

УДК: 616-77:615.46

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МОДИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТИ  
МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ СТЕНТОВ  
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗОВ  
(ОБЗОР 1 ЧАСТЬ)**

**<sup>1,3</sup>А.И. ЛОТКОВ, <sup>2</sup>В.Г. МАТВЕЕВА, <sup>2</sup>Л.В. АНТОНОВА, <sup>1</sup>О.А. КАШИН,  
<sup>4</sup>А.Н. КУДРЯШОВ**

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, Томск, Россия*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

<sup>3</sup>*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия*

<sup>4</sup>*ООО «Ангиолайн», Новосибирск, Россия*

**SURFACE MODIFICATION OF BARE-METAL STENTS FOR PREVENTING RESTENOSIS  
(PART 1)**

**<sup>1,3</sup>A.I. LOTKOV, <sup>2</sup>L.V. ANTONOVA, <sup>1</sup>O.A. KASHIN, <sup>2</sup>V.G. MATVEEVA**

<sup>1</sup>*Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

<sup>3</sup>*Tomsk State University, Tomsk, Russia*

<sup>4</sup>*LLC «Angiolayn», Novosibirsk, Russia*

Рестенозы металлических стентов, возникающие после имплантации, остаются нерешенной проблемой и существенно ограничивают их терапевтическую эффективность. В обзоре освещены наиболее перспективные с точки зрения физиологии и клеточной биологии варианты модификации металлических поверхностей, представлены преимущества и недостатки каждого из методов. В первую часть обзора включены направления, касающиеся разработки стентов с антитромботическим и антипролиферативным покрытием, так же представлены наиболее значимые и интересные исследования, направленные на формирование на поверхности стентов эндотелиального слоя *in vitro*.

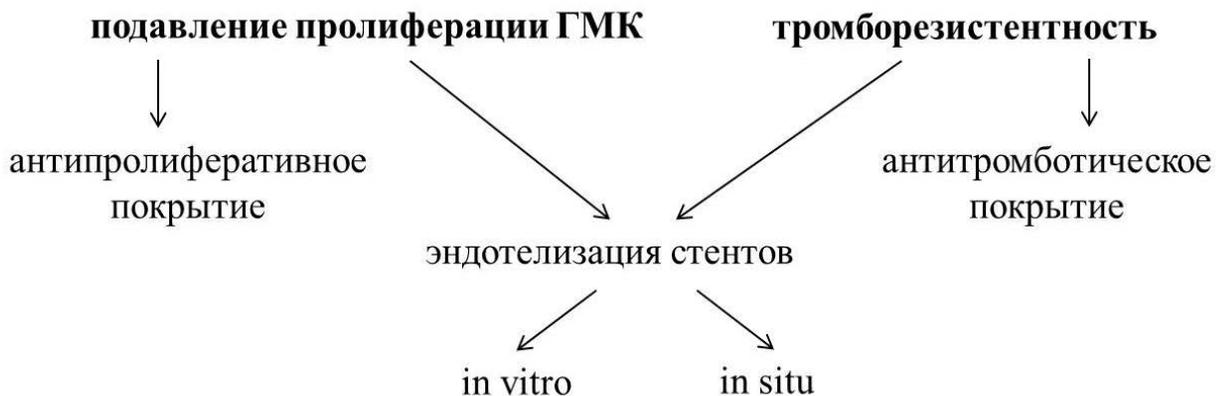
**Ключевые слова:** металлические стенты, рестеноз, модификация поверхности, эндотелизация

The therapeutic efficacy of bare-metal stents is significantly limited due to frequent restenosis. Here we review the approaches for surface modification to prevent restenosis, presented the advantages and disadvantages of each method. In the first part of the review, we consider antithrombotic and antiproliferative stents coating. The review presents the most significant and interesting research aimed forming endothelial layer on the stents surface *in vitro*.

**Keywords:** bare-metal stents, restenosis, surface modification, endothelialization

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во все мире, при этом значительная доля смертей приходится на ишемическую болезнь сердца [1]. Для пациентов, не поддающихся консервативной терапии, предлагаются различные виды хирургических вмешательств. В настоящее время наибольшую популярность и развитие получили малоинвазивные эндоваскулярные методы лечения. Баллонная ангиопластика способствовала значительному прогрессу в лечении стенотических поражений сосудов, однако при плотных (кальцинированных) стенозах этот метод оказался малоэффективным. Использование специальных металлических конструкций – стентов, позволяет сформировать жесткий каркас и длительно сохранять достаточный просвет внутри сосуда. Имплантированные внутриартериальные металлические стенты значительно улучшают объективные показатели гемодинамики и состояние пациентов. Однако возникающие в 25–50% случаев повторные рестенозы металлических стентов приводят к необходимости проведения повторной ангиопластики и длительному антитромботическому лечению [2], что ограничивает их терапевтическую эффективность.

