

# Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003

© В. В. Тишко<sup>1</sup>, М. И. Шперлинг<sup>1</sup>, А. С. Федоров<sup>2</sup>, Д. И. Проскунов<sup>1</sup>, Д. В. Аболмасов<sup>1</sup>, К. М. Луцык<sup>1</sup>, Е. Е. Кружалин<sup>1</sup>, А. Н. Сербин<sup>1</sup>, В. В. Тыренко<sup>1</sup>, Е. В. Крюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Тишко Валерий Владимирович, Шперлинг Максим Игоревич, Федоров Артем Сергеевич, Проскунов Даниил Игоревич, Аболмасов Денис Валерьевич, Луцык Кирилл Михайлович, Кружалин Егор Евгеньевич, Сербин Александр Николаевич, Тыренко Вадим Витальевич, Крюков Евгений Владимирович. Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;1(42):30–41. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003

## Абстракт

Молекулы адгезии играют важную роль в воспалении и в прогрессировании атеросклероза при ишемической болезни сердца. Эндотелиальная дисфункция и воспалительная реакция в месте имплантации стента имеют важное значение в формировании неоинтимальной гиперплазии. Молекулам клеточной адгезии отводится иницирующая роль в раннем воспалительном ответе на повреждение. Целью настоящего обзора явилось изучение данных литературы относительно роли молекул клеточной адгезии в развитии рестеноза внутри стента (РВС), а также возможностей антипролиферативного покрытия стента влиять на уровень данных молекул в раннем постимплантационном периоде коронарного стентирования. Совершенствование антипролиферативного покрытия стента в настоящее время является основным путем профилактики РВС. Применение нейтрализующих антител к молекулам клеточной адгезии в составе антипролиферативного покрытия стента или баллона может стать новой терапевтической стратегией, препятствующей формированию РВС и улучшающей прогноз как краткосрочных, так и долгосрочных результатов коронарного стентирования, однако исследования в данном направлении представлены единичными работами.

**Ключевые слова:** молекулы клеточной адгезии, чрескожное коронарное вмешательство, антипролиферативное покрытие стента, рестеноз внутри стента, ишемическая болезнь сердца.

## The role of cell adhesion molecules and antiproliferative coating in the coronary stent restenosis

V. V. Tishko<sup>1</sup>, M. I. Shperling<sup>1</sup>, A. S. Fedorov<sup>2</sup>, D. I. Proskunov<sup>1</sup>, D. V. Abolmasov<sup>1</sup>, K. M. Lutsyk<sup>1</sup>, E. E. Kruzhalin<sup>1</sup>, A. N. Serbin<sup>1</sup>, V. V. Tyrenko<sup>1</sup>, E. V. Kryukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S. M. Kirov Military medical academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

## Abstract

Adhesion molecules play an important role in inflammation and in the progression of atherosclerosis in ischemic heart disease. Endothelial dysfunction and inflammatory response at the site of stent implantation are important in the formation of neointimal hyperplasia. Cell adhesion molecules play an initiating

role in the early inflammatory response to injury. The aim of this review was to study the literature data on the role of cell adhesion molecules in the development of in-stent restenosis (ISR), as well as the ability of antiproliferative stent coating to influence the level of these molecules in the early post-implantation period of coronary stenting. Improving the antiproliferative coverage of the stent is currently the main way to prevent ISR. The use of neutralizing antibodies to cell adhesion molecules as part of the antiproliferative coating of a stent or balloon may become a new therapeutic strategy that prevents the formation of ISR and improves the prognosis of both short-term and long-term results of coronary stenting, however, studies in this direction are presented by isolated works.

**Keywords:** cell adhesion molecules, percutaneous coronary intervention, antiproliferative stent coating, in-stent restenosis, ischemic heart disease.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной сердечно-сосудистой смертности больных во всем мире. Однако выбор оптимальной тактики лечения при ИБС является не менее трудной задачей, чем 10–20 лет назад, с учетом современных принципов доказательной медицины и фармакоэкономической составляющей.

Открытие и внедрение в практику эндоваскулярных технологий стало прорывом в лечении пациентов с ИБС. Расширение показаний к коронарному стентированию при осложненных формах коронарного атеросклероза (бифуркационное поражение, хронические окклюзии), а также при сопутствующей патологии (сахарный диабет) привело к прогрессивному росту имплантации стентов в коронарные артерии во всем мире. Вместе с тем значительным ограничением прогрессивного развития данного метода остается рост частоты рестеноза внутри стента (РВС). Во многом это обусловлено развивающимся ремоделированием и чрезмерной пролиферацией неоинтимы целевого сосуда в ответ на его повреждение при имплантации стента [1, 2]. Внедрение стентов с лекарственным покрытием (СЛП) способствовало более эффективному снижению гиперплазии неоинтимы за счет местной доставки терапевтических агентов [3]. Хотя их эффективность в ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) неоспорима, частота ангиографического РВС остается высокой и колеблется в пределах от 10 до 40% [4]. Вместе с тем антипролиферативное покрытие стента способствует замедлению его реэндотелизации и может приводить к тромботическим осложнениям в отдаленном периоде после лечения [5, 6]. Всестороннее изучение процесса формирования РВС с акцентом на эндотелиальную функцию может способствовать улучшению исходов коронарного стентирования.

## Концепции формирования эндотелиальной дисфункции и рестеноза внутри стента

### Эндотелиальная дисфункция

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий – с другой [7].

«Травматическая» теория по Ross и Glomset утверждает, что начальным звеном патогенеза атеросклероза является повреждение эндотелиальной выстилки интимы артерий, вызванное вредными веществами (например, гипергомоцистеинемией, гипергликемией и др.) или изменением гемодинамики (например, нарушение кровотока при артериальной гипертензии) [8].

Другой концепцией развития эндотелиальной дисфункции, предложенной Furchgott и Zawadzki, является недостаточность продукции или биодоступности основного эндогенного вазодилататора – эндотелиального оксида азота (NO) [9].

Провоспалительная теория патогенеза эндотелиальной дисфункции рассматривает роль провоспалительных молекул (например, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и эндотоксина), окисленных липопротеинов и конечных продуктов гликирования в активации эндотелия и изменении его генетической регуляции. Она подразумевает усиление экспрессии генов молекул адгезии (например, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), межклеточная молекула адгезии 1 типа (ICAM-1), Р-селектин), хемокинов (например, моноцитарный хемотаксический протеин-1 и фракталкин) и протромботических медиаторов. Согласованное взаимодействие активированных эндотелиоцитов, ГМК, моноцитов и лимфоцитов приводит к формированию сложной системы

паракринной регуляции из цитокинов, факторов роста и активных форм кислорода в стенке сосуда, что способствует развитию и поддержанию хронического воспаления и прогрессированию атеросклеротического поражения [10, 12].

