

Тодоров С. С., Дерибас В. Ю., Казьмин А. С., Тодоров С. С. (мл.)

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

В обзоре приводятся данные о морфологических изменениях в коронарных артериях после стентирования, которые обусловлены повреждением сосудистой стенки. К ним относятся следующие: 1) формирование тромба в месте повреждения интимы; 2) воспаление; 3) пролиферация и миграция гладкомышечных клеток; 4) формирование внеклеточного матрикса. Каждый из указанных патологических процессов имеет морфобиологические особенности. Показана роль фактора Виллебранда в развитии раннего тромбоза после повреждения интимы, что влечет за собой активацию воспалительного ответа с последующей пролиферацией гладкомышечных клеток, синтезирующих внеклеточный матрикс. В развитии данных клеточно-межклеточных изменений лежит гиперэкспрессия белка TGF- $\beta$ 1, способствующая модуляции различных типов гладкомышечных клеток – контрактильного и секреторного. До сих пор остаются малоизученными вопросы, относящиеся к тонкой регуляции клеточно-межклеточных взаимодействий – путем апоптоза, активации сигнальных молекул mTOR, с помощью микроРНК. В развитии неоатеросклероза, позднего тромбоза остается неизученной динамика изменений в стентах с лекарственным покрытием. Анализ современной литературы показывает, что в ранние сроки (первые часы, дни) после стентирования могут формироваться инициальные механизмы для запуска патологических регенераторных и гиперпластических процессов, приводящих к рестенозу коронарных артерий в области установки стентов. Большая часть исследований проводится на экспериментальном, а не секционном материале, что не позволяет в полной степени объективно интерпретировать полученные данные. Изучение морфологических, молекулярно-биологических изменений в коронарных артериях после стентирования в динамике их развития, в том числе на аутопсийном материале, позволит высказать суждение о рисках развития тромбоза, рестеноза после операций.

**Ключевые слова** Коронарный атеросклероз; стентирование; морфология; молекулярная биология; тромбоз; рестеноз; неоатеросклероз

**Для цитирования** Todorov S.S., Deribas V.J., Kazmin A.S., Todorov S.S. (jr). Morphological and Molecular-Biological Changes in the Coronary Arteries After Stenting. *Kardiologiya*. 2021;61(7)79–84. [Russian: Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С., Тодоров С.С.(мл.) Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования. *Кардиология*. 2021;61(7)79–84].

**Автор для переписки** Тодоров Сергей Сергеевич. E-mail: sertodorov@gmail.com

Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения от 2014 г., коронарный атеросклероз занимает лидирующее место в структуре смертности населения во всем мире, ежегодно обуславливая 17,5 млн летальных исходов [1]. Несмотря на достижения современной медицины, атеросклероз коронарных артерий (КА) как причина развития ишемической болезни сердца (ИБС) сохраняет свое приоритетное значение.

В связи с этим основной задачей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» до 2024 г. является снижение смертности от болезней системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. населения, инфаркта миокарда до 30,6 на 100 тыс. населения. Эти показатели должны быть достигнуты за счет увеличения количества рентгенэндоваскулярных вмешательств до 332,3 тыс. единиц, увеличения отношения числа рентгенэндоваскулярных вмешательств на 17% от общего числа выбывших больных, перенесших острый коронарный синдром [2].

В настоящее время хирургическое лечение больных ИБС представлено стентирующими и шунтирующими операциями на сердце. Достигнуты определенные успехи

в лечении таких больных. Однако при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) могут возникать как ранние, так и поздние осложнения. К их числу относятся тромбозы стентов [3], рестенозы сосудов в области установки стентов [4], неоатеросклероз [5].

Морфологическое изучение состояния КА после имплантации стентов в основном посвящено поздним осложнениям ЧКВ, в то время как ранние изменения, возникающие в первые несколько дней после операций в КА, мало описаны.

### Морфологические изменения коронарных артерий после стентирования

Известно, что непосредственно после имплантации стента в стенке КА развиваются воспалительная реакция и тромбоз в ответ на повреждение клеток эндотелия. В основном ЧКВ выполняются при прогрессирующем атеросклерозе КА сердца, что характеризуется наличием атером с разрывом или надрывом фиброзной атеросклеротической бляшки.

В местах стентирования КА последовательно возникают следующие изменения:

- 1) формирование тромба в месте повреждения интимы;
- 2) воспаление;
- 3) пролиферация и миграция гладкомышечных клеток (ГМК);
- 4) формирование внеклеточного матрикса [6, 7].

Предполагается, что из поврежденных клеток эндотелия в коронарный кровоток выделяются провоспалительные, тромбогенные факторы, которые запускают каскад коагуляции, активируют тромбоциты.

Важную роль в тромбообразовании играет активация фактора Виллебранда (VWF), содержащегося в разрушенных клетках эндотелия и тромбоцитах. Рецепторное взаимодействие VWF и тромбоцитов осуществляется с помощью гликопротеинов (GP). Они прикреплены к плазматической мембране через гликозилфосфатидинозитольный якорь [8]. VWF реализует свое действие посредством взаимодействия с двумя GP-рецепторами, локализованными на мембране тромбоцитов (GPIIb-IX-V, GPIIb-IIIa). При повреждении эндотелиальной выстилки VWF связывается с рецептором GPIIb-IX-V. После данного взаимодействия происходит активация тромбоцитов, и рецепторный комплекс GPIIb-IIIa становится способным связывать VWF с высоким родством. Таким образом, последовательное взаимодействие VWF с GPIIb-IX-V, GPIIb-IIIa играет важную роль в инициации тромбообразования [9].

Замедление скорости кровотока, повреждение клеток эндотелия и тромбоцитарный тромб в просвете стента являются важными факторами для активации полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов), что запускает каскад воспалительной реакции [10].

Кроме того, тромбоциты служат источником провоспалительных медиаторов – тромбоцитарного фактора роста (PGF), тромбоцитарного фактора-4, трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1), которые усиливают степень воспалительной клеточной реакции [11].

В дальнейшем тромб покрывается слоем эндотелиоподобных клеток, наблюдается миграция моноцитов и лимфоцитов в глубокие слои тромба и сосудистую стенку [12]. Большое значение отводится развитию дисфункции вновь образованного эндотелия [13], что связано с изменением числа рецепторов к PGF, эндотелину-1, тромбину, фактору роста фибробластов (FGF) [14, 15]. Таким образом, наряду с формированием тромбоцитарно-фибринового тромба происходит активация клеточной воспалительной реакции.

На данном этапе возможно увеличение интенсивности и длительности воспалительного ответа [16]. В воспалительный ответ включаются лимфоциты, комплемент C3a, C5a, Th1, Th2, моноциты, нейтрофилы [17–19], которые секретируют альфа-фактор некроза опухоли (альфа-ФНО), компоненты комплемента, ин-

терлейкины-1, 3, 33 [15]. По мнению некоторых авторов, при этом может наблюдаться высокий уровень экспрессии лейкоцитарного интегрина MAC-1, что усиливает вторичную адгезию лейкоцитов к поврежденной сосудистой стенке, поддерживая тем самым в ней воспалительную реакцию [12, 20]. Несомненно, эти процессы затрудняют репарацию стенки артерии с дальнейшим развитием рестеноза.

Следующий этап морфологических изменений в стенках артерий после стентирования состоит в повышении функциональной активности ГМК, что лежит в основе гиперплазии неоинтимы. Данные клетки могут мигрировать из меди в субэндотелиальное пространство, участвуют в формировании неоинтимы.

Известно, что ГМК сосудистой стенки имеют мультифункциональные потенции, что проявляется сокращением, миграцией, пролиферацией, синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), секрецией факторов роста и цитокинов. Это обусловлено различными морфофенотипическими вариантами ГМК – контракильным и синтетическим [21].

Данные варианты ГМК могут трансформироваться. Так, контракильный фенотип ГМК сопровождается увеличением содержания миофиламентов, контракильного аппарата, уменьшением синтетических органелл [22]. Переход ГМК контракильного типа в синтетический фенотип называется модуляцией и является специфическим ответом на повреждение во всех сосудистых бассейнах организма. В этом случае ГМК приобретают свойства миофибробластов, что может быть причиной избыточной пролиферации клеток с развитием гиперплазии неоинтимы.

Синтетический фенотип ГМК имеет «эпителиоидную» морфологию. Эти клетки обладают высокой синтетической, пролиферативной активностью, постоянно находятся в состоянии митоза. Кроме того, они могут мигрировать в разные слои стенок артерий, выделяют протеолитические вещества, поддаются апоптозу [21]. Эти клетки содержат поврежденный набор адгезивных рецепторов, что наблюдается при атеросклерозе, рестенозе после ангиопластики или шунтирования КА [23].

Формирование ЭЦМ начинается с 6–8-й недели после стентирования и характеризуется интенсивной пролиферацией эпителиоидных ГМК и активным синтезом протеогликанов, волокон коллагена. Показано, что большая часть неоинтимы в стенке состоит из ЭЦМ, причем клетки (эндотелиоциты, ГМК) составляют всего 11% [24]. По данным J. G. Pickering и соавт. [25], доля коллагенов в рестенозированных участках после баллонной ангиопластики составила около 80%. Кроме того, ремоделированию подвергается и адвентициальный слой, в котором заметно увели-

чение ЭЦМ, количества фибробластов, новообразованных сосудов (ангиогенез) [26].

### Молекулярно-биологические особенности изменений коронарных артерий после стентирования

Ранние молекулярно-биологические изменения в КА после стентирования мало изучены. В первую очередь это касается вопросов, связанных с особенностями экспрессии VWF в местах поврежденного и неповрежденного эндотелия, что может вызвать каскад активации свертывающей системы крови [27].

Остается неясным вопрос о выраженности и динамике воспалительной инфильтрации с оценкой иммунофенотипа клеток (Cd3, Cd4, Cd8, Cd11, Cd15, Cd20, Cd68) в местах стентирования. В случае ремоделирования стенок артерий после стентирования, возникающего в поздние сроки после вмешательств (3–4 мес), некоторые авторы обращают внимание на состояние ГМК, в то же время роль различных типов коллагенов (I, III, IV), металлопротеиназ (ММР-3, ММР-9, ММР-12), эластических волокон и эластина, эндотелиальных факторов (Cd31, Cd34) мало освещена [10, 20].

Как было указано, в развитии ремоделирования – структурной и функциональной перестройки артерий после стентирования, большое внимание уделяется соотношению различных типов ГМК и их молекулярно-биологическим различиям. Так, для секреторных ГМК характерна экспрессия  $\alpha 4\beta 1$  интегринов, молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1. Установлено, что интегрин  $\alpha 4\beta 1$  часто встречается при атеросклерозе артерий [21, 23], а семейство интегринов  $\alpha \nu$  ГМК сочетается с повреждением и изменением структуры стенок артерий с образованием неоинтимы, атеросклеротических бляшек [21–23]. Обсуждается роль интегринов  $\alpha \nu \beta 3$  в развитии апоптоза ГМК, что может лежать в основе рестенозических поражений артерий [21–23].

Роль апоптоза в развитии рестенозических процессов, происходящих в артериях после стентирования, крайне актуальна. Показано, что ГМК в состоянии апоптоза генерируют ряд стимулирующих сигналов пролиферации клеток в ответ на повреждение. Одним из подобных медиаторов, регулирующих активность катепсина К, является PLF-1 (пролиферин-1), который может стимулировать рост выживших соседних ГМК путем активации PI3K/Akt/p38МАРК (фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназыВ/p38-митогенактивируемой протеинкиназы) – зависимые и независимые сигнальные каскады mTOR (мишень рапамицина для млекопитающих) [28].

В ряде экспериментов показано, что дефицит катепсина К существенно снижает неоинтимальную гиперплазию за счет снижения экспрессии PLF-1, опосредованной

Toll-подобным рецептором-2/каспазой-8. В отдельных исследованиях приводятся данные о возможности блокирования PLF-1 с помощью нейтрализующего антитела, что предупреждает образование неоинтимы и ремоделирование [28].

Часть исследований посвящена изучению массива микроРНК (miR), а также путям доставки микроРНК экзосомами макрофагов M1 [29]. Известно более 200 молекул miR, которые участвуют в регуляции процессов неоинтимальной гиперплазии, пролиферации и миграции ГМК, апоптозе, рецепторной восприимчивости, продукции компонентов ЭЦМ [30–34].

В процессах дифференцировки ГМК большую роль играет TGF- $\beta 1$ , который может секретироваться клетками эндотелия или тромбоцитами. Возникает семейство секреторных ГМК, миофибробластов, продуцирующих ЭЦМ, коллаген и различные виды протеогликанов. Миграция клеток облегчается индуцированным TGF- $\beta 1$  увеличением экспрессии интегрина  $\alpha \nu \beta 3$ , ММР-2 ММР-9 со снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP).

Пролиферация и миграция ГМК усиливаются за счет опосредованной TGF- $\beta 1$  экспрессии факторов PDGF-A (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR-A), PDGF-B (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR-B), EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR), FGF-2 (FIBROBLAST GROWTH FACTOR-2), увеличивается продолжительность жизни этих клеток. При этом может наблюдаться увеличение периваскулярного содержания коллагена. Вследствие этих клеточно-матриксных взаимодействий происходит ремоделирование и утолщение неоинтимы, что приводит к рестенозу (рис. 1, адаптировано по [33]).

Морфологические и молекулярно-биологические процессы в КА после стентирования сложны, многообразны и недостаточно изучены, несмотря на то что ведется большое число исследований, направленных на выявление ключевых звеньев патогенеза данного процесса. Различные иницирующие факторы могут приводить к развитию тромбоза, нарушению репаративных процессов с формированием рестеноза, неоатеросклероза.

В настоящее время для выполнения стентирования КА применяют стенты с лекарственным покрытием (СЛП). Применяемые в коронарных стентах антипролиферативные препараты из числа «лимусов» фармакологически относятся к препаратам рапамициновой природы [35, 36]. «Лимусы» для антипролиферативного лекарственного покрытия имеют специфическую фармакологическую мишень – иммунофилин (FK-связывающий белок-12, англ. FK-binding protein, FKPB-12). Аббревиатура FK произошла от другого названия рапамицина – FK506.

Рисунок 1. Роль TGF-β1 в развитии рестеноза стента



TGF-β1 – трансформирующий фактор роста бета-1; MMP – металлопротеиназы; TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; ГМК – гладкомышечные клетки; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; EGF – эпидермальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов.

Комплекс FKPB-12–лимус связывается с доменом FRB энергочувствительной протеинзависимой киназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, англ. Mammalian target of rapamycin) и подавляет ее активацию [36].

mTOR также называют FRAP (рапамицинассоциированный белок). Ингибирование mTOR (FRAP) приводит к блокаде митотического деления. При прохождении границы митоза G1/S индуцируется транскрипция генов, кодирующих белки, вовлеченные в синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты. Для транскрипции многих генов, вовлеченных в синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты, требуются транскрипционные факторы семейства E2F. Ингибирование фосфорилирования киназы p70S6, фосфорилирование которой находится под контролем mTOR (FRAP), вызывает супрессию вхождения в фазу S митоза [36].

Таким образом, mTOR (FRAP) – это ключевой регуляторный белок, управляющий метаболическими процессами в клетке. Блокада функции mTOR (FRAP) приводит к остановке клеточного цикла. Конечный фармакодинамический эффект «лимусов» заключается в блокаде формирования избыточного клеточного массива неоинтимы, миграции ГМК и сохранении просвета артерии [36].

Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) в своих

рекомендациях, опубликованных в августе 2018 г., предлагает отказаться от использования непокрытых стентов (НПС) в пользу СЛП во всех возможных случаях (класс рекомендаций IA) [37].

Несмотря на активное изучение проблемы коронарных рестенозов, а также весьма удачные практические разработки по совершенствованию применения СЛП, степень выраженности рестенозов в области установки коронарных стентов остается высокой (5–10%) [38]. Рестеноз сосуда после применения СЛП обычно характеризуется богатой протеогликанами неоинтимальной гиперплазией с относительно небольшим количеством ГМК.

Кроме того, неоатеросклеротические изменения в рестенозической ткани наблюдаются раньше и чаще при рестенозе СЛП [5, 39, 40]. В ряде исследований, в том числе на аутопсийном материале, отмечено, что неоатеросклероз развивается до 33% наблюдений в случаях рестеноза сосуда после имплантации СЛП, и до 7% наблюдений в рестенозической ткани после установки НПС [39], хотя частота самих рестенозов в НПС превышает таковую в СЛП на 20–25% [40].

Неоатеросклероз характеризуется ускоренным прогрессированием бляшек (от месяцев до года), при котором происходит накопление богатых липидами пенных макрофагов. Между неоатеросклерозом и предшествующим стентированию атеросклеротическим поражением

связи не выявлено. Накопление пенистых макрофагов – самый ранний морфологический признак неоатеросклероза, который может обнаруживаться как в поверхностных, так и в глубоких отделах неоинтимы [5].

Некротическое ядро обычно содержит дискретные скопления жиробелкового детрита со значительным количеством свободного холестерина и почти полным истощением внеклеточного матрикса. Иногда в некротическом ядре неоатеросклеротической бляшки наблюдается обширное кровоизлияние с отложением фибрина, которое может пропотевать из просвета через трещину или из адвентиции. Кроме того, дальнейшая инфильтрация пенистых макрофагов в неоинтиму приводит к истончению фиброзной бляшки, что может привести к ее разрыву в стенке. Это сопровождается бессимптомным пристеночным тромбозом, что создает субстрат для рестеноза и хронической тромботической окклюзии [41].

Петрификация также может наблюдаться при неоатеросклерозе, причем ее выраженность зависит от длительности нахождения стента в сосуде. Особенностью данного процесса при неоатеросклерозе является кальцификация фибрина, что наблюдается в СЛП с паклитакселом [5].

Механизмы, ответственные за ускоренный атеросклероз в стентированных сегментах, особенно в СЛП, остаются неизвестными, однако предполагается, что незавершенное эндотелиальное покрытие стентированного сегмента способствует этому процессу.

Неполное созревание регенерированного эндотелия, имеющее признаки низкой межклеточной адгезии, сниженной экспрессии антитромботических молекул и уменьшенной продукции оксида азота, в СЛП наблюдается чаще, чем в НПС. Эти процессы, вероятно, обусловлены антипролиферативным эффектом элюируемых препаратов. Плохо сформированные межклеточные контакты лежат в основе нарушенной барьерной функции эндотелия, что усиливает способность липопротеинов проникать в субэндотелиальное пространство и приводит к развитию атеросклеротических бляшек [42–46].

Таким образом, в ранние сроки (первые часы, дни) после ЧКВ могут формироваться инициальные механизмы для запуска патологических регенераторных и гиперпластических процессов, приводящих к рестенозу КА в области установки стентов. Обращает внимание, что большинство исследований проводится на экспериментальном, а не секционном, материале, что не позволяет в полной мере объективно интерпретировать полученные данные. Изучение морфологических, молекулярно-биологических изменений в КА после стентирования в динамике их развития, в том числе на аутопсийном материале, позволит высказать суждение о рисках развития тромбоза, рестеноза после операций.

*Авторы не заявляют о конфликте интересов.*

**Статья поступила 04.06.20**

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. - Geneva: World Health Organization; 2014. - 302 p. [Av. at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf)]. ISBN 978-92-4-156485-4
2. Ministry of Health of Russian Federation. Federal project 'Fight against cardiovascular diseases'. Av. at: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravohranenie/bssz>. 2019. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravohranenie/bssz>]
3. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
4. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):183–93. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01742-9
5. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *European Heart Journal*. 2015;36(32):2147–59. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv205
6. Pelliccia F, Cianfrocca C, Rosano G, Mercurio G, Speciale G, Pascari V. Role of Endothelial Progenitor Cells in Restenosis and Progression of Coronary Atherosclerosis After Percutaneous Coronary Intervention: a prospective study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(1):78–86. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.10.020
7. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K et al. Differential Response of Delayed Healing and Persistent Inflammation at Sites of Overlapping Sirolimus - or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*. 2005;112(2):270–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508937
8. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007;9(1):121–67. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959
9. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand Factor. *Annual Review of Biochemistry*. 1998;67(1):395–424. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395
10. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698–704. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A
11. Freedman JE. CD40-CD40L and Platelet Function: Beyond Hemostasis. *Circulation Research*. 2003;92(9):944–6. DOI: 10.1161/01.RES.0000074030.98009.FF
12. Farb A, Kolodgie FD, Hwang J-Y, Burke AP, Tefera K, Weber DK et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 2004;110(8):940–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30
13. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):40L–48L. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02963-6

14. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular Inflammation and Repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(10):1057–66. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.05.025
15. Speidl WS, Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, Huber K, Maurer G et al. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):285–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.030
16. Welt FGP, Rogers C. Inflammation and Restenosis in the Stent Era. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22(11):1769–76. DOI: 10.1161/01.ATV.0000037100.44766.5B
17. Li J-J, Ren Y, Chen K-J, Yeung AC, Xu B, Ruan X-M et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Texas Heart Institute Journal*. 2010;37(1):49–57. PMID: 20200627
18. Wang C-H, Li S-H, Weisel RD, Fedak PWM, Dumont AS, Szmitko P et al. C-Reactive Protein Upregulates Angiotensin Type 1 Receptors in Vascular Smooth Muscle. *Circulation*. 2003;107(13):1783–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061916.95736.E5
19. Hansrani M, Gillespie JL, Stansby G. Homocysteine in Myointimal Hyperplasia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;23(1):3–10. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1526
20. Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong J, McIntire LV et al. Platelet Glycoprotein Iba Is a Counterreceptor for the Leukocyte Integrin Mac-1 (Cd11b/Cd18). *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(2):193–204. DOI: 10.1084/jem.192.2.193
21. Todorov S.S. Smooth myocytes in the pathology of the cardiovascular system. *Russian journal of cardiology*. 2009;14(5):91–4. [Russian: Тодоров С.С. Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы. *Российский кардиологический журнал*. 2009;14(5):91–4]
22. Moiseeva EP. Adhesion receptors of vascular smooth muscle cells and their functions. *Cardiovascular Research*. 2001;52(3):372–86. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00399-6
23. Gorenne I, Kavrurma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2006;72(1):9–17. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.06.004
24. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *The Lancet*. 2003;361(9353):247–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12275-1
25. Pickering JG, Ford CM, Chow LH. Evidence for Rapid Accumulation and Persistently Disordered Architecture of Fibrillar Collagen in Human Coronary Restenosis Lesions. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(6):633–7. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00384-0
26. Pels K, Labinaz M, Hoffert C, O'Brien ER. Adventitial Angiogenesis Early After Coronary Angioplasty: Correlation With Arterial Remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(2):229–38. DOI: 10.1161/01.ATV.19.2.229
27. Spiel AO, Gilbert JC, Jilka B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2008;117(11):1449–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827
28. Hu L, Huang Z, Ishii H, Wu H, Suzuki S, Inoue A et al. PLF-1 (Proliferin-1) Modulates Smooth Muscle Cell Proliferation and Development of Experimental Intimal Hyperplasia. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(24):e005886. DOI: 10.1161/JAHA.117.005886
29. Wang Z, Zhu H, Shi H, Zhao H, Gao R, Weng X et al. Exosomes derived from M1 macrophages aggravate neointimal hyperplasia following carotid artery injuries in mice through miR-222/CDKN1B/CDKN1C pathway. *Cell Death & Disease*. 2019;10(6):422. DOI: 10.1038/s41419-019-1667-1
30. Yang J, Fan Z, Yang J, Ding J, Yang C, Chen L. MicroRNA-24 Attenuates Neointimal Hyperplasia in the Diabetic Rat Carotid Artery Injury Model by Inhibiting Wnt4 Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):765. DOI: 10.3390/ijms17060765
31. Feng S, Gao L, Zhang D, Tian X, Kong L, Shi H et al. MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(12):2615–26. DOI: 10.7150/ijbs.36995
32. Liu S, Yang Y, Jiang S, Xu H, Tang N, Lobo A et al. MiR-378a-5p Regulates Proliferation and Migration in Vascular Smooth Muscle Cell by Targeting CDK1. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:22. DOI: 10.3389/fgene.2019.00022
33. Li L, Mao D, Li C, Li M. miR-145-5p Inhibits Vascular Smooth Muscle Cells (VSMCs) Proliferation and Migration by Dysregulating the Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling Cascade. *Medical Science Monitor*. 2018;24:4894–904. DOI: 10.12659/MSM.910986
34. Wang D, Atanasov AG. The microRNAs Regulating Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation: A Minireview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(2):324. DOI: 10.3390/ijms20020324
35. Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ , in intimal thickening after vascular injury. *Cardiovascular Research*. 2007;74(2):223–34. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.02.012
36. Digay A.M. On the question of the antiproliferative coating of coronary stents. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2018;22(2):22–9. [Russian: Дыгай А.М. К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(2):22–9]. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-22-29
37. Corrigendum to: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(37):3096. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz507
38. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015;36(47):3320–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv511
39. Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Kutys R, Ladich ER et al. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *European Heart Journal*. 2013;34(42):3304–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz241
40. Byrne RA, Joner M, Tada T, Kastrati A. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiologica*. 2012;60(5):473–89. PMID: 23018428
41. Otsuka F, Joner M, Prati F, Virmani R, Narula J. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(7):379–89. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.62
42. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E et al. Endothelial Cell Recovery Between Comparator Polymer-Based Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(5):333–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.030
43. Nakazawa G, Nakano M, Otsuka F, Wilcox JN, Melder R, Pruitt S et al. Evaluation of Polymer-Based Comparator Drug-Eluting Stents Using a Rabbit Model of Iliac Artery Atherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(1):38–46. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957654
44. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(8):439–53. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.64
45. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Valsecchi O, Tespili M, Motta T et al. Sirolimus-Eluting Stent Implanted in Human Coronary Artery for 16 Months: Pathological Findings. *Circulation*. 2003;107(9):1340–1. DOI: 10.1161/01.CIR.0000062700.42060.6F
46. Todorov S.S. The Role of Smooth Myocytes and Macrophages in Development of Complicated Forms of Arterial Atherosclerosis. *Kardiologija*. 2019;59(1):57–61. [Russian: Тодоров С.С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий. *Кардиология*. 2019;59(1):57–61]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10207