



## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

---

УДК 616.13-004.6:617-089

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ IN-STENT РЕСТЕНОЗОВ IN-STENT RESTENOSIS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Д.Э. Майлян<sup>1</sup>, Ю.И. Афанасьев<sup>1</sup>, Д.О. Гагарина<sup>1</sup>, Э.А. Майлян<sup>2</sup>  
D.E. Mailian<sup>1</sup>, Y.I. Afanasiev<sup>1</sup>, D.O. Gagarina<sup>1</sup>, E.A. Mailian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
308015, Россия, Белгород, ул. Победы 85  
<sup>1</sup>Belgorod National Research University  
308015, Russian Federation, Belgorod, Pobedy Str. 85

<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького  
83003, Украина, Донецк, пр. Ильича, д. 16  
<sup>2</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University  
83003, Ukraine, Donetsk, Illich Ave. 16

e-mail: majlyan@narod.ru  
e-mail: meao95@yandex.ua

**Резюме.** Изложен анализ современных данных по изучению актуальных вопросов патогенеза, предикторов и мер профилактики возникновения рестенозов после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стентов. Данные аспекты являются актуальными с позиции определения возможностей предотвращения возникновения повторной окклюзии в месте постановки стента и, соответственно, инициации острых коронарных событий.

**Summary.** The present article is devoted to the analysis of modern data in topical issues studying of pathogeny, predictors and preventive measures in the restenosis development after percutaneous coronary intervention with stent implantation. The given aspects are up-to-date from a perspective of determination possibilities in prevention of the repeated occlusion origin in the stent position place in correspondence to the initiation of acute coronal event.

**Ключевые слова:** ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство), стентирование, рестеноз, факторы риска, профилактика.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, stenting, restenosis, risk factors, preventive measures.

---

В Российской Федерации сохраняются высокие показатели смертности от сердечно-сосудистой патологии. Так, по данным Росстата, в 2012 году смертность от данной категории заболеваний составляла 737.1 на 100000 населения. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) преобладает среди всех других патологий в данной категории и по данным 2012 года достигала 393.1 на 100000 населения [Росстат, 2014].

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента в окклюзированный или стенозированный сегмент коронарной артерии является эффективной лечебной тактикой при ИБС. В последние годы значительно увеличилась частота выполняемых подобных интервенций до 27 в 2001 г. данный, а в 2010 году – до 364 в расчете на 1 миллион населения [Бокерия, Алекян, 2011]. Данное оперативное вмешательство у больных ИБС с приемлемой анатомией коронарных артерий позволяет провести дилатацию одного или нескольких сосудов с высокой вероятностью восстановле-



ния их проходимости и малым риском [Kolh et al., 2010]. Однако, ЧКВ с имплантацией стента вызывает травму сосудистой стенки, что обуславливает появление неоинтимальной гиперплазии, как завершающего этапа возникновения рестеноза. Актуальность изучения причин возникновения повторного стеноза, патогенеза данного процесса, методов его прогнозирования и профилактики остаются актуальным вопросом, так как возникновение данного осложнения приводит к повторной ишемии и снижению продолжительности и качества жизни пациентов.

Патофизиологические механизмы, индуцированные механической травмой сосудистой стенки, запускают воспалительные, пролиферативные компоненты и ремоделирование внеклеточного матрикса. Следствием данных процессов является неоинтимальная гиперплазия и окклюзия сосуда в месте интервенции [Welt, Rogers, 2002].

В первые дни после ЧКВ рестеноз возникает вследствие тромботической окклюзии стентированного сегмента, инициированной выделением травмированными эндотелиоцитами различных биологически активных веществ, в том числе провоспалительных цитокинов, факторов усиливающих агрегацию тромбоцитов. В более поздние сроки значимой в развитии реокклюзии является неоинтимальная гиперплазия, включающая в себя смену фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток с контрактильного на пролиферативный и их миграцию. Исследования на мышах показали, что на 7-ой день после имплантации стента гистологически определяется пристеночный тромб, до 14-го дня регистрируется адгезия и инфильтрация стенки лейкоцитами, неоинтимальная гиперплазия верифицируется с 28го дня после интервенции [Rodriguez-Menocal, Wei, 2010].

Большое значение в патогенезе данного осложнения отдается нарушению эндотелиальной функции, которая участвует в регуляции тонуса сосудов, свертываемости крови и местного иммунного ответа [Behrendt, Ganz, 2002].

Ключевая роль в развитии рестеноза отводится таким факторам, как рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR $\gamma$ ) [Inoue T. et al., 2011], тромбоцитарный фактор роста, эндотелин-1, тромбин, фактор роста фибробластов (FGF) [Speidl et al., 2010]. Активация и взаимодействие данных молекул индуцирует пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток.

Сосудистое воспаление после ЧКВ включает сложные взаимодействия между многочисленными типами клеток, клеточные и молекулярные процессы, которые регулируют механизмы сосудистого повреждения и репарации. При возникновении процесса дисрегуляции сосудистой репарации увеличивается длительность и интенсивность сосудистого воспалительного ответа, инициируется неоинтимальная гиперплазия и внутривентрикулярный стеноз [Welt, Rogers, 2002]. В воспалительной реакции регистрируется классический механизм, с вовлечением нейтрофилов, моноцитов, Т-хелперов 1 и 2 типа. [Li, Ren, 2010; Wang, 2003; Hansrani et al., 2002]. Были выделены различные маркеры воспаления, влияющие на частоту возникновения постинтервенционного рестеноза: C5a и C3a компоненты комплемента, фактор некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) 1, 3, 33 [Speidl et al., 2010]. В качестве факторов, увеличивающих возможность возникновения внутривентрикулярного рестеноза, важная роль отводится циркулирующим матриксным металлопероксидазам (ММП) -2, ММП -9, ингибитору активатора плазминогена, трансмембранным протеинам Fas были отмечены в качестве факторов, увеличивающих возможность возникновения внутривентрикулярного рестеноза [Katsaros et al., 2010; Katsaros et al., 2011].

Тромбоциты, нейтрофилы и моноциты играют центральную роль на начальном этапе воспалительного ответа [Welt, Rogers, 2002]. Тромбоцитарные и фибриновые отложения на деэндоотелизированной стенке сосуда вызывают привлечение лейкоцитов к травмированному сегменту артерии с помощью каскада молекул клеточной адгезии, что приводит к адгезии лейкоцитов и их миграцию через тромбоцитарный слой. Изначально присоединение лейкоцитов к тромбоцитарным наложениям обеспечивается за счет связывания лейкоцитарного гликопротеинового лиганда Р-селектина 1 (PSGL-1) и тромбоцитарного Р-селектина [Hamburger, McEver, 1990]. Плотная (вторичная) адгезия лейкоцитов к тромбоцитарным наложениям возникает, когда лейкоцитарный интегрин Mac 1 (CD11b/CD18) связывается с тромбоцитарным гликопротеином Iba [Simon et al., 2000a] пластинки или с фибриногеном, связанным с тромбоцитарным гликопротеином IIb/IIIa. Непосредственная роль Mac 1 в лейкоцитарной адгезии после механического повреждения стенки сосуда была продемонстрирована в нескольких экспериментальных исследованиях, где блокирование Mac 1 уменьшает неоинтимальное утолщение после ангиопластики [Simon et al., 2000b]. Клинические исследования пациентов, подвергающихся ЧКВ с имплантацией стента, подтверждают, что Mac 1 и вторичная адгезия лейкоцитов играют существенную роль в возникновении и поддержании сосудистого воспаления и возникновении рестеноза. По сравнению с циркулирующими нейтрофилами, повышение экспрессии Mac 1 отмечается в нейтрофилах, полученных из коронарного синуса пациентов, которые подвергались ЧКВ в предыдущие 48 часов. Было установлено, что высокий уровень экспрессии Mac 1 коррелирует с увеличением экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов, полученных из коронарного синуса после ЧКВ [Inoue, 2003].



Доинтервенционная диагностика возможности возникновения рестеноза является важным аспектом в его предотвращении. Установлено множество предикторов внутривенного стенозирования.

Факторы риска можно разделить на клинико-anamnestические, сосудистые и связанные с техникой проведения стентирования. Из клинико-anamnestических факторов выделяют биохимические и иммунологические показатели, сопутствующие заболевания и патологии.

Одним из основных известных на данный момент биохимических факторов риска развития данного осложнения является высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) [Li, Ren, 2010]. По данным исследований, установлено, что повышение данного неспецифического маркера воспаления в период проведения ЧКВ со стентированием достоверно увеличивает частоту рестенозов. С этим фактом связывают увеличение встречаемости внутривенных стенозов у коморбидных пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями. СРБ индуцирует экспрессию молекул адгезии и снижает эндотелиальный синтез NO. Кроме того, СРБ регулирует экспрессию рецепторов к ангиотензину-1 на гладкомышечных клетках, что индуцирует их пролиферацию [Wang, 2003]. К тому же, СРБ стимулирует выделение макрофагами тканевых факторов, индуцирующих клеточную миграцию и адгезию к эндотелиоцитам, что, в конечном итоге, приводит к рестенозу.

В многочисленных научных исследованиях показано влияние гипергомоцистеинемии как предиктора рестенозирования. Гипергомоцистеинемия влияет преимущественно на эндотелий, уменьшая синтез эндотелиоцитами NO, уменьшая возможность к вазодилатации и увеличивая экспрессию факторов свертывания крови [Hansrani et al., 2002].

Кроме того, риск возникновения in-stent стенозов был отмечен у пациентов с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов. Научные исследования последних лет указывают на связь высокого уровня ИЛ 1, 3, 33, 6 и ФНО- $\alpha$  с возникновением рестенозов. В отличие от этого, уровень противовоспалительных медиаторов имеет отрицательную корреляцию с частотой возникновения данного осложнения.

Иорданскими учеными установлена зависимости значения нейтрофильно/лимфоцитарного отношения, концентрации миелопероксидазы, как показателей выраженности воспалительного ответа, с частотой возникновения рестенозов [Maayas, Al-Jarrah, 2014].

Важным предиктором возникновения in-stent рестеноза является дислипидемия. Высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) холестерина на момент интервенции и в последующем увеличивает частоту возникновения данного осложнения. Показана роль липопротеина (а), схожего по структуре с ЛПНП-ХС, в предикции рестеноза [Cai, Li, 2013]. Оказалось, что его концентрация в большей мере, чем ЛПНП-ХС, ассоциируется с таким осложнением ЧКВ, как неинтимальная гиперплазия и рестеноз. Некоторые исследования продемонстрировали значимость уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, как индивидуального фактора, в повышении частоты внутривенных рестенозов [Zheng, Zeng, 2014]. Отрицательное влияние на процесс in-stent рестеноза отмечен при регистрации низкого уровня триглицеридов (ТГ) [Cheng et al., 2014].

Важная роль в прогрессировании атеросклеротического процесса и развитии рестеноза при ЧКВ отводится урокиназе. Исследования показали повышение уровня мРНК тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, определяющих миграционно-пролиферативную активность клеток с дестабилизирующим атеросклеротическую бляшку эффектом.

Японские исследователи, в качестве одного из предикторов in-stent рестеноза выделяют циркулирующие микроРНК-143 и микроРНК-145 [He et al., 2014]. Уровень данного маркера был выше после проведения интервенции у пациентов с возникшей в дальнейшем реокклюзии.

Увеличение частоты рестенозирования отмечено у пациентов с сахарным диабетом. Причем, данная частота зависела как от уровня гликемированного гемоглобина, так и от терапии, применяемой для коррекции уровня глюкозы [Li et al., 2014]. Зафиксированы лучшие прогнозы у пациентов, принимающих метформин или тиазолидиндионы, чем у пациентов, контролирующих уровень глюкозы с помощью инсулина или препаратов сульфонилмочевины [Lexis et al., 2009]. Помимо этого, была установлена связь между концентрацией инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1) и частотой возникновения in-stent стенозирования [Ahmet Arif Yalcin, Mustafa Topuz, 2014]. Исследования, проведенные Jing Wan, показали, что пероральный сахароснижающий препарат пиоглитазон уменьшает способность СГМК к пролиферации и миграции, воздействуя на PPAR $\gamma$ , что дает возможность предположить его отрицательное влияние на возникновение рестеноза [Wan et al., 2014].

Важными предикторами возникновения рестеноза являются неспецифические факторы риска: гипертензия на момент проведения интервенции и после, ожирение, курение. Артериальная гипертензия и курение приводят к эндотелиальной дисфункции и оказывают влияние на сосудистые гладкомышечные клетки, вызывая их пролиферацию и миграцию, что в конечном итоге приводит к неинтимальной гиперплазии [Curcio et al., 2011].

К сосудистым факторам можно отнести диаметр стентуемых артерий, множественное стентирование, длительность экспозиции и протяженность стеноза. Диаметр сосудов и протяженность стеноза являются независимыми предикторами возникновения in-stent рестеноза. При проведении вмешательства на коронарных артериях большего диаметра и меньшей протяженности стеноза регистрируется более низкая частота возникновения данного осложнения [Kastrati et al., 2006].



К важным факторам относится и дизайн имплантируемых стентов. Множество исследований показывает, что меньшая частота рестенозов отмечается при применении стентов с меньшей шириной стальной полоски. Увеличение длины стента с 20 мм до 35 мм и более повышает частоту рестеноза вдвое. Большое значение отдается покрытию стентов лекарственными препаратами, что статистически значимо уменьшает частоту возникновения in-stent стеноза [Batyrliev et al., 2014].

Профилактика возникновения рестеноза на данный момент включает в себя использование покрытых лекарственными препаратами стентов и превентивное использование таких фармпрепаратов, как антикоагулянты, антиагреганты (аспирин, клопидогрел), иммуномодуляторы, антипролиферативные препараты. Но, ни один из предложенных методов не приводит к полному профилактическому эффекту, а лишь уменьшает частоту данного осложнения.

Для предотвращения первичного рестенозирования за счет формирования тромба на участке поврежденной сосудистой стенки успешно используются антикоагулянты и антиагреганты. В проведенных исследованиях доказана эффективность двойной терапии с использованием аспирина и клопидогрела для профилактики данного осложнения [Christ et al., 2014]. Было также указано что длительность двойной терапии антиагрегантами должна проводиться в течении 1 года после интервенции, хотя некоторые исследователи отмечают сравнимую эффективность при менее длительном применении данной комбинации [Chang et al., 2014]. Мета-анализ пяти исследований показал эффективность включения цилостазола в стандартную антитромбоцитарную терапию (аспирин и тиенопиридин). Статистически более низкая частота in-sent рестеноза в 6-месячный период после ЧКВ была отмечена при применении тройной антиагрегантной терапии (аспирин, тиенопиридин и цилостазол) по сравнению со стандартной двойной терапией (12.7% и 21.9%;  $P < 0.001$ ) [Sheu et al., 2014].

Для предотвращения возникновения внутривенного рестеноза были разработаны стенты с фармакологическим покрытием. Для этих целей использовали гиполипидемические средства (статины), противоопухолевые препараты (паклитаксел, доксорубицин, рапамицин), антибиотики (амфотерицин В), иммуносупрессоры (циклоспорин).

Подобные подходы направлены на формирование вектора в профилактике рестенозирования после ЧКВ, определяющие воздействие на гладкомышечные клетки сосудов с целью уменьшения их пролиферации и миграции. Для этого широко используются стенты, покрытые антипролиферативными и противоопухолевыми препаратами. Частота рестенозов после имплантации покрытых стентов была значительно ниже, чем при использовании голометаллических (23.1% и 48.8% соответственно) [Mohan, Dhall, 2010]. Сравнительный анализ эффективности стентов, покрытых биолимузом, эверолимузом и зотаролимузом, показал, что стент, покрытый биолимусом, имеет более выраженной антипролиферативное действие, чем остальные. Биолимус и эверолимус-покрытые стенты являются более эффективными в уменьшении накопления фибрина и снижении активности иммунновоспалительного процесса, чем покрытые зотаролимусом [Lim, 2013]. При проведении ЧКВ с имплантацией стента показана эффективность местного и перорального использования рапамицина. Группа исследователей из Аргентины установили, что при пероральном применении рапамицина и достижении его концентрации в крови  $> 8$  нг/мл частота возникновения рестенозов была значительно ниже, чем в контрольной группе (6.2% и 22% соответственно;  $p = 0.041$ ) [Rodriguez, Rodriguez Alemparte, 2005].

Множество исследований указывает на позитивное влияние гиполипидемической терапии в целях профилактики in-stent рестенозов. Было отмечено, что применение высоких доз статинов уменьшает частоту постинтервенционных коронарных событий с 59% до 39% по сравнению с контрольной группой [Wang et al., 2013]. Причем, комбинация аторвостатина и эзетимиба позволяет добиться быстрой нормализации уровня липидов и размеров стеноза при изначально высоких уровнях атерогенных фракций липопротеидов. Кроме того, было показано действие розувостатина как ингибитора тромбоцитарного фактора роста, уменьшающего тем самым пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [Gan, Li, 2013]. Применение омега-3 оказалось эффективным только как второстепенное профилактическое средство [Filion et al., 2010].

В исследованиях по профилактике реокклюзии стентированного участка коронарной артерии с помощью коррекции известных предикторов. Отмечено, что применение дозированной физической нагрузки, отказ от курения, коррекция диеты уменьшают частоту проявления данного осложнения ЧКВ. Использование фолиевой кислоты при повышенном уровне гомоцистеина оказало влияние на частоту рестенозирования только при применении высоких доз витамина В6 [Stanger, 2004].

Таким образом, проблема рестенозирования остается актуальной. Не смотря на множество проведенных исследований, до конца не сняты вопросы в верификации ключевых механизмов in-stent рестенозов, методов определения предикторов и мер профилактики данного осложнения. В связи с этим важным аспектом в рассматриваемой проблеме являются подходы к оптимизации фармакотерапевтического сопровождения ЧКВ, особенно в аспекте его планового проведения.



## Литература

- Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. 2011. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2010 год. М., НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 144.
- Росстат. 2014. Демографический ежегодник России 2013. Статистический сборник. Москва, 543.
- Batyrlyev TA, Fettser DV, Sidorenko BA. 2014. Effect of design of standard metallic stents on neointimal hyperplasia and restenosis. *Kardiologiya*, 54(2): 75-8.
- Behrendt D., Ganz P. 2002. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *American Journal of Cardiology*, 90 (10): 40-48.
- Cai A., Li L. 2013. Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement. *Disease Markers*, 35 (6): 857-862.
- Chang M., Park DW Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents: Shorter or Longer? *Cardio. Ther.*, 3: 1-12.
- Cheng YT., Liu TJ., Lai HC. 2014. Lower serum triglyceride level is a risk factor for in-hospital and late major adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention – a cohort study. *Cardiovascular Disorders*, 14: 143.
- Christ G, Siller-Matula JM, Francesconi M, et al. 2014. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*, 4: e005781.
- Curcio A., Torella D., Indolfi C. 2011. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting. *Circulation Journal*, 75 (6): 1287-1296.
- Filion K. B, Houry F. El, Bielinski M. 2010. Omega - 3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 10: 24.
- Gan J., Li P. 2013. Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway. *Experimental and therapeutic medicine*, 6: 899-903.
- Hamburger S.A., McEver R.P. 1990. Gmp-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood.*, 75: 550-554.
- Hansrani M., Gillespie J.I., and Stansby G. 2002. Homocysteine in myointimal hyperplasia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 23 (1): 3-10.
- He M, Gong Y, Shi J, Pan Z, Zou H, et al. 2014. Plasma microRNAs as Potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis. *PLoS ONE*, 9 (11): e10143.
- Inoue T., Croce K., Morooka T., Sakuma M., Node K., Simon D.I. 2011 Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.*, 4: 1057-1066.
- Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. 2003. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation.*, 107: 1757-1763.
- Kastrati A, Dibra A, Mehilli J. 2006. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 113: 2293-2300.
- Katsaros K.M., Kastl S.P., Zorn G., Maurer G., Wojta J., Huber K. 2010. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.*, 10: 90-97.
- Katsaros K.M., Wiesbauer F., Speidl W.S., Kastl S.P., Huber K., Zorn G. 2011. High soluble Fas and soluble Fas Ligand serum levels before stent implantation are protective against restenosis. *Thromb Haemost.*, 105: 883-891.
- Kolh P., Wijns W. Et al. 2010. Guidelines on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology) and the European Association for Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 38: 51-52.
- Lexis C. PH., Rahel B. M., Meeder J. G. 2009. The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 8: 41.
- Li J-J., Ren Yi. 2010. Impact of C-Reactive Protein on In-Stent Restenosis. *Tex Heart Inst J.*, 37 (1): 49-57.
- Lim K.S., Jeong M.H. 2013. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis Model. *Korean Circ. J.*, 43: 744-751.
- Li XL, Li JJ, Guo YL. 2014. Relationship of Glycated Hemoglobin Levels with Myocardial Injury following Elective Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, 9 (7): e101719.
- Mayyas F.A., Al-Jarrah M.I. 2014. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Experimental and therapeutic medicine*, 8: 1951-1957.



- Mohan S, Dhall A. 2010. A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents. *Int. J. Angiol*, 19(2): 66-72.
- Rodriguez A E, Rodriguez Alemparte M. 2005. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study (ORAR trial). *Heart*, 91: 1433-1437.
- Rodriguez-Menocal L., Wei Y. 2010 A Novel Mouse Model of In-Stent Restenosis. *Atherosclerosis*, 209 (2): 359-366.
- Sheu JJ, Lin PY, Sung PH. 2014. Levels and values of lipoprotein-associated phospholipase A2, galectin-3, RhoA / ROCK, and endothelial progenitor cells in critical limb ischemia: pharmacotherapeutic role of cilostazol and clopidogrel combination therapy. *Journal of Translational Medicine*, 12: 101.
- Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong J, McIntire LV, Ballantyne CM, Zhang L, Furman MI, Berndt MC, Lopez JA. 2000. Platelet glycoprotein Iba1 is a counterreceptor for the leukocyte integrin mac-1 (cd11b/cd18). *J. Exp. Med.*, 192: 193-204.
- Simon DI, Dhen Z, Seifert P, Edelman ER, Ballantyne CM, Rogers C. 2000. Decreased neointimal formation in mac-1(-/-) mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J. Clin. Invest.*, 105: 293-300.
- Speidl W.S., Katsaros K.M., Kastl S.P., Zorn G., Huber K., Maurer G. 2010. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*, 208: 285-289.
- Stanger O. 2004. Folate Therapy and In-Stent Restenosis. *N. engl. J. med.*, 350(26): 2673-81.
- Wan J., Xiao Zh., Chao Sh. 2014. Pioglitazone modulates the proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells via peroxisome proliferators-activated receptor-gamma. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6: 101.
- Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. et al. 2003. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 107 (13): 1783-1790.
- Wang Le, Peng P, Zhang Ou. 2013. High-Dose Statin Pretreatment Decreases Periprocedural Myocardial Infarction and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Twenty-Four Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 9(12): e113352.
- Welt FG, Rogers C. 2002. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*, 22: 1769-1776.
- Yalcin A.A., Topuz M. 2014. Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy. *Postep Kardiol Inter.*, 10, 4 (38): 242-249.
- Zheng D., Zeng F. 2014. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. *Lipids in Health and Disease*, 13: 41.

#### Literature

- Bokerija L.A., Alekjan B.G. 2011. Rentgenjendovaskuljarnaja diagnostika i lechenie zabolovanij serdca i sudosov v Rossijskoj Federacii – 2010 god [Endovascular diagnostics and treatment of heart and vessels diseases in Russian Federation – 2010 year]. Moscow, NCCSH im. A.N. Bakuleva RAMN [A.N. Baculev NCCVS RAMS], 144. (in Russian)
- Rosstat. 2014. Demograficheskij ezhegodnik Rossii 2013. Statisticheskij sbornik. [Demographic yearbook of Russia, 2013. Statistical bulletin]. Moscow, 543. (in Russian)
- Batyrlyev TA, Fettser DV, Sidorenko BA. 2014. Effect of design of standard metallic stents on neointimal hyperplasia and restenosis. *Kardiologija*, 54(2): 75-8.
- Behrendt D., Ganz P. 2002. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *American Journal of Cardiology*, 90 (10): 40-48.
- Cai A., Li L. 2013. Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement. *Disease Markers*, 35 (6): 857-862.
- Chang M., Park DW Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents: Shorter or Longer? *Cardio. Ther.*, 3: 1-12.
- Cheng YT., Liu TJ., Lai HC. 2014. Lower serum triglyceride level is a risk factor for in-hospital and late major adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention – a cohort study. *Cardiovascular Disorders*, 14: 143.
- Christ G, Siller-Matula JM, Francesconi M, et al. 2014. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*, 4: e005781.
- Curcio A., Torella D., Indolfi C. 2011. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting. *Circulation Journal*, 75 (6): 1287-1296.
- Filion K. B, Khoury F. El, Bielinski M. 2010. Omega3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 10: 24.



- Gan J., Li P. 2013. Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway. *Experimental and therapeutic medicine*, 6: 899-903.
- Hamburger SA, McEver RP. 1990. Gmp-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood.*, 75: 550-554.
- Hansrani M., Gillespie J.I., and Stansby G. 2002. Homocysteine in myointimal hyperplasia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 23 (1): 3-10.
- He M, Gong Y, Shi J, Pan Z, Zou H, et al. 2014. Plasma microRNAs as Potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis. *PLoS ONE*, 9 (11): e10143.
- Inoue T., Croce K., Morooka T., Sakuma M., Node K., Simon D.I. 2011 Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.*, 4: 1057-1066.
- Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. 2003. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation.*, 107: 1757-1763.
- Kastrati A, Dibra A, Mehilli J. 2006. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 113: 2293-2300.
- Katsaros K.M., Kastl S.P., Zorn G., Maurer G., Wojta J., Huber K. 2010. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.*, 10: 90-97.
- Katsaros K.M., Wiesbauer F., Speidl W.S., Kastl S.P., Huber K., Zorn G. 2011. High soluble Fas and soluble Fas Ligand serum levels before stent implantation are protective against restenosis. *Thromb Haemost.*, 105: 883-891.
- Kohl P., Wijns W. Et al. 2010. Guidelines on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 38: 51-52.
- Lexis C. PH., Rahel B. M., Meeder J. G. 2009. The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 8: 41.
- Li J-J., Ren Yi. 2010. Impact of C-Reactive Protein on In-Stent Restenosis. *Tex Heart Inst J.*, 37 (1): 49-57.
- Lim K.S., Jeong M.H. 2013. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis Model. *Korean Circ. J.*, 43: 744-751.
- Li XL, Li JJ, Guo YL. 2014. Relationship of Glycated Hemoglobin Levels with Myocardial Injury following Elective Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, 9 (7): e101719.
- Mayyas F.A., Al-Jarrah M.I.. 2014. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Experimental and therapeutic medicine*, 8: 1951-1957.
- Mohan S, Dhall A. 2010. A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents. *Int. J. Angiol*, 19(2): 66-72.
- Rodriguez A E, Rodriguez Alemparte M. 2005. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study (ORAR trial). *Heart*, 91: 1433-1437.
- Rodriguez-Menocal L., Wei Y. 2010 A Novel Mouse Model of In-Stent Restenosis. *Atherosclerosis*, 209 (2): 359-366.
- Sheu JJ, Lin PY, Sung PH. 2014. Levels and values of lipoprotein-associated phospholipase A2, galectin-3, RhoA / ROCK, and endothelial progenitor cells in critical limb ischemia: pharmacotherapeutic role of cilostazol and clopidogrel combination therapy. *Journal of Translational Medicine*, 12: 101.
- Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong J, McIntire LV, Ballantyne CM, Zhang L, Furman MI, Berndt MC, Lopez JA. 2000. Platelet glycoprotein Iba1 is a counterreceptor for the leukocyte integrin mac-1 (cd11b/cd18). *J. Exp. Med.*, 192: 193-204.
- Simon DI, Dhen Z, Seifert P, Edelman ER, Ballantyne CM, Rogers C. 2000. Decreased neointimal formation in mac-1(-/-) mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J. Clin. Invest.*, 105: 293-300.
- Speidl W.S., Katsaros K.M., Kastl S.P., Zorn G., Huber K., Maurer G. 2010. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*, 208: 285-289.
- Stanger O. 2004. Folate Therapy and In-Stent Restenosis. *N. engl. J. med.*, 350(26): 2673-81.
- Wan J., Xiao Zh., Chao Sh. 2014. Pioglitazone modulates the proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells via peroxisome proliferators-activated receptor-gamma. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6: 101.



Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. et al. 2003. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 107 (13): 1783–1790.

Wang Le, Peng P, Zhang Ou. 2013. High-Dose Statin Pretreatment Decreases Periprocedural Myocardial Infarction and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Twenty-Four Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 9(12): e113352.

Welt FG, Rogers C. 2002. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*, 22: 1769–1776.

Yalcin A.A., Topuz M. 2014. Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy. *Postep Kardiol Inter.*, 10, 4 (38): 242–249.

Zheng D., Zeng F. 2014. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. *Lipids in Health and Disease*, 13: 41.