Повышение адгезивных свойств эндотелия за счет повышения экспрессии молекул клеточной адгезии играет важную роль в патогенезе дисфункции эндотелия и инициирует ранний воспалительный ответ на его повреждение [13]. Повышенный уровень определенных молекул клеточной адгезии (МКА) служит биомаркером воспалительного процесса при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и отражает эндотелиальную дисфункцию в целом. Так, в работе Turhan et al. уровни растворимых МКА (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) оказались значительно повышены у пациентов с заболеваниями коронарных артерий [14]. Однако на экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия влияют и биомеханические стимулы, такие как турбулентный ток крови в артериях, вязкость крови и напряжение сдвига. В экспериментальных работах было установлено, что гемореологические нарушения оказывают влияние на промоторы патофизиологически значимых генов, таких как тромбоцитарный фактор роста, eNOS и VCAM-1, изменяя их транскрипцию, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [10, 15].

### Рестеноз внутри стента

Под рестенозом внутри стента понимают уменьшение диаметра просвета сосуда после ангиопластики более чем на 50%. Несмотря на успехи в имплантации коронарных стентов, рестеноз остается наиболее частой причиной, ухудшающей исходы коронарной реваскуляризации миокарда [13, 16].

Основным патогенетическим механизмом рестеноза после операции чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с установкой стента является гиперплазия неоинтимы артерии в ответ на повреждение сосудистой стенки. Пролиферация, миграция и активация ГМК сосудов возникают после повреждения сосуда механическим растяжением, разрыва внутренней эластической мембраны и расслоения меди. Хроническое напряжение стенки артерии и травматизация интимы самим стентом стимулируют воспаление и миграцию гладкомышечных клеток из меди и миофибробластов из адвентиции в интиму сосуда [17, 18].

Однако регенерация эндотелия неоинтимы не полноценна, что ведет к чрезмерному поглощению циркулирующих липидов и развитию атеросклеротических бляшек в формирующейся неоинтими – неоатеросклерозу. Гипотетически считается, что неоатеросклероз может являться одной из причин поздней несостоятельности стента (т.е. отсроченного рестеноза или позднего тромбоза стента) [18].

Помимо пролиферации неоинтимы, в патогенезе РВС могут играть значимую роль такие

механизмы, как ремоделирование и эластический возврат. Последний происходит за счет упругости внутренней и внешней эластических мембран эпикардиальных коронарных артерий, уменьшающих диаметр сосуда до 50% после раздувания баллона [19]. Ремоделирование сосудов – сложный процесс, включающий реакцию меди и адвентиции на травму. После ЧКВ оно связано с утолщением адвентиции и сокращением рубца в результате замены гиалуроновой кислоты на коллаген во внеклеточном матриксе [20].

### Роль молекул клеточной адгезии в развитии рестеноза внутри стента

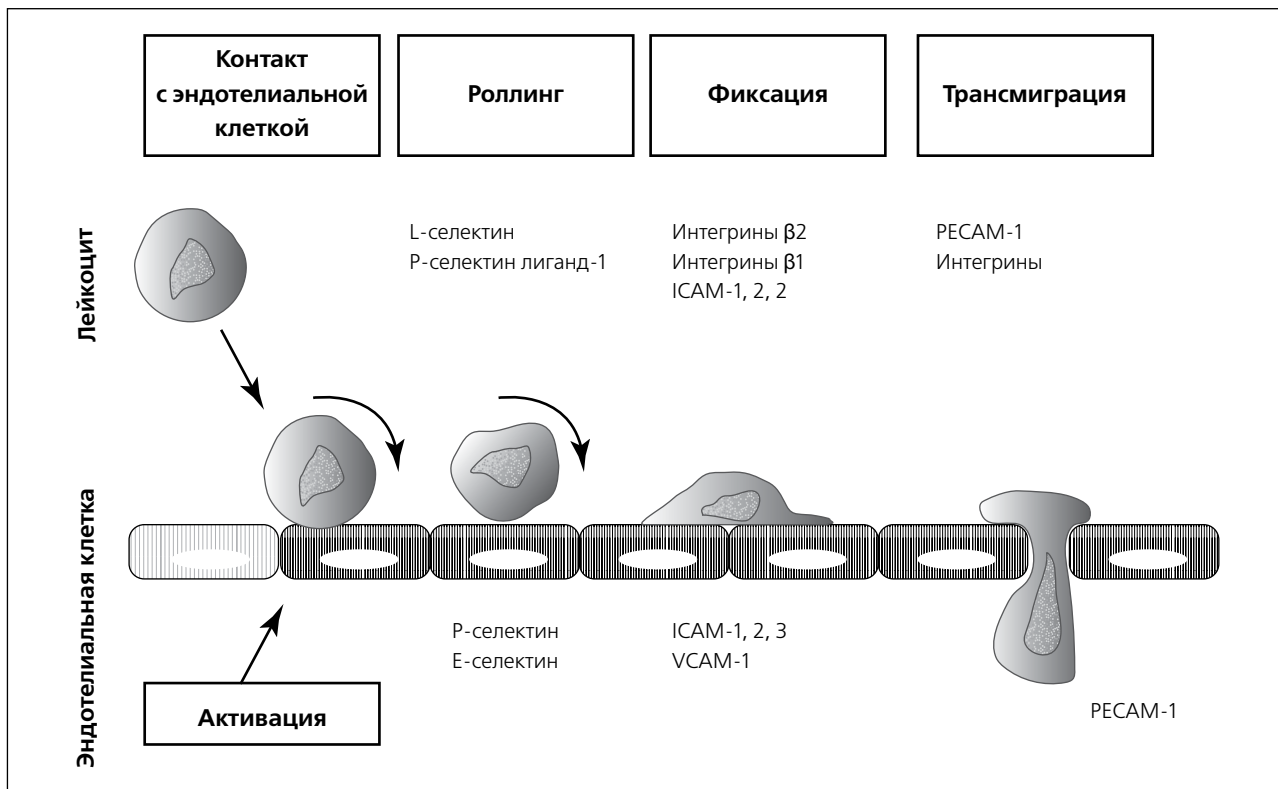
Ведущую роль в прогрессирующем росте неоинтимы после процедуры ЧКВ, как было сказано выше, играет эндотелиальная дисфункция. Во-первых, стентирование провоцирует повышение образования активных форм кислорода, снижение доступности и синтеза NO в результате воспаления и ослабление эндотелийзависимой вазодилатации [21–22]. Оксид азота снижает количество VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина посредством снижения активации транскрипционного фактора NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») [23]. При недостаточности же NO повышается синтез молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин), играющих ключевую роль в инициации воспаления за счет участия в процессах миграции лейкоцитов через эндотелий сосудов [21]. Во-вторых, механический стресс в результате растяжения стентом стенки сосуда провоцирует выброс ростовых факторов (VEGF, FGF), которые в дальнейшем опосредуют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в зону имплантации стента [24]. В-третьих, турбулентный характер кровотока в области стента, который может сохраняться до нескольких месяцев, приводит к активации транскрипции фактора NF-κB, который отвечает за воспаление, дифференцировку и пролиферацию клеток во многом за счет увеличения синтеза молекул клеточной адгезии [21, 24].

