисленные указания на провоспалительный эффект сосудистых факторов роста и их не-

гативную роль в росте и дестабилизации атеросклеротических бляшек.

В 1876 г. W. Koester [10] впервые обратил внимание на то, что разрыв микрокапилляров может стать причиной кровоизлияния внутри атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарных артерий. В ряде исследований было показано, что на участках атеросклеротических бляшек, наиболее склонных к разрыву, отмечается повышенное количество новообразованных микрососудов [11], а также инфильтрация макрофагами, гемorragии и истончение покрышки атеросклеротической бляшки [12].

Было выявлено, что ангиогенный эффект PIGF опосредован его влиянием на клетки моноцитарно/макрофагального звена [13]. На протяжении 7 дней после перевязки бедренной артерии кроликам вводили PIGF, это привело к появлению новых мелких артерий и усилению коллатерального кровотока, что сопровождалось активацией нейтрофилов и макрофагов в зоне ишемии. При подавлении у лабораторных животных способности моноцитов к активации не наблюдалось ангиогенного эффекта PIGF. Также PIGF не стимулировал неоангиогенез в моделях *in vitro*.

Экспериментальное подтверждение участия PIGF в развитии и прогрессировании атеросклероза было получено в исследовании на мышах с гиперхолестеринемией и генетическим дефицитом аполипопротеина E (ApoE). Так, K.S. Moulton et al. [14] наблюдали, что введение ингибиторов ангиогенеза – ангиостатина, эндостатина и TNP-470 – уменьшало площадь атеросклеротических бляшек более чем на 70 %. В исследованиях на мышах с генетически обусловленным дефицитом ApoE было показано, что введение препаратов, содержащих PIGF, приводило к раннему развитию атеросклероза, в то время как введение блокаторов рецепторов VEGFR-1 (Flt-1), наоборот, замедляло развитие атеросклероза [15]. У мышей с двойным дефицитом ApoE и PIGF (Apo<sup>-/-</sup>:PIGF<sup>-/-</sup>) атеросклероз развивался позже и степень атеросклеротического поражения была меньше, чем у мышей с дефицитом только в гене ApoE (ApoE<sup>-/-</sup>) [16]. Антиатеросклеротическое действие анти-VEGFR-1 антител могло быть обусловлено не только подавлением неоваскуляризации в атеросклеротических бляшках. Помимо сосудистой стенки рецепторы VEGFR-1 были найдены на поверхности плюрипотентных стволовых клеток красного костного мозга. Активация этих рецепторов приводит к повышению генерации провоспалительных клеток, которые, поступая из костного мозга в кровь, участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний. Моноклональные анти-VEGFR-1 антитела подавляли мобилизацию и выброс предшественников миелоидных клеток из красного костного мозга в кровь, а также уменьшали инфильтрацию зоны воспаления лимфоцитами, экспрессирующими VEGFR-1, и частично подавляли активацию клеток миелоидного

ряда. При этом блокада VEGFR-1 приводила не только к выраженному противовоспалительному эффекту, но и к снижению гемопоэза.

S. Selvaraj et al. [5] показали, что в моноцитах под действием PIGF увеличивается экспрессия генов цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$ ) и хемокинов (протеина моноцитарного хемотаксиса 1, интерлейкина-8 и макрофагального воспалительного протеина 1 $\beta$ ). Все перечисленные биологически активные молекулы вносят свой вклад в прогрессирование атеросклероза и переход атеросклеротической бляшки в уязвимую («легкоранимую») форму.

Многие исследователи склоняются к мнению, что PIGF может стать более специфичным биомаркером нестабильности атеросклеротических бляшек и предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС, чем многие воспалительные маркеры, выдвигаемые в последние годы на эту роль [2]. Это объясняется его стабильностью в циркулирующей крови, в то время как большинство воспалительных маркеров являются короткоживущими молекулами. При этом достаточно долго сохраняющийся в циркуляции С-реактивный белок (СРБ) представляется менее специфичным, поскольку продуцируется в ответ на воспаление в любой ткани организма, тогда как PIGF вырабатывается преимущественно клетками сосудистого эндотелия.

В настоящее время неблагоприятное влияние повышенных уровней PIGF на прогноз у больных ИБС доказано в ряде исследований.

C. Heeschen et al. определили уровни PIGF, а также маркеров некроза миокарда (тропонина Т), активации тромбоцитов (растворимого лиганда CD40) и воспаления (высокочувствительного СРБ) у 547 пациентов с ангиографически подтвержденным острым коронарным синдромом (ОКС) из исследования CAPTURE (c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina [17]) и 626 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с острой болью в груди и малоинформативными электрокардиографическими изменениями [18]. У больных ОКС с более высокими уровнями PIGF (> 27 нг/л) риск смерти или нефатального ИМ в течение ближайших 72 ч с момента включения в исследование был достоверно выше. Более того, при наблюдении в течение 6 мес высокие уровни PIGF сохраняли прогностическую ценность независимо от уровней сердечного тропонина Т, высокочувствительного СРБ и растворимого лиганда CD40.

Уровень PIGF среди экстренно госпитализированных с острой болью в груди оказался достоверно выше у пациентов с ОКС по сравнению с больными стабильной стенокардией напряжения и пациентами с некоронарным генезом боли. При этом достоверных различий уровней PIGF у больных с ИМ без подъема ST и нестабильной стенокардией выявлено не было. У пациентов с высоким уровнем PIGF без повышения уровня сердечного тропонина Т риск смерти или не-

фатального ИМ в течение ближайших 30 дней с момента включения в исследование оказался значительно выше (14,8 % по сравнению с 4,9 % у пациентов с более низким уровнем PIGF).