В настоящее время продолжается поиск новых материалов для изготовления сосудистых стентов и способов улучшения их биосовместимости. Идеальный материал должен обладать хорошей биосовместимостью с окружающими тканями, тромборезистентностью, но при этом не препятствовать адгезии и пролиферации эндотелиальных клеток, иметь достаточную механическую прочность, обеспечивать химическую стабильность или деградацию. На сегодняшний день существует целый спектр различных типов эндоваскулярных стентов: голые металлические стенты, металлические стенты с покрытием, биодеградируемые и стенты, выделяющие лекарственные вещества [2, 3]. У каждого из них имеется собственная уникальная область применения в зависимости от вида и зоны протезирования [2]. Однако до сих пор не найден идеальный способ модификации внутренней поверхности стентов, позволяющий избежать их несостоятельности вследствие рестенозов. Данный обзор посвящен наиболее перспективным с точки зрения физиологии и клеточной биологии вариантам модификаций металлических поверхностей, разрабатываемых современным научным сообществом (рис. 1)



**Рисунок 1. Основные направления и пути решения проблемы рестенозов имплантированных металлических стентов**

### **Разработка стентов с антитромботическим и антипролиферативным покрытием**

Масштабным и перспективным направлением в создании изделий для сердечно-сосудистой хирургии является разработка стентов с лекарственным покрытием или стентов, выделяющих

лекарственные препараты (drug-eluting stents (DES)). Существует большое количество методов нанесения лекарственных препаратов на сосудистые стенты, которые могут быть разделены на три основных типа: нанесение препарата непосредственно на поверхность металла; адсорбция препарата в чистом виде или в составе био-

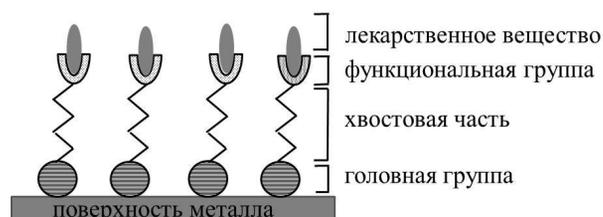
совместимого полимера в порах на поверхности металлических стентов; инкорпорирование препарата в биodeградируемый полимер, которым покрывают стент [4].

Особенности высвобождения лекарственного вещества напрямую зависят от метода его нанесения на металлическую поверхность. В случае физической адсорбции препарата на поверхности металла или в порах стента выход в окружающую среду может происходить способом простой диффузии. Различие состоит в том, что на пористую поверхность, обладающую большей площадью по сравнению с ровной поверхностью, можно загрузить больше препарата. Изменяя размер и плотность пор, можно регулировать количество высвобождаемого лекарства. Скорость высвобождения лекарственного препарата, заключенного внутри полимеров, зависит от толщины слоя полимера и скорости его биodeградации, а в случае химического прикрепления препарата к поверхности – лимитируется скоростью расщепления химических связей. При инкорпорировании препаратов в матрицу, покрывающую поверхность металла, скорость элиминации препарата будет зависеть от интенсивности деградации матрицы [4].

В целях предупреждения развития гиперплазии неоинтимы и последующего рестеноза применяются препараты с антимитотической и антипролиферативной активностью, такие как сиролimus, биолimus и паклитаксел. Эти препараты ингибируют FKB12 (FK506 binding protein-12), который, в свою очередь, блокирует клеточный цикл в переходе из G1 в S фазу [5], подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и гиперплазию неоинтимы. Однако рандомизированные клинические исследования показали, что стенты с нанесенным антипролиферативными препаратами в поздних сроках имплантации способны вызывать развитие поздних рестенозов [6]. Одна из причин связана с формированием хронического воспаления и локализованных аллергических реакций в стенке сосуда в ответ на имплантированное полимерное покрытие, поэтому использование биосовместимых биodeградируемых полимеров для загрузки лекарственных препаратов позволяет снизить негативное воздействие [6].

Другая причина кроется в неконтролируемом и быстром выходе лекарственного вещества из депо. Формирование на поверхности металли-

ческих стентов самоорганизующегося монослоя (self-assembled monolayers (SAMs)) помогает сделать скорость элиминации препаратов более предсказуемой. SAMs представляет собой однослойные органические молекулы, химически связанные с материалом (металлом и металлическими оксидами) и включают 3 основных компонента: головную группу, которая имеет сильное сродство к субстрату и фиксирует к нему молекулу; хвостовую часть, представляющую собой углеводородную цепь; концевую функциональную группу, в данном случае использующуюся для связывания лекарственных веществ (рис. 2).