Ключевую роль в развитии воспаления после стентирования играют тромбоциты и лейкоциты. Взаимодействие тромбоцитарных клеток с нейтрофилами и моноцитами приводит к активации процессов их миграции через эндотелий [25]. Тромбоциты активируются посредством связывания с эндотелием, в результате чего повышается количество как молекул адгезии (P-селектин), так и провоспалительных факторов (интерлейкин-1β). Синтез ИЛ-1β тромбоцитами приводит к активации эндотелиальных клеток (ЭК), в результате чего возрастает секреция хемоаттрактантов, ICAM-1, происходит активация NF-κB. Все это приводит к активации лейкоцитов и их адгезии в месте повреждения и последующей миграции через слой эндотелиальных клеток [26]. Клетки, привлеченные в очаг воспаления (тромбоциты и лейкоциты), выделяют ростовые факторы, которые стимулируют миграцию ГМК в место формирования неоинтимы,

а также способствуют активному синтезу экстрацеллюлярного матрикса последними, что составляет основу неинтимальной гиперплазии [27, 28] (рис. 1).

Селектины – это группа мембранных гликопротеинов, экспрессируемых на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Существует 3 типа селектинов: P-селектин,

**Рисунок 1.** Роль молекул клеточной адгезии в развитии воспаления в сосудистой стенке (по S. Blankenberg в редакции авторов [29])



Примечания: ICAM – межклеточная молекула адгезии, PECAM – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия, VCAM – молекула адгезии сосудистого эндотелия.

расположенный на тромбоцитах и ЭК, L-селектин, находящийся на всех лейкоцитах, и E-селектин, который обнаруживают только на ЭК [27].

Селектины опосредуют роллинг лейкоцитов по эндотелию, в то время как интегрины отвечают за их плотную адгезию. Они создают слабые связи между активированным эндотелием и лейкоцитами, которые стимулируют сигнальные пути, повышающие аффинность рецепторов к интегринам эндотелиальных клеток [28, 30]. Роллинг лейкоцитов опосредован взаимодействием моноцитарного L-селектина и эндотелиальных P и E селектинов с PSGL1 (P-selectin glycoprotein ligand-1 – гликопротеиновый лиганд P-селектина-1), CD44 (рецептор лимфоцитов, лиганд для P- и E-селектинов), ESL1 (E-selectin ligand 1 – лиганд E-селектина-1) [26].

Молекулы адгезии необходимы для проникновения лейкоцитов (через межклеточные контакты) в субэндотелиальный слой сосудистой стенки. Также они реализуют передачу сигналов, ведущих к активации эндотелиоцитов. Некоторые из этих сигналов, опосредованных PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, вероятно, отвечают за повреждение межклеточных контактов [28].

Обнаружение повышенной экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 в области неоваскуляризации бляшки и повышенного содержания макрофагов и T-клеток в этих местах позволяет предположить наличие роли данных молекул адгезии в процессах неоваскуляризации [31]. В представленной ниже таблице 1 приведена характеристика основных МКА, участвующих в патогенезе развития РВС.

### Краткая эволюция методов чрескожного коронарного вмешательства и роль антипролиферативного покрытия стента

Первая процедура ангиопластики была предложена Чарльзом Теодором Доттером и Мелвином П. Джадкинсом в 1964 году. В 1977 году Андреас Грюнциг выполнил первую баллонную ангиопластику (БАП) [36]. Это был революционный подход, но при этом он имел и собственные недостатки, такие как возникновение острой окклюзии сосуда и рестеноза в ранние сроки после БАП [37]. Это послужило толчком к изобретению коронарного стента. Пуэль и Сигварт в 1986 г. впервые применили саморасширяющийся голOMETаллический

**Таблица 1.** Роль основных молекул клеточной адгезии в развитии РВС

Молекулы клеточной адгезии	Место нахождения	Факторы, влияющие на экспрессию	Функции
P-селектин	Тромбоциты (альфа-гранулы) Эндотелиальные клетки (тельца Вейбеля-Паладе) [27]	Активация тромбоцитов [26]	Активация лейкоцитов, мобилизация интегринов, индукция воспаления и тромбоза, образование агрегатов с моноцитами и нейтрофилами [29, 32]
E-селектин	Эндотелиальные клетки [27]	ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ (фактор некроза опухоли $\alpha$ )	Медленный роллинг лейкоцитов по эндотелию и его переход в плотную адгезию [33]
L-селектин	Полиморфно-ядерные лейкоциты, лимфоциты [34]	Активация лейкоцитов [33]	Первичный захват лейкоцитов эндотелиальными клетками и вторичный захват друг другом [31]
ICAM-1	Эндотелиальные клетки [35]	ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$	Плотная адгезия лейкоцитов к эндотелию для дальнейшей экстравазации [28]. Фосфорилирование белков цитоскелета эндотелиальных клеток [29]
VCAM-1	Активированные эндотелиальные клетки [35]	ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4	Повышение синтеза эндотелиальными клетками активных форм кислорода. Изменение формы эндотелиальных клеток для облегчения лейкоцитарной миграции [28]
PECAM-1	Межклеточные контакты эндотелиоцитов [31]	Присутствует постоянно	Стимуляция синтеза ICAM-1 в ответ на турбулентный кровоток. Участие в диапедезе лейкоцитов. Повышение аффинности интегринов эозинофилов к VCAM-1. Активация интегринов эндотелиальных клеток [28]

Примечания: VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа; ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1 типа; PECAM-1 – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелия 1 типа; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ – интерлейкин.

стент (ГМС), способный служить каркасом, который предотвращает острую диссекцию сосуда и последующее развитие тромбоза на фоне антиагрегантной терапии, а также уменьшение частоты рестенозов [38].

Появление ГМС и антиагрегантной терапии значительно снизило количество тромбозов в постимплантационном периоде коронарного стентирования. В то же время частота РВС оставалась на очень высоком уровне и достигала 30–50% [39–41].

Появление СЛП стало следующим этапом в борьбе за улучшение исходов реваскуляризации миокарда при коронарном стентировании [42]. В настоящее время основными субстанциями, включаемыми в лекарственное (антипролиферативное) покрытие стента, являются представители группы лимусов, а также паклитаксел.

Основной механизм антипролиферативного действия паклитаксела заключается преимущественно в его действии непосредственно на ГМК. Паклитаксел связывается с субъединицей  $\beta$ -тубулина микротрубочек, препятствуя их расхождению, и тем самым подавляет репликацию ГМК в G0 – G1 и в митотических фазах клеточного цикла [43].

Клеточные и молекулярные механизмы, посредством которых сиролimus как основной представитель группы лимусов оказывает свое клиническое действие, до конца не изучены. Сиролimus может непосредственно подавлять чрезмерную пролиферацию ГМК после травматизации вследствие имплантации стента. Это объясняется тем, что сиролimus индуцирует остановку клеточного цикла за счет связывания с цитозольным иммунофилин- FK506-связывающим белком 12 (FKBP12). Это приводит к ингибированию мишени рапамицина



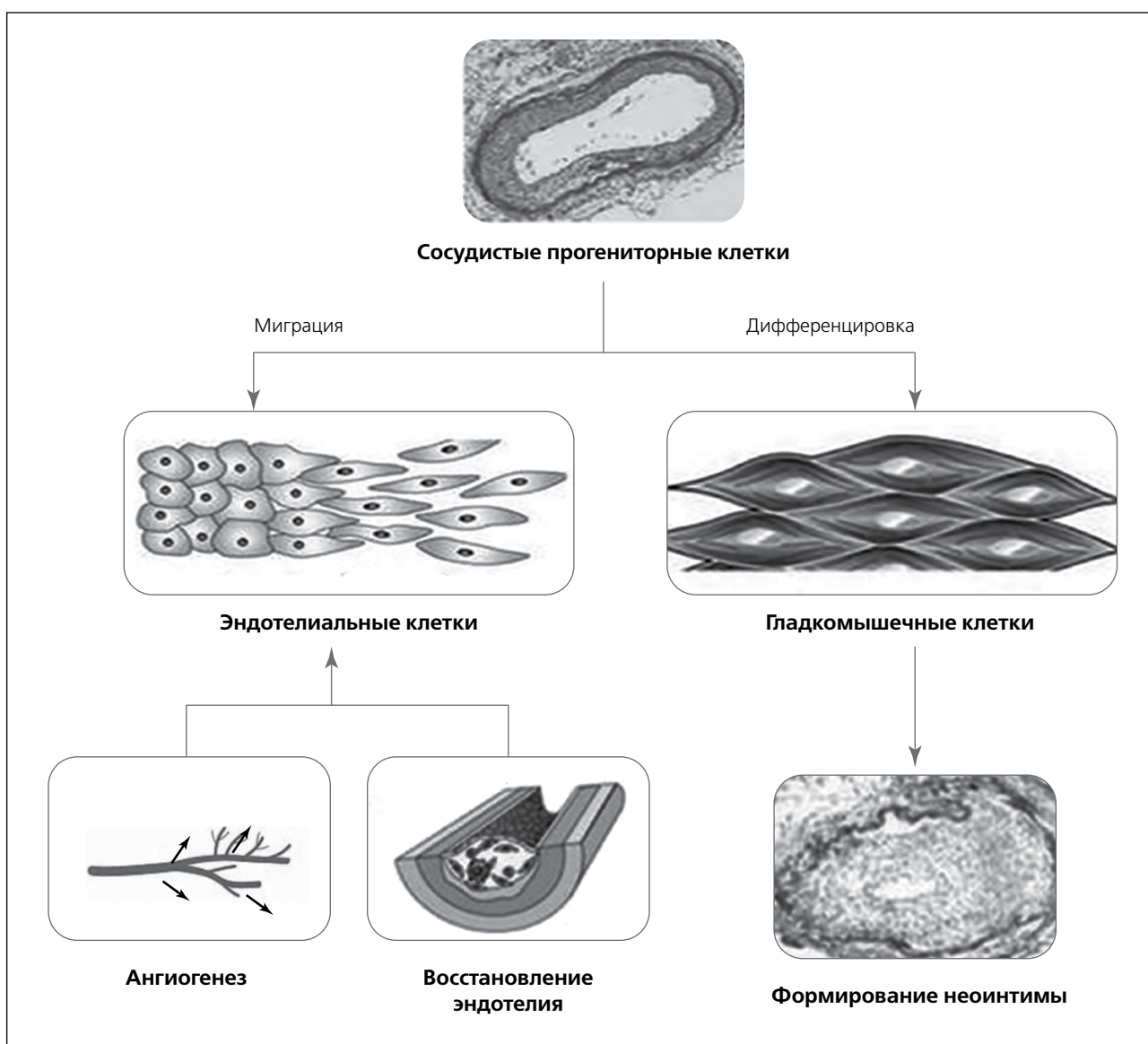
для млекопитающих (mTOR). Вследствие этого предотвращается деградация ингибитора циклин-зависимой киназы p27kip, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1 и предотвращению пролиферации и миграции ГМК (рис. 2) [44].

Помимо непосредственного влияния сиролимуса на пролиферацию ГМК данный препарат оказывает супрессивное действие на клетки-предшественники эндотелиоцитов и ГМК. В эксперименте *in vivo* сиролимус ингибировал накопление и дифференцировку сосудистых клеток-предшественников (КП) из костного мозга и моноцитов в неоинтиму [45]. Доказано, что сосудистые клетки-предшественники костного мозга (BMSC) дифференцируются как в КП эндотелиоцитов, так и в КП-ГМК [46]. Этим объясняется негативный эффект сиролимуса на восстановление эндотелия после травматизации: угнетение BMSC приводит, с одной стороны, к угнетению КП-ГМК, что снижает рост неоинтимы, а с другой

стороны – к угнетению КП эндотелиоцитов, что в свою очередь замедляет реэндотелизацию [47]. Это было доказано как при применении сиролимуса в большой концентрации (*in vitro*), так и при малой (*in vivo*) при системном применении у крыс после травматизации бедренных артерий: и в том и в другом случае наблюдалось значительное ухудшение реэндотелизации [44].

В качестве третьего механизма действия препаратов данной группы рассматривается их влияние на адгезионную способность лейкоцитов. В работе Daniel et al. сиролимус дозозависимо ослаблял адгезию лейкоцитов (CD45+) и КМ клеток-предшественников (CD34+) к стимулированным (посредством ФНО- $\alpha$ ) ЭК *in vitro* [44]. Главным образом это объясняется влиянием препарата на молекулы клеточной адгезии: сиролимус предотвращал ФНО- $\alpha$ -опосредованную экспрессию VCAM-1 в ЭК через ингибирование

**Рисунок 2.** Роль сосудистых прогениторных клеток в реэндотелизации, ангиогенезе и образовании неоинтимы (по Y. Xie в редакции авторов [46])



mTOR-сигнального комплекса, что в последствии приводило к снижению лейкоцитарной инфильтрации в гломерулярных сосудах мышей [48]. В то же время преинкубация ЭК с нейтрализующими антителами к ICAM-1 (40 мкг/мл) или VCAM-1 (40 мкг/мл) была эффективной в снижении адгезии лейкоцитов (CD45+) к активированной ЭК, что отражает прямую связь между МА и адгезионной способностью лейкоцитов [44].

Эти данные свидетельствуют о возможности применения нейтрализующих антител к молекулам адгезии в качестве новой стратегии, препятствующей формированию РВС. Так, в исследовании Kollum et al. процедура стентирования бедренных артерий у крыс сопровождалась значительным снижением содержания фактора роста фибробластов в стентированных артериях при введении раствора, содержащего антитело к ICAM-1, по сравнению с группой контроля [49]. В похожем эксперименте травмирование брюшной аорты у мышей сопровождалось увеличением sICAM-1, sVCAM-1 на 14 день в группе контроля, в то время как применение анти-VCAM-1 не приводило к росту количества данных молекул адгезии в поврежденных сосудах [50].

На сегодняшний день можно выделить 3 наиболее изученные группы стентов, предназначенных для установки в пораженные коронарные артерии: ГМС, СЛП 1 поколения (из нержавеющей стали с лекарственными покрытиями в виде сиролимуса или паклитаксела) и СЛП 2 поколения (из сплавов платина-хром, кобальт-хром с лекарственными покрытиями в виде эверолимуса и зотаролимуса). Применение новых сплавов для изготовления СЛП 2 поколения позволило уменьшить толщину каркаса,

что увеличило проникающую способность стента в труднодоступные ответвления коронарного русла, а также снизило травматизацию стенки сосуда [49].

Данные преимущества обуславливают уменьшение частоты развития основных осложнений после процедуры ЧКВ. Вместе с тем, как следует из данных, представленных в таблицах 2 и 3, частота РВС остается достаточно высокой, особенно в группе наблюдения от 1 года до 5 лет.

## Влияние коронарного стентирования на уровень молекул клеточной адгезии

### Голометаллические стенты

Непосредственный контакт между нержавеющей сталью и эндотелием приводит к усилению экспрессии генов эндотелиальных клеток, инициирует их дальнейшую активацию и индукцию воспаления [50]. В исследовании Punched M. et al. влияние голометаллического стента было смоделировано с помощью использования тканеинженерной модели коронарной артерии с использованием медицинского силикона и дальнейшего стентирования типичным РВС. Данная модель позволяла имитировать механические свойства и воссоздать типичное биомолекулярное микроокружение. Установка стента сопровождалась значительным увеличением E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 *in vitro* спустя 24 часа после имплантирования стента [51]. Схожая картина наблюдалась и в исследовании Shimizu N et al. в эксперименте *in vivo* на свиньях, где уровни ICAM-1 и VCAM-1 были повышены на 1, 2 и 4 неделях (иммуногистохимический анализ) после стентирования по сравнению с группой контроля

**Таблица 2.** Средняя частота РВС и ТВС при использовании ГМС и СЛП 1 и 2 поколения, по данным краткосрочных наблюдений (до 1 года) после стентирования [4]

Действующее вещество	Материал каркаса	Материал полимера	Частота РВС, % (ДИ 95%)	Частота ТВС, % (ДИ 95%)
<b>Голометаллические стенты</b>			15,76% (13,83–17,46)	0,18% (0,00–1,35)
<b>Стенты с лекарственным покрытием</b>				
Сиролимус	Нержавеющая сталь	Поли (этиленковинилацетат) и поли (н-бутилметакрилат)	4,11% (3,38–4,91)	0,14 (0,00–1,01)
Паклитаксел	Нержавеющая сталь	Поли (стирол-бисобутилен-стирол)	7,37% (5,99–8,86)	0,17 (0,00–1,31)
Эверолимус	Кобальт-хром	Кополимер винилиденфторид и гексафторпропилен	4,44% (3,28–5,92)	0,08 (0,00–0,63)
	Платина-хром			
Зотаролимус	Кобальт-хром	BioLinx® смесь C10 и C19 полимер с поливинилпирролидиноном	7,60% (5,54–10,33)	0,19% (0,00–1,60)

Примечания: ГМС – голометаллический стент, ДИ – доверительный интервал, РВС – рестеноз внутри стента, СЛП – стент с лекарственным покрытием, ТВС – тромбоз внутри стента.

**Таблица 3.** Средняя частота РВС и ТВС (на 1000 пациенто-лет\*) при использовании ГМС и СЛП 1 и 2 поколения, по данным долгосрочных наблюдений (от 1 до 5 лет) после стентирования [4]

Действующее вещество	Материал каркаса	Материал полимера	Частота РВС, % (ДИ 95%)	Частота ТВС, % (ДИ 95%)
<b>Голометаллические стенты</b>			89,42 (82,88–96)	9,85 (8,09–11,82)
<b>Стенты с лекарственным покрытием</b>				
Сиролимус	Нержавеющая сталь	Поли (этиленковинилацетат) и поли (н-бутилметакрилат)	35,15 (30,71–39,84)	8,57 (6,86–10,57)
Паклитаксел	Нержавеющая сталь	Поли (стирол-бисобутилен-стирол)	54,30 (46,92–62,09)	11,65 (8,89–14,92)
Эверолимус	Кобальт-хром	Кополимер винилиденфторид и гексафторпропилен	34,40 (27,49–42,38)	5,09 (3,47–7,29)
	Платина-хром			
Зотаролимус	Кобальт-хром	BioLinx® смесь С10 и С19 полимер с поливинил пирролидиноном	54,54 (42,86–68,71)	8,96 (5,67–13,36)

Примечания: ГМС – голометаллический стент, ДИ – доверительный интервал, РВС – рестеноз внутри стента, СЛП – стент с лекарственным покрытием, ТВС – тромбоз внутри стента.

[52]. Также sP-селектины, ICAM-1 и VCAM-1 были повышены через 24 часа в крови пациентов после стентирования ГМС [53].

Литературные данные относительно влияния коронарного стентирования на уровень молекул клеточной адгезии противоречивы. В исследовании McNair et al. концентрация sVCAM-1 в сыворотке до и после процедуры стентирования коронарных артерий не различалась вне зависимости от дальнейшего развития РВС [54]. В исследовании Wexberg et al. концентрация sVCAM-1 и sP-селективов также значительно не отличалась от исходных значений (контрольные точки: 6 ч, 12 ч, 24 ч, 1 мес, 6 мес) [55]. В другом исследовании было выявлено статистически значимое увеличение концентрации sVCAM-1, в то время как концентрация sICAM-1 в плазме оставалась неизменной по сравнению с исходными значениями [56]. Однако эти данные не совпадают с рядом других исследований. Так, в исследовании Inoue T. et al. было выявлено статистически значимое увеличение плазменных концентраций sICAM-1, sE-, sL-селективов после стентирования [53].

Сама процедура стентирования приводит к повышению концентрации sE-селектина, циркулирующих эндотелиоцитов и фактора Виллебранда (vWF) [57]. Полученные данные противоречат исследованию Munk et al. в котором процедура стентирования сопровождалась повышением концентрации VCAM-1 и, наоборот, снижением E-селектина [58]. Разнонаправленный характер изменений авторы связывают с различной регуляцией экспрессии генов VCAM-1 и E-селектина, что также может свидетельствовать о наличии развивающейся эндотелиальной дисфункции.

## Стенты с лекарственным покрытием

### Сиролимус

Среди СЛП первого поколения доминирующую роль в качестве антирестенозирующего агента занимает сиролимус. Исследования большинства авторов, направленные на изучение влияния данных стентов на развитие дисфункции эндотелия, сводятся к единой концепции: СЛП снижают скорость формирования неоинтимы и пролиферации ГМК, но вместе с этим ведущим недостатком является замедленная реэндотелизация после процедуры ЧКВ. Это приводит к более низкому росту концентрации основных МКА по сравнению с ГМС в начальном периоде после ЧКВ, что подтверждено рядом исследований как *in vitro*, так и *in vivo*: в эксперименте на мышах (травмирование бедренной артерии с дальнейшим введением сиролимуса 2 мг/кг интраперитонеально на протяжении 14 дней) показано снижение концентрации sICAM-1, sVCAM-1 спустя 14 дней (2 часа от последней инъекции) по сравнению с группой контроля как *in vitro*, так и *in vivo* [44]. Также было обнаружено снижение экспрессии ICAM-1, VCAM-1 и sP-селектина при ингибировании mTOR рапамицином (сиролимусом) *in vitro* [59]. В *in vitro/ex vivo* исследовании Voisard R. et al. ФНО- $\alpha$ -индуцированная экспрессия ICAM-1 была значительно ингибирована сиролимусом как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках на 21 и 56 дни после преинкубации с сиролимусом в течение 21 дня [60]. Сиролимус через ингибирование mTOR-сигнального комплекса (mammalian target of rapamycin) mTORC2 предотвращал ФНО- $\alpha$ -опосредованную индукцию VCAM-1 в ЭК, что в последствии приводило к снижению лейкоцитарной



инфильтрации в гломерулярных сосудах мышей [48]. Исходя из этих данных можно сделать вывод о супрессивном действии самого препарата (в данном случае – сиролимуса) на концентрацию МКА.

Однако долгосрочное влияние сиролимуса на концентрацию МКА в исследованиях на людях до сих пор однозначно не определено. Так, в работе Marketou et al. применение стентов с сиролимусом приводило сначала к снижению концентрации sP-селектина в плазме по сравнению с ГМС (спустя 24 и 48 часов после процедуры ЧКВ), однако через 6 месяцев наблюдалась уже тенденция к росту данной МКА, что косвенно может свидетельствовать о замедленной реэндотелизации после использования стентов с сиролимусом [61]. При этом в другом исследовании прекращение перорального приема сиролимуса спустя 28 дней после стентирования сопровождалось повышением уровня sP-селектина еще через 4 недели, что, в свою очередь, выводит на доминирующую роль супрессивный эффект сиролимуса на уровень этого маркера [62].

### Паклитаксел

Исследования ряда авторов позволяют предположить, что влияние паклитаксела на МКА не столь однозначно. В одном из исследований были выявлены большая экспрессия P-селектина и увеличенное образование тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в группе паклитаксела при сравнении с ГМС как *in vitro*, так и *in vivo* [63].

Рядом исследований было доказано различие ингибирующих механизмов и клинических исходов между стентами первого поколения. В рандомизированном клиническом исследовании было показано увеличение частоты сердечно-сосудистых событий, а также более выраженный клинический и ангиографический рестеноз в группе применения стентов с паклитакселом по сравнению с группой пациентов, которым имплантировались сиролимуссодержащие стенты [64]. Этот факт можно объяснить и с точки зрения влияния данных стентов на экспрессию МКА, отражая более выраженный супрессивный эффект сиролимуса. Так, при стентировании коронарных артерий в эксперименте на животных было выявлено более выраженное снижение концентрации VCAM-1 в группе сиролимуса по сравнению с паклитакселом и ГМС, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном и антирестенозирующем эффекте стентов с сиролимусом [65]. Напротив, в исследовании Yano H. et al. не было выявлено значимых различий в уровне sVCAM-1, sICAM-1 сразу после стентирования и спустя 9 месяцев между группами сиролимуса и паклитаксела среди пациентов, находящихся на гемодиализе [66].

### Эверолимус, зотаролимус

Стенты с АПП 2 поколения (покрытые зотаролимусом, эверолимусом) также оказывают более выраженный супрессивный эффект на экспрессию

генов молекул адгезии, чем стенты 1 поколения, покрытые паклитакселом. Так, в исследовании Steinfeld et al., ФНО- $\alpha$ -индуцированная экспрессия VCAM-1, ICAM-1, E-селектина была значительно ингибирована при использовании зотаролимуса, в то время как паклитаксел не оказывал существенного влияния на экспрессию генов данных молекул адгезии [67]. Данное предположение справедливо также и для эверолимуса: ослабляя активацию эндотелиальных клеток посредством супрессии NF- $\kappa$ B, эверолимус частично инактивирует таким образом эндотелиоциты и, как следствие, снижает экспрессию E-селектина и VCAM-1 [68]. Этот факт доказан в прямом сравнении ГМС и стентов с эверолимусом: в исследовании Szuk T. et al. спустя 1 месяц после стентирования концентрация E-селектина и VCAM-1 была значительно выше в группе ГМС, как и процент рестеноза спустя 6 месяцев [69]. Тем не менее нами не было найдено исследований, направленных на прямое сравнение влияния сиролимуса и эверолимуса на МКА, ввиду чего нельзя говорить об однозначно более выраженном эффекте последнего. Прямое сравнение влияния стентов, покрытых эверолимусом и зотаролимусом, на экспрессию гена VCAM-1 значимых различий не выявило [70].

### Заключение

Прогрессивный рост коронарных имплантаций стентов в мире и в нашей стране сопровождается увеличением частоты РВС, что является значительным ограничением развития ЧКВ. Прогнозирование и профилактика РВС является перспективным направлением, нацеленным на индивидуально подобранное оптимальное интервенционное и консервативное сопровождение пациентов после реваскуляризации миокарда, основанное на мультидисциплинарном подходе кардиокоманды специалистов с учетом клинико-anamnestических, лабораторных, ангиографических и процедуральных факторов.

Одним из главных направлений поиска решения проблемы РВС является всестороннее изучение механизмов развития данного состояния, в частности роли эндотелиальной дисфункции. Главной задачей приведенного обзора являлось рассмотрение роли молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия стента в формировании РВС. Приведена краткая историческая справка и характеристика основных видов коронарных стентов. Показано, что стенты с лекарственным покрытием из группы лимусов обладают более выраженным супрессивным действием на экспрессию молекул адгезии по сравнению со стентами, покрытыми паклитакселом, а также с ГМС. Однако влияние ГМС и СЛП на концентрацию молекул адгезии в исследованиях *in vivo* до сих пор однозначно не определено, что требует более глубокого изучения в этом направлении.

В данном обзоре показано, что молекулы клеточной адгезии выступают ранним иницирующим звеном в имеющей место эндотелиальной дисфункции, запуская каскад иммунновоспалительных реакций, приводящих к РВС. По нашему мнению, применение нейтрализующих антител к молекулам клеточной адгезии в составе антипролиферативного покрытия стента или баллона может стать новой терапевтической стратегией, препятствующей формированию РВС и улучшающей прогноз как краткосрочных, так и долгосрочных результатов коронарного стентирования. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие научно-клинические исследования, направленные

на изучение патофизиологических механизмов формирования рестеноза при имплантации различных видов имплантируемых коронарных стентов в целях поиска путей его профилактики и лечения.

### Финансовая поддержка и конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и дополнительных источников финансирования.

### Список литературы

1. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation*. 1994;89(6):2816-2821.
2. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S. Efficacy of Coronary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Small Coronary Arteries. This study was supported in part by a grant from Johnson & Johnson Interventional Systems, Inc. Warren, New Jersey. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):307-311.
3. Wessely R, Schumig A, Kastrati A. Sirolimus and paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: Similar but different. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):708-714.
4. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato J M, Feit F, Bhatt L D, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-2891.
5. Virmani R, Farb A, Guagliumi G, Kolodgie FD. Drug-eluting stents: Caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):313-318.
6. van Beusekom HM, Saia F, Zindler JD, Lemos PA, Swager-Ten Hoor SL, van Leeuwen MA, de Feijter PJ, Serruys PW, van der Giessen WJ. Drug-eluting stents show delayed healing: paclitaxel more pronounced than sirolimus. *Eur Heart J*. 2007;28(8):974-979.
7. Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659-665. Russian (Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659-665).
8. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(7):369-377.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-376.
10. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
11. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
12. Hansson GK, Libby and P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(7):508-519.
13. Kozlov KL, Paltseva EM, Polyakova VO, Tishko VV. Arterial restenosis. *Molecular Biomedical Aspects*. 2017;271. Russian (Козлов КЛ, Пальцева ЕМ, Полякова ВО, Тишко ВВ. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 271 с.).
14. Turban H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, Yetkin E. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005;16(1):45-50.
15. Gimbrone MAJ, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997;99(8):1809-1813.
16. Stoney RJ, String ST. Recurrent carotid stenosis. *Surgery*. 1976;80(6):705-710.
17. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese and B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):E1150-E1162.
18. Omeb DJ, Sblofmitz E. Restenosis. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139>.

19. Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents. *Circ J*. 2009;73(4):615–621.
20. Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol*. 2007;100(5A):3K-9K.
21. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–1992.
22. Gallo G, Pierelli G, Forte M, Coluccia R, Volpe M, Rubattu S. Role of oxidative stress in the process of vascular remodeling following coronary revascularization. *Int J Cardiol*. 2018;268:27–33.
23. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest*. 2013;123(2):540–541.
24. Gori T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3838.
25. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon D. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(10):1057–1066.
26. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol*. 2009;85(2):195–204.
27. Incalza MA, Oria RD, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1–19.
28. Cook-Mills JM, Deem TL. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol*. 2005;77(4):487–495.
29. Blankenberg S, Barboux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191–203.
30. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol J Leukoc Biol. Scand*. 2001;173(1):35–43.
31. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2292–2301.
32. Wang K, Zhou X, Zhou Z, Mal N, Fan L, Zhang M, Lincoff MA, Plow EF, Topol EJ, Penn MS. Platelet, Not Endothelial, P-Selectin Is Required for Neointimal Formation After Vascular Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1584–1589.
33. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp*. 2001;194(2):205–218.
34. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994;8(8):504–512.
35. Couffinbal T, Duplaa C, Moreau C, Lamaziure JM, Bonnet J. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994;74(2):225–234.
36. Kayssi A, Al-Jundi W, Papia G, Kucey DS, Forbes T, Rajan DK, Neville R, Dueck AD. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis of the femoropopliteal arteries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012510.
37. Gruntzig AR, Senning E, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N. Engl. J. Med*. 1979;301(2): 61–68.
38. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316(12):701–706.
39. Brancati M, Burzotta F, Trani C, Leonzi O, Cuccia C, Crea F. Coronary stents and vascular response to implantation: literature review. *Pragmatic Obs Res*. 2017;8:137–148.
40. Schampaert E, Cohen EA, Schlyter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110–1115.
41. Lee MS, Banka G. In-stent Restenosis. *Interv. Cardiol Clin*. 2016;5(2):211–220.
42. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192–195.
43. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368(3):254–265.
44. Daniel JM, Dutzmann J, Brunsch H, Bauersachs J, Braun-Dullaeus R, Sedding DG. Systemic application of sirolimus prevents neointima formation not via a direct anti-proliferative effect but via its anti-inflammatory properties. *Int J Cardiol*. 2017;238:79–91.
45. Fukuda D, Sata M, Tanaka K, Nagai R. Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells. *Circulation*. 2005;111(7):926–931.
46. Xie Y, Fan Y, Xu Q. Vascular Regeneration by Stem/Progenitor Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):e33–e40. Doi:10.1161/ATVBAHA.116.307303.
47. Luigi De Maria G, Porto I, Burzotta F, Brancati MF, Trani C, Pirozzolo G, Leone AM, Niccoli G, Prati F, Crea F. Dual role of circulating endothelial progenitor cells in stent struts endothelialisation and neointimal regrowth: a substudy of the IN-PACT CORO trial. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2015;16(1):20–26.
48. Wang C, Qin L, Manes TD, Kirkiles-Smith NC, Tellides G, Pober JS. Rapamycin antagonizes TNF induction of VCAM-1 on endothelial cells by inhibiting mTORC2. *J Exp Med*. 2014;211(3):395–404.
49. Kollum M, Hoefler I, Schreiber R, Bode C, Hebrlein C. Systemic application of anti-ICAM-1 monoclonal antibodies to prevent restenosis in rabbits: An anti-inflammatory strategy. *Coron Artery Dis*. 2007;18(2):117–123.
50. Suzuki J, Izawa A, Isobe M. Anti-vascular cell adhesion molecule-1 and anti-very late antigen-4 monoclonal antibodies inhibit neointimal hyperplasia in the murine model of arterial injury. *Acta Cardiol*. 2004;59(2):147–152.

51. Daemen J, Simoons ML, Wijns W, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J.* 2009;30(2):152-161.
52. McLucas E, Moran MT, Rochev Y, Carroll WM, Smith TJ. An investigation into the effect of surface roughness of stainless steel on human umbilical vein endothelial cell gene expression. *Endothelium.* 2006;13(1):35-41.
53. Punchedard MA, O'Carbbaill ED, Mackle JN, McHugh PE, Smith TJ, Stenson-Cox C, Barron V. Evaluation of human endothelial cells post stent deployment in a cardiovascular simulator in vitro. *Ann. Biomed. Eng.* 2009;37(7):1322-1330.
54. Shimizu N, Suzuki H, Wakabayashi K, Iso Y, Shibata M, Yorozuya M, Katagiri T, Takeyama Y. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the pig coronary artery injury model: comparison of plain old balloon angioplasty and stent implantation. *J Cardiol.* 2004;43(3):131-139.
55. Inoue T, Hoshi K, Yaguchi I, Iwasaki Y, Takayanagi K, Morooka S/ Serum levels of circulating adhesion molecules after coronary angioplasty. *Cardiology.* 1999;91(4):236-242.
56. McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, Basran R, Pearce C, Orvold J, Devilliers J, Prasad K. Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products (sRAGE) as a Predictor of Restenosis Following Percutaneous Coronary Intervention. *Clin. Cardiol.* 2010;33(11):678-685.
57. Wexberg P, Jordanova N, Strebblow C, Syeda B, Meyer B, Charvat S, Zorn G, Scheinig D, Wojta J, Huber K, Glogar D, Gyöngyösi M. Time course of prothrombotic and proinflammatory substance release after intracoronary stent implantation. *Thromb Haemost.* 2008;99(4):739-748.
58. Bayata S, Arıkan E, Ye il M, Postacı N, Ta A, Kuşoğlu M. An important role for VCAM-1, but not for ICAM-1 in restenosis following coronary stent implantation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(5):405-409.
59. Boos CJ, Balakrishnan B, Jessani S, Blann AD, Lip GYH. Effects of percutaneous coronary intervention on peripheral venous blood circulating endothelial cells and plasma indices of endothelial damage/dysfunction. *Chest.* 2007;132(6):1920-1926.
60. Munk PS, Breland UM, Aukrust P, Skadberg O, Ueland T, and Larsen AI. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(1):92-98.
61. Wood SC, Bushar G, Tesfamariam B. Inhibition of mammalian target of rapamycin modulates expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Toxicol Lett.* 2006;165(3):242-249.
62. Voisard R, Zellmann S, Müller F, Fablisch F, von Müller L, Baur R, Braun J, Gschwendt J, Kountides M, Hombach V, Kamenz J. Sirolimus inhibits key events of restenosis in vitro/ex vivo: evaluation of the clinical relevance of the data by SI/MPL - and SI/DES-ratios. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:15.
63. Marketou M, Kochiadakis GE, Giaouzaki A, Sfiridaki K, Petousis S, Maragoudakis F, Roufas K, Vougia D, Logakis J, Chlouverakis G, Vardas PE. Long-term serial changes in platelet activation indices following sirolimus elution and bare metal stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Hell J Cardiol.* 2017;58(1):43-48.
64. Rosa WCM, Campos AH, Lima VC. Effect of oral sirolimus therapy on inflammatory biomarkers following coronary stenting. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(8):786-793.
65. Granada JF, Alviar CL, Wallace-Bradley D, Osteen M, Dave B, Tellez A, Win, Neal S, Kleiman HK, Kaluza GL, Lev EI. Patterns of activation and deposition of platelets exposed to the polymeric surface of the paclitaxel eluting stent. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(1):60-69.
66. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tüller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sütsch G, Maier W, Lüscher T, Hess OM, Egger M, Meier B. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353(7):653-662.
67. Zhou XC, Huang RC, Zhang B, Yin D, Liang B, Wang SP, Guan QG, Sun XZ, Miao ZL, He XZ, Han FT, Cheng Y, Zhang L, Zeng DY. Inflammation inhibitory effects of sirolimus and paclitaxel-eluting stents on interleukin-1-induced coronary artery in-stent restenosis in pigs. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(17):2405-2409.
68. Yano H, Horinaka S, Yagi H, Ishimitsu T. Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients on hemodialysis. *Heart Vessels.* 2013;28(3):308-315.
69. Steinfeld DS, Liu AP, Hsu SH, Chan YF, Stankus JJ, Pacetti SD, Tai JT. Comparative assessment of transient exposure of paclitaxel or zotarolimus on in vitro vascular cell death, proliferation, migration, and proinflammatory biomarker expression. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(2):179-186.
70. Fejes Z, Czimmerer Z, Szük T, Pyliska S, Horváth A, Balogh E, Jeney V, Váradi J, Fenyvesi F, Balla G, Édes I, Balla J, Kappelmayer J, Jr BN. Endothelial cell activation is attenuated by everolimus via transcriptional and post-transcriptional regulatory mechanisms after drug-eluting coronary stenting. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197890.
71. Szük T, Fejes Z, Debreceni IB, Kerényi A, Édes I, Kappelmayer J, Jr BN. Integrity((R)) bare-metal coronary stent-induced platelet and endothelial cell activation results in a higher risk of restenosis compared to Xience((R)) everolimus-eluting stents in stable angina patients. *Platelets.* 2016;27(5):410-419.
72. Hoymans V, VAN Dyck C, Haine S, Frederix G, Franssen E, Timmermans J, Vrints C. Long-term vascular responses to resolute® and Xience V® polymer-based drug-eluting stents in a rabbit model of atherosclerosis. *J Interv Cardiol.* 2014;27(4):381-390.