Ранее нами были опубликованы результаты исследования, показавшего высокую диагностическую значимость PIGF у больных ИБС [19]. Уровень PIGF был определен у 78 обследованных: 23 больных стабильной стенокардией напряжения, 23 больных нестабильной стенокардией и 19 пациентов с острым ИМ; группу контроля составили 13 лиц без признаков ИБС. Уровни PIGF оказались достоверно более высокими у больных ОКС по сравнению с группой контроля и пациентами со стабильной стенокардией. Была выявлена достоверная корреляция уровней PIGF с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,047$ ) и плазменными концентрациями воспалительных маркеров атеросклероза – гаптоглобина ( $R = 0,31$ ,  $p = 0,017$ ), неоптерина ( $R = 0,37$ ,  $p = 0,018$ ) и гомоцистеина ( $R = 0,31$ ,  $p = 0,035$ ). При 2-летнем наблюдении за включенными в исследование лицами было выявлено достоверное неблагоприятное влияние высоких уровней PIGF (> 20 пг/мл) на прогноз у больных ИБС.

Влияние уровня PIGF на отдаленный прогноз в отношении риска развития ИБС представлено в исследовании A. Cassidy et al. (2009) [20]. Уровни PIGF были определены у 32 826 женщин в 1990 г. в рамках исследования Nurses' Health Study, в ходе 14-летнего наблюдения у 453 из них была выявлена ИБС. При этом ИБС достоверно чаще наблюдалась у лиц с более высокими уровнями PIGF. Помимо этого была обнаружена достоверная отрицательная корреляция уровней PIGF с концентрациями холестерина липопротеинов высокой плотности. Авторы пришли к выводу, что выявление повышенных уровней PIGF у здоровых людей может указывать на неблагоприятный отдаленный прогноз (в течение 10 и более лет), риск ИБС у них выше, даже при поправке в расчетах на сопутствующие заболевания и другие факторы риска ИБС. По их мнению, это подтверждает участие PIGF в ранних стадиях атеросклероза.

### Заключение

Результаты экспериментов на лабораторных животных показали, что препараты PIGF могут быть использованы для стимуляции неоангиогенеза при смоделированной острой и хронической ишемии миокарда. В результате улучшаются кровоснабжение и сократительная функция, уменьшается постинфарктное ремоделирование миокарда. Значимых местных или системных побочных эффектов такого лечения не выявлено.

С другой стороны, получены данные, подтверждающие участие PIGF в прогрессировании атеросклероза и переходе атеросклеротических бляшек в нестабильную, «легкоранимую» форму. Это обусловлено вызываемой PIGF инфильтрацией артериальной стенки активированными макрофагами, продуцирующими

провоспалительные цитокины. Помимо активации макрофагов, PIGF стимулирует гемопоэз и мобилизацию клеток миелоидного ряда из красного костного мозга, увеличивая пул циркулирующих моноцитов. В ряде исследований продемонстрирована возможность использования определения плазменных уровней PIGF в диагностике и прогнозировании течения ИБС.

Основные перспективы изучения PIGF могут быть направлены на оценку эффективности и безопасности его терапевтического применения в условиях системного атеросклероза; при этом лабораторные модели

должны адекватно воссоздавать картину мультифокального поражения различных артериальных бассейнов, как это чаще всего бывает у людей.

Возможно, вероятность побочных эффектов можно будет существенно снизить, одновременно используя препараты со стабилизирующим действием на атеросклеротические бляшки (например, статины). Пациенты перед включением в исследования по применению PIGF должны быть тщательно обследованы на предмет наличия морфологически нестабильных атеросклеротических бляшек, а также онкологических заболеваний.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Felmeden D.C., Blann A.D., Lip G.Y. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur Heart J* 2003;24(7):586–603.
2. Apple F.S., Wu A.H., Mair J. et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51(5):810–24.
3. Gerber H.P., Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005;65(3):671–80.
4. Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis* 2008;11(3):215–21.
5. Selvaraj S., Giri R., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood* 2003;102(4):1515–24.
6. Fam N.P., Verma S., Kutryk M., Stewart D.J. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation* 2003;108(21):2613–8.
7. Takeda Y., Uemura S., Iwama H. et al. Treatment with recombinant placental growth factor (PIGF) enhances both angiogenesis and arteriogenesis and improves survival after myocardial infarction. *Circ J* 2009;73(9):1674–82.
8. Liu X., Caluwe E. Placental growth factor increases regional myocardial blood flow and function in a new porcine model of chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2009;120:S837.
9. Nutu O., Molinie V., Shen M. et al. Therapeutic role of placenta growth factor in post-infarct myocardial revascularization. Available from: [http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/114/18\\_MeetingAbstracts/II\\_172](http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/114/18_MeetingAbstracts/II_172).
10. Koester W. Endarteritis and arteritis. *Berl Klin Wschr* 1876;13:454–5.
11. O'Brien E.R., Garvin M.R., Dev R. et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1994;145(4):883–94.
12. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110(14):2032–8.
13. Pipp F., Heil M., Issbrücker K. et al. VEGFR-1-selective VEGF homologue PIGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res* 2003;92(4):378–85.
14. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4736–41.
15. Luttun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* 2002;8(8):831–40.
16. Khurana R., Moons L., Shafi S. et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. *Circulation* 2005;111(21):2828–36.
17. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997;349(9063):1429–35.
18. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S. et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004;291(4):435–441.
19. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Орлова О.В., Туликов М.В. Неоангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста PIGF – у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2006;(11):9–15.
20. Cassidy A., Chiuev S.E., Manson J.E. et al. Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(1):134–9.