**Рисунок 2. Схема устройства SAMs на поверхности металла для связывания с лекарственным веществом**

На металле, покрытом SAMs, посредством ковалентных и нековалентных связей возможно депонирование большое количество биоактивных молекул. В экспериментах на животных доказана хорошая биосовместимость коронарных стентов, покрытых SAMs [7, 8]. SAMs используют на золотых и титановых поверхностях, кроме того, продемонстрирован эффективный антипролиферативный ответ на химиопрепарат, иммобилизованный в SAMs на стенках из сплава кобальта и хрома [9, 10].

Серьезный недостаток антипролиферативных препаратов связан с одновременным воздействием на митотическую активность всех типов клеток, включая эндотелиальные. Сиролimus и паклитоксел оказывают мощный антипролиферативный эффект как в отношении ГМК, так и всех видов эндотелиальных клеток (эндотелиальные прогениторные, эндотелиоциты разной степени зрелости), препараты действуют как цитостатики и вызывают апоптоз клеток [11, 12]. Подавление пролиферации эндотелия приводит к замедлению эндотелизации внутренней поверхности стента и способствует повторным тромбозам в поздние (6–12 мес.) и отдаленные периоды (1 год и более) после имплантации [3], что является серьезным поводом для беспокой-

ства, поскольку летальный исход от тромбоза DES наступает более чем в 45% случаев [13].

Ведется поиск других видов лекарственных препаратов для подавления клеточной пролиферации и тромбообразования, не связанных с воздействием на клеточный цикл. В экспериментах *in vitro* покрытие с нанесенными антителами к аполиipoproteinу А-I (АpoA-I) улучшило эндотелиальную адгезию и пролиферацию, однако имплантация таких стентов животным не выявила положительного эффекта [14]. Применение комбинации поли-L-лизина и полиэтиленгликоля (ПЭГ) для покрытия стентов из нержавеющей стали повысило биосовместимость материала, уменьшило гиперплазию неоинтимы по сравнению с необработанными стентами, при этом не отмечалось воспалительных или тромботических проявлений [15]. Хороший антипролиферативный эффект зарегистрирован у алмазоподобного углеродного (АПУ) покрытия нитиноловых стентов, которое позволило почти в 2 раза снизить процент рестенозов, обусловленных гиперплазией неоинтимы [16]. Однако дополнительная фиксация ПЭГ на поверхность АПУ покрытия вызывала обратный эффект и индуцировала гиперплазию неоинтимы сильнее, чем поверхность стентов без покрытия. Формирование стеноза при введении в состав покрытия ПЭГ связывают со стимуляцией пролиферации и гиперпродукции коллагена фибробластами, приводящей к сужению просвета, а также с усилением шероховатости поверхности, способствующей активации тромбоцитов и их агрегации [16]. В целях снижения тромбогенности металлических стентов изучали покрытия золотом [17], пиролитическим углеродом [18], фосфорилхолином [19]. Однако в большинстве случаев положительный эффект низкой тромбогенности *in vitro* не подкреплялся в экспериментах *in vivo*, поскольку данные покрытия одновременно снижали адгезию эндотелиальных клеток и скорость эндотелизации поверхности, что приводило к усилению тромбообразования [20].

Гепарин – широко используемый в медицинской практике антикоагулянт, механизм действия которого связан с активацией циркулирующего антитромбина III, способного ингибировать тромбин путем формирования неактивного антиантитромбин/тромбинового комплекса [21]. Гепарин был первым лекарственным препаратом, нанесенным методом физической адсорб-

ции [22] и ионного связывания непосредственно на поверхность стента [23, 24]. Стабильность этих видов адсорбции низка в силу того, что гепарин легко удалялся с поверхности под воздействием плазмы [25]. Для повышения прочности связывания гепарина с поверхностью предложено использовать сополимеризацию гепарина с различными полимерами [26, 27], при этом происходило изменение химической последовательности углеводов в молекуле гепарина и снижение его терапевтического эффекта. Кроме того, показано, что покрытие гепарином снижает тромбообразование, но не подавляет гиперплазию неоинтимы [28].

Поверхность имплантированного в сосудистое русло стента активирует тромбоциты, способствуя их агрегации, высвобождению из гранул биоактивных веществ и формированию тромбов. Поэтому после стентирования применяют дезагреганты, тