

РЕСТЕНОЗ И ТРОМБОЗ ВНУТРИ СТЕНТА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Березовская Г. А.¹, Ганюков В. И.², Карпенко М. А.¹

В статье рассматриваются различные аспекты развития осложнений после чрескожного коронарного вмешательства – рестеноза и тромбоза внутри стента. Необходимость такой комплексной оценки существующей проблемы продиктована тем, что, несмотря на все усилия, включающие расширение как технических, так и терапевтических возможностей, она остаётся далёкой от окончательного решения.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 91-95

Ключевые слова: рестеноз и тромбоз внутри стента, тромбоциты, апоптоз, фибронектин, лептин, антиагреганты.

¹ ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург; ² ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», Кемерово, Россия.

В последние годы, по мере увеличения частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием, всё больше внимания приковано к решению проблем, связанных с тромбозом и рестенозом внутри стентов. Рестеноз внутри стента (РВС) (in-stent restenosis – ISR) – процесс заживления повреждённого сосуда после стентирования выявляют приблизительно у 10–40% пациентов [1]. Тромбоз внутри стента наблюдается примерно в 0,87–2,2% случаев и развивается, как правило, в течение первого года после постановки стента [2, 3].

Основными патогенетическими механизмами развития РВС являются эластическое спадание просвета сосуда, пристеночное тромбообразование и гиперплазия неоинтимы, приводящие к патологическому ремоделированию стенки сосудов. В качестве пускового момента рассматривается механическое повреждение интимы и меди артерий [4], а также гиперчувствительность к материалам стента [5]. Хорошо известно, что травма сосудистой стенки во время вмешательства приводит к развитию местной воспалительной реакции, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и реэндотелизации, а также к синтезу компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, фибронектина, остеопонтинина и вибронектина) [6]. Все эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению гиперплазии неоинтимы и хронической вазоконстрикции. По мнению ряда авторов, стентирование предотвращает эластическую отдачу, но не препятствует развитию тромбоза, воспаления и гиперплазии неоинтимы.

Березовская Г. А.* – к. м. н., старший научный сотрудник НИЛ острого коронарного синдрома, Ганюков В. И. – д. м. н., руководитель НИЛ интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, Карпенко М. А. – д. м. н., руководитель НИЛ клинической ангиологии.

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): berezovgel@mail.ru

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства, РВС – рестеноз внутри стента, ГМК – гладкомышечные клетки, PS – phosphatidylserine, ANV – annexin V, aANVAs – antibody annexin V, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПЭК – прогенеторные эндотелиальные клетки, NO – nitric oxide, eNOS – endothelial NO synthase, oxLDL – oxidized lipoprotein, АДМА – ассиметричный диметиларгинин, mTOR – mammalian target of rapamycin, ФН – фибронектин, ГМК – гладкомышечные клетки, PI3K – Phosphatidylinositol 3-kinases.

Рукопись получена 13.06.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Хорошо известно, что утрата части эндотелия при постановке стента делает доступным взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и фактором Виллебранда, расположенными в субэндотелии, что приводит к их активации и агрегации. В результате этого также происходит усиленное образование тромбина, который вызывает не только запуск коагуляционного каскада, развитие воспалительной реакции и пролиферации, но и активацию фибринолитической системы крови и **апоптоз тромбоцитов**.

О том, что тромбоциты способны подвергаться апоптозу, известно около 20 лет. Установлено, что в основе этого явления лежит деполяризация мембран митохондрий ($\Delta\psi_m$), усиление влияния проапоптотических (Bax и Bak) и уменьшение влияния антиапоптотических (Bcl-2) белков, активация каспазы-3 и транслокация фосфотирилсерина (PS) с внутренней поверхности мембран тромбоцитов на внешнюю [7]. Тромбин, при этом, является самым мощным индуктором этого процесса, а способность плазмы генерировать данный фермент представляет интерес и с позиции контроля над эффективностью антитромбоцитарных препаратов.

Среди факторов, препятствующих апоптозу тромбоцитов, с уверенностью можно назвать аннексин V (ANV). В ряде экспериментальных работ установлено наличие у данного белка способности предотвращать образование венозных и артериальных тромбов. ANV и высокое содержание в крови антител к этому гликопротеину (aANVAs) напрямую связаны с гиперкоагуляцией и могут рассматриваться в качестве независимых факторов риска развития инфаркта миокарда [8]. Данное явление представляет большой интерес в контексте изучаемой проблемы, так как уже в самом начале апоптоза тромбоцитов, в результате транслокации PS, обладающего мощ-

ным прокоагулянтным и тромбиногенным потенциалом, приводит к гиперкоагуляции и может явиться причиной тромбозов стентов. Однако большинство известных механизмов апоптоза тромбоцитов ускользает от действия большинства антиагрегантов и, возможно, именно это обстоятельство является причиной так называемой резистентности к данным препаратам. Предполагается также, что данный процесс опосредованно оказывает влияние на формирование рестеноза внутри стента.

Известно, что не все тромбоциты в одинаковой мере подвержены апоптозу. Механизмы формирования генерации тромбоцитов, наиболее подверженных апоптозу, попросту ускользают от действия известных антиагрегантов. Речь, прежде всего, идёт о механизмах, приводящих к образованию популяции тромбоцитов, экспрессирующих PS и альфа-гранулярные белки на своей поверхности в процессе их активации, а также внутриклеточные пути сигнализации, регулирующие формирование гетерогенности тромбоцитов при их активации (активация фосфоинозитид-3-киназы и Src-тирозинкиназы). Кроме того, ингибирование тканевой транслугтаминазы, играющей ведущую роль в процессе развития гетерогенности тромбоцитов, приводит к 3–7 кратному снижению образования подобных тромбоцитов в эксперименте [9]. Однако условия, при которых тромбоциты становятся более подвержены апоптозу, остаются до конца не изученными.

Тромбоциты, как известно, являются не только активными участниками тромбообразования, но и источниками большого количества биологически активных веществ: факторов роста (PD-EGF – эпидермального фактора роста тромбоцитов; PDGF A+B – тромбоцитарного фактора роста, TGF- β – трансформирующего фактора роста, IGF-I, II – инсулиноподобного фактора роста, VEGF – фактора роста эндотелия сосудов, ECGF – фактора роста эндотелиальных клеток, bFGF – основного фактора роста фибробластов. EGF – эпидермального фактора роста), адгезивных белков (фибриногена, фибронектина, витронектина, тромбоспондина-1), факторов свёртывания (фактора V, фактора XI, белка S, антитромбина), фибринолитических факторов (плазминогена, ингибитора урокиназы, α -2 антиплазмина), протеаз (тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-4) и антипротеаз (металлопротеиназы-4, α -2 антитрипсина), основных белков (тромбоцитарного фактора-4, β -тромбоглобулина, эндостатинов), мембранных гликопротеинов (CD-40, P-селектина), а также биологически активных молекул, содержащихся в плотных гранулах тромбоцитов (серотонина, гистамина, допамина, АДФ, АТФ, Ca^{2+} , катехоламинов) [10]. Подобная многофункциональность делает эти клетки ключевыми фигурами, как в системе гемостаза, так и в регуляции репаративных процессов. Попыткой преодолеть некоторые нежелательные явления, связанные с активацией тромбоцитов, а также регламентировать их участие в различных патологических состояниях, обусловлено

назначение антитромбоцитарных препаратов. Однако в ряде случаев, несмотря на применение данных препаратов, развиваются события, ухудшающие течение как самой ИБС, так и в значительной мере снижающие эффективность различных методов лечения данной патологии, прежде всего – ЧКВ со стентированием.

Установлено также, что появление в крови комплексов тромбоцитов со стромальными клетками-предшественницами, экспрессирующими маркер остеогенной дифференцировки – остеоонектин, является независимым и одним из наиболее значимых признаков стенозирующих поражений артерий [11]. По мнению авторов, у таких пациентов большую прогностическую ценность имеет определение количества остеоонектин-положительных клеток с CD40-позитивностью, способных связывать тромбоциты.

Повреждение эндотелия сосудов в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция образующегося вновь эндотелия оказывают значительное влияние на формирование рестеноза и тромбоза внутри стента. Современное представление о дисфункции эндотелия включает все аспекты проблемы от сосудистого эндотелия до источника его происхождения – **прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК)**. В последние годы активно изучается роль этих клеток в патогенезе стенозирующих поражений коронарных артерий (атеросклероза) [12]. По мнению ряда авторов, именно дефицитом эндотелиоцитоподобных, как гемопоэтической, так и негемопоэтической линии, а также нарушением мобилизации и адгезии этих клеток, обусловлена несвоевременная эндотелизация люминальной поверхности интракоронарных стентов, приводящих к развитию поздних тромбозов [13, 14]. Принято считать, что основными источниками этих клеток являются костный мозг и собственно стенки артерий (интима и адвентиция – $CD34^+CD31^-$, $CD44^+CD90^+CD105^+$) [15, 16]. Но точное происхождение циркулирующих ПЭК остаётся предметом для дебатов [17], а стремление открыть новые маркеры и механизмы их мобилизации и адгезии – стимулом к новым исследованиям.

Не теряет свою актуальность в свете изучаемой проблемы и основной показатель дисфункции эндотелия – **оксид азота (NO)**. Хорошо изучены и не подвергаются сомнению его основные функции вазодилататора и антиагреганта. Последнее обеспечивается активацией фибринолиза, ингибированием адгезии тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию. Кроме того, он препятствует миграции моноцитов в субэндотелиальный слой и трансформации их в макрофаги и пенные клетки, а также регулирует уровень стресс-белков (HSP72i) [18]. Дефицит NO, как известно, приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, пролиферации ГМК, усилению интерстициального роста и рестриктивных процессов. Однако известно и то, что при взаимодействии с супероксидным анион-радикалом он образует пероксинитрит, который по своему

повреждающему действию превосходит исходные соединения в несколько раз. В настоящее время доказано наличие обратной корреляционной связи между уровнем NO и липидами (общим холестерином и липопротеидами низкой плотности) [19].

Известно также, что окисленные формы **липопротеинов низкой плотности (oxiLDL)** повышают продукцию супероксидного анион-радикала, образование эндотелина и уровень эндогенного ингибитора eNOS **АДМА (асимметричного диметиларгинина)**, что и приводит к активации свободно-радикальных процессов, вазоконстрикции и угнетению образования NO [20]. Известно также, что oxiLDL способствуют усилению синтеза **Р-селектинов**, участвующих в образовании тромбоцитарно-моноцитарных комплексов, наиболее точно отражающих активность тромбоцитов. Известно также, что высокий уровень данного белка является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [21].

Дальнейшее изучение роли дисфункции эндотелия представляется чрезвычайно интересным и перспективным. Остаётся актуальным не только возможность влияния на сроки эндотелизации стентов, устраняя, тем самым, фон для развития поздних тромбозов, но и создание условий для появления функционально состоятельного эндотелия. Последнее обстоятельство связано с экспериментальными данными, свидетельствующими о наличии парадоксальной реакции стентированных коронарных артерий на введение вазодилататоров (ацетилхолина), что, по мнению ряда исследователей, отражает распространённость дисфункции эндотелия [22].

В последние годы активно изучается и роль регулятора клеточного цикла в патогенезе РВС. К числу наиболее интересных соединений относится энергочувствительная протеин-зависимая киназа – TOR, разновидность которой, обнаруженная в клетках млекопитающих, называется **mTOR (mammalian target of rapamycin)**. В организмах млекопитающих mTOR интегрирует различные сигнальные пути, в том числе инсулина, ростовых факторов и митогенов. Параллельно с этим происходит повышение синтеза проколлагена и трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). Напротив, угнетение пролиферации ГМК после повреждения сосудистой стенки происходит при участии ингибиторов циклин-зависимых киназ – **p27^{kip1}** и **p21^{Cip1}**. Механизм действия стентов с антипролиферативным покрытием, препятствующих пролиферации человеческих ГМК при неоинтимальном росте и содержащих сиролimus (рапамицин), связан с торможением активности данной киназы [23, 24]. Однако молекулярные эффекты ингибирования mTOR рапамицином изучены недостаточно.

Накопление компонентов внеклеточного матрикса, как известно, является важным патогенетическим механизмом ремоделирования сосудистой стенки. К числу наиболее интересных и недостаточно изученных относится адгезивный гликопротеин – **фибронектин (ФН)**.

Известны две формы ФН: растворимая, или плазменная, синтезируемая гепатоцитами, и нерастворимая, или тканевая, источником которой являются в основном фибробласты, эндотелиоциты, глиоциты, эпителиальные клетки, тромбоциты, макрофаги и нейтрофилы. Обе формы способствуют адгезии и распространению эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимулируют пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток, контролируют дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, активно участвуют в воспалительных, иммунных реакциях и репаративных процессах. ФН способен также оказывать влияние на свободно-радикальные процессы путём регулирования продукции нейтрофилами анион-радикала [25]. Повышение уровня этого гликопротеина выявлено на ранних стадиях развития атеросклероза, что, по мнению ряда авторов, отражает процесс формирования бляшки и нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [26], поскольку участки специфического связывания фибронектина обнаружены на активированных тромбоцитах в составе рецепторов Пв/Ша. Установлено также, что ФН участвует в регуляции внутриклеточного распределения митохондрий [27], а также снижает риск тромбообразования в условиях дефицита фибриногена и фактора Виллебранда [28].

Роль ФН в развитии рестеноза внутри стента, вероятно, может быть связана и с тем, что одним из известных механизмов угнетения миграции ГМК рапамицином через mTOR-опосредованные пути является подавление фибронектин-индуцированной миграции ГМК (рис. 1). Установлено также, что не только образование самого фибронектина и его рецепторов зависит от активности mTOR, но и процесс альтернативного сплайсинга, ведущего к образованию сывороточной и тканевой формы данного гликопротеина. Совершенно очевидно, что на данный момент остаётся много непонятого и неоднозначного не только в отношении функций этого гликопротеина, но и его роли в патогенезе сердечно-сосудистой патологии.

Одним из факторов, роль которого в развитии рестеноза внутри стента считается вполне доказанной, является **лептин** [29]. Он не только способствует активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и mTOR, приводящих к миграции и пролиферации ГМК, но и активно участвует в повышении агрегационной способности тромбоцитов, развитии воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. Гиперлептинемия принята считать одной из причин недостаточной эффективности рапамицина у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [30], а одновременное подавление активности mTOR и PI3K в эксперименте на животных (крысах), позволило значительно снизить риск развития рестеноза внутри стента [29].

Активно ведутся исследования и генетических аспектов изучаемой проблемы. На данный момент известно, что полиморфизм гена eNOS (Glu298Asp

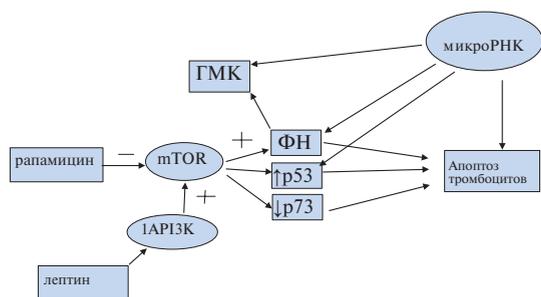


Рис. 1. Механизмы развития рестеноза и тромбоза внутри стента при использовании сиролимус-элюирующих стентов.

Сокращения: ФН – фибронектин, 1AP3K – 1 APhosphatidylinositol 3-kinases, mTOR- mammalian Target Of Rapamycin, ГМК – гладкомышечные клетки.

и $-786T > C$) [31], ядерных рецепторов Nurr1 [32], ИЛ-8 (T (251) T (781)) [33] ассоциируется с риском развития РВС. Установлено также, что генетическое разнообразие промоуторов RANTES не влияет на частоту возникновения данного осложнения [34]. По мнению некоторых авторов, наличием p27 (kip1)-838AA-генотипа, одного из регуляторов клеточного цикла (p27), обусловлена устойчивость к развитию РВС [35]. Однако другие исследования не установили подобной связи с полиморфизмом генов, кодирующих синтез p27 и p53 [36].

В настоящее время ведётся поиск качественно новых уровней регуляции как физиологических, так и патологических процессов, в том числе и сердечно-сосудистой системы. К числу таких факторов относятся активно изучаемые в последние годы **микро РНК (miRNA или miR)** – короткие некодирующие РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов и играют важную роль в различных биологических процессах – таких, как развитие, дифференциация, пролиферация и апоптоз [37, 38]. На данный момент известно более 200 вариантов подобных молекул и уже доказанным является их участие в таких процессах, как рестеноз внутри стента (miR-21), неоваскуляризация и дестабилизация атеросклеротических бляшек (miR-222), миграция и пролиферация ГМК (miR-143/145, miR-26A), регуляция продукции компонентов внеклеточного матрикса – фибронектина (miR-377), пролиферации и апоптоза (miR-21, miR-133, miR-497, miR-885-5p, let-7/miR-98, miR-605), формирования гетерогенности тромбоцитов, определяющей различ-

ную степень их готовности к активации (miR-96) и апоптозу (Let-7b, miR-16, miR-7, miR-145), а также экспрессии P2Y12 на поверхности тромбоцитов (miR-223) [39–44]. В контексте изучения осложнений после ЧКВ подобные механизмы регуляции относятся скорее не к малоизученным, а к не учитываемым в клинической практике факторам, что даёт право надеяться на возможность использования данных соединений в качестве предикторов изучаемых осложнений.

Остаётся открытым вопрос о лабораторных методах определения недостаточной эффективности антитромбоцитарных препаратов и о том, насколько корректно использовать с этой целью методы, в основе которых лежит определение лишь индуцированной агрегации тромбоцитов [45–47]. В связи с этим является чрезвычайно актуальным поиск новых маркеров, наиболее точно отражающих процессы, приводящие к развитию осложнений, которые невозможно преодолеть назначением антиагрегантных препаратов.

Слабым звеном в решении данной проблемы является верификация рестенозов и тромбозов внутри стента. Это связано, прежде всего, с определённым риском инвазивных (коронароангиография, внутрисосудистое УЗИ) и недостаточной информативностью неинвазивных (стресс-ЭхоКГ) методов, а также дороговизной достоверных методов диагностики (оптическая когерентная томография и метод виртуальной гистологии (Volcano Corporation)). В связи с этим чрезвычайно актуальным является оценка прогностической и диагностической значимости биохимических маркеров – таких, как кардиальный белок, связывающий жирные кислоты (h-FABP) [48], липопротеин-ассоциированная секреторная фосфолипаза A2 II типа (ЛП-ФЛА2) и липопротеин (a) [49, 50], используемых для стратификации риска при атеротромбозе.

Таким образом, несмотря на большое количество данных, многочисленные направления и подходы, используемые в изучении процессов рестенозов и тромбозов внутри стента, а также недостаточной эффективности антиагрегантных препаратов, остаётся актуальным поиск взаимосвязи между известными и мало изученными участниками событий с целью выявления новых патогенетических механизмов, позволяющих существенно повлиять на решение данной проблемы.

Литература

- 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; Dec 17; 149 (51):2837–40.
- 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; 113:11:1434–41.
- 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; 70: 2: 167–72.
- Lemos P.A., Saia F., Ligthart J.M. et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003; 108:3:257–60.
- Svedman C., Ekqvist S., Moller H. et al. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries. *Contact Dermatitis* 2009; 60:158–64.
- Farb A., Kolodgie F.D., Hwang J.Y. et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation* 2004; 110:940–7.
- Leytin V., Mykhaylov S., Starkey A.F. et al. Intravenous immunoglobulin inhibits anti-GPIIb-induced platelet apoptosis in a murine model of ITP. *Br J Haematol* 2006; 133:78–82.
- Shojaie M., Sotoodah A., Roozmeh S. et al. Annexin V and anti-Annexin V antibodies: two interesting aspects in acute myocardial infarction. *Thromb.* 2009; Jul 21;7:13.
- Kotova Y.N., Kostanova E.A., Rosenfeld M.A. et al. Effect of inhibitors of cysteine proteases in platelet and plasma units of blood coagulation system. *Biol. Membrany* 2009; 26 (5):1–7. Russian (Котова Я. Н., Костанова Е. А., Розенфельд М. А. и др.. Влияние ингибиторов цистеиновых протеиназ на тромбоцитарное и плазменное звенья системы свертывания крови. *Биол. мембраны* 2009; 26 (5):1–7).
- Shitikova A. S. *Thrombocytopathies, congenital and acquired.*; edited by L. P. Papayan, O. G. Golovina. SPb. IRC MMA 2008; p. 320. Russian (Шитикова А. С.

- Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные; под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. СПб. ИИЦ ВМА 2008; с.320).
11. Titov V.N., Lyakishev A.A., Kozlov S.G. et al. Stromal progenitor cells and blood leukocytes after implantation of drug-eluting stents. *Kardiologiya* 2010; 1:36–41. Russian (Титов В.Н., Лякишев А.А., Козлов С.Г. и др. Стромальные клетки-предшественники и лейкоциты крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием. *Кардиология* 2010; 1:36–41).
 12. Gabbasov Z.A., Koslov S.G., Saburova O.S. et al. Stromal progenitor cells and blood leukocytes after implantation of drug-eluting stents. *Kardiologiya* 2010; 50 (1):36–41.
 13. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C. et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat.Med.* 2003; 9 (11):1370–6.
 14. Ganz P., Vita J.A. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108 (17): 2049–53.
 15. Siow R.C.M., Churchman A.T. Adventitial growth factor signalling and vascular remodeling: potential of perivascular gene transfer from the outside-in. *Cardiovasc Res* 2007; 75:659–68.
 16. Pasquinelli G., Tazzari P.L., Vaselli C. et al. Thoracic aortas from multiorgan donors are suitable for obtaining resident angiogenic mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 2007 Jul; 25 (7):1627–34.
 17. Kovacic J.C., Macdonald P., Feneley M.P. et al. Safety and efficacy of consecutive cycles of granulocyte-colony stimulating factor, and an intracoronary CD133+ cell infusion in patients with chronic refractory ischemic heart disease: the G-CSF in angina patients with IHD to stimulate neovascularization (GAIN I) trial. *Am Heart J.* 2008 Nov; 156 (5):954–63.
 18. Mudau M., Genis A., Lochner A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012 May; 23 (4):222–31. doi: 10.5830/CVJA-2011-068.
 19. Bulanova E.L., Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S. Prognostic significance of nitric oxide in cardiac patients. *Rosyskie medicinskie vesti* 2007; 3:44–51. Russian (Буланова Е.Л., Драпкина О.М., Гацולהва Д.С. Прогностическое значение оксида азота у кардиохирургических больных. *Российские медицинские вести* 2007; 3:44–51).
 20. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. The clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins. М.: GEOTAR- Media 2011. p. 376. Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011. 376 с).
 21. Kisucka J., Chauhan A.K., Zhao B.Q. et al. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke, and promote atherosclerosis. *Blood* 2009 Jun 4; 113 (23):6015–22.
 22. Hofma S.H., van der Giessen W.J., van Dalen B.M. et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006 Jan; 27 (2):166–70.
 23. Martin K.A., Rzuclido E.M., Merenick B.L. et al. The mTOR/p70S6K1 pathway regulates vascular smooth muscle cell differentiation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004 Mar; 286 (3): 507–17.
 24. 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 Dec 19; 48 (12):2440–7.
 25. Chesnokova N.P., Mikhailov A.V., Morrison V.V. et al. The Infectious Process. – Publ. Academia estestvoznania. М. 2006. p.484. Russian (Чеснокова Н.П., Михайлов А.В., Моррисон В.В. и др. Инфекционный процесс. Изд-во Академии естествознания. М.2006. 484 с).
 26. Ni H., Yuen P.S., Papalia J.M. et al. Plasma fibronectin promotes thrombus growth and stability in injured arterioles. *Natl Acad Sci U S A* 2003. 100: 5:2415–9
 27. Nekrasova O.E., Minin A.A., Kulik A.V. et al. Fibronectin regulation mitochondria's shape and intracellular distribution. *Biologicheskie membrany* 2005; 22:105–12. Russian (Некрасова О.Е., Минин А.А., Кулик А.В. и др. Регуляция фибронектином формы и внутриклеточного распределения митохондрий. *Биологические мембраны* 2005; 22:105–12).
 28. Reheman A., Hong Yang., Zhu G. et al. Plasma fibronectin depletion enhances platelet aggregation and thrombus formation in mice lacking fibrinogen and von Willebrand factor. *Blood* 2009 Feb 19; 113 (8):1809–17.
 29. Shawn J., Nguyen T.B., Tatory-Jain H. et al. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008; 105 (48):19006–11.
 30. Legrand V. Therapy insight: Diabetes and drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4:143–50.
 31. Okumura K., Imamura A., Murakami R. et al. Endothelial function and early atherosclerotic changes. *Future Cardiol.* 2005 Jul; 1 (4):501–8.
 32. Bonta P.I., Pols T.W., van Tiel C.M. et al. Nuclear receptor Nurr1 is expressed in and is associated with human restenosis and inhibits vascular lesion formation in mice involving inhibition of smooth muscle cell proliferation and inflammation. *Circulation* 2010 May 11; 121 (18):2023–32.
 33. Vogiatzi K., Apostolakis S., Voudris V. et al. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2010 Jan; 29 (1):134–40.
 34. Vogiatzi K., Voudris V., Apostolakis S. et al. Genetic diversity of RANTES gene promoter and susceptibility to coronary artery disease and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Thromb Res.* 2009 May; 124 (1):84–9.
 35. van Tiel C.M., Bonta P.I., Rittersma S.Z. et al. A single nucleotide polymorphism is associated with restenosis risk after coronary stenting and modulates p27kip1 promoter activity. *Circulation* 2009 Aug 25; 120 (8):669–76.
 36. Tiroch K., Koch W., Mehilli J. et al. P27 and P53 gene polymorphisms and restenosis following coronary implantation of drug-eluting stents. *Cardiology* 2009; 112 (4):263–9.
 37. Bavan L., Midwood K., Nanchahal J. MicroRNA epigenetics: a new avenue for wound healing research. *BioDrugs.* 2011 Feb 1; 25 (1):27–41.
 38. Qin S., Zhang C. MicroRNAs in vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011 Jan; 57 (1):8–12.
 39. Silvestri P., Di Russo C., Rigattieri S. et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2009 Jun; 4 (2):109–18.
 40. Kannan M., Mohan K.V., Kulkarni S. et al. Membrane array-based differential profiling of platelets during storage for 52 miRNAs associated with apoptosis. *Transfusion.* 2009 Jul; 49 (7):1443–50.
 41. Kondkar A.A., Bray M.S., Leal S.M. et al. VAMP8/endobrevin is overexpressed in hyperreactive human platelets: suggested role for platelet microRNA. *J Thromb Haemost.* 2010 Feb; 8 (2):369–78.
 42. Zhu W., Zhu D., Lu S. et al. miR-497 modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2. *Med Oncol.* 2012 Mar; 29 (1):384–91.
 43. Xiao J., Lin H., Luo X. et al. miR-605 joins p53 network to form a p53: miR-605: Mdm2 positive feedback loop in response to stress. *EMBO J.* 2011 Feb 2; 30 (3):524–32.
 44. Wang S., Tang Y., Cui H. et al. Let-7/miR-98 regulate Fas and Fas-mediated apoptosis. *Genes Immun.* 2011 Mar; 12 (2):149–54.
 45. O'Donoghue M., Wiviott S.D. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? *Circulation* 2006 Nov 28; 114 (22): e600–6.
 46. Ben-Dor I., Kleiman N. S., Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol.* 2009 Jul 15; 104 (2):227–33.
 47. Can M.M., Tanboğa I.H., Türkyılmaz E. et al. The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: Comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays. *Thromb Res.* 2010 Apr; 125 (4): e132–7.
 48. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006 Aug 8; 114 (6):550–7.
 49. Khuseyinova N., Imhof A., Rothenbacher D. et al. Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease: focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis. *Atherosclerosis.* 2005 Sep; 182 (1):181–8.
 50. Koenig W., Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009 Feb; 23 (1):85–92.

Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers

Berezovskaya G.A.¹, Ganyukov V.I.², Karpenko M.A.¹

The paper focuses on various aspects of restenosis and in-stent thrombosis, as complications of percutaneous coronary intervention. The complex assessment of this problem is warranted, as it remains far from being resolved, despite the recent technical and therapeutic advances.

Russ J Cardiol 2012, **6** (98): 91-95

Key words: restenosis and in-stent thrombosis, platelets, apoptosis, fibronectin, leptin, antiaggregants.

¹V.A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg; ²Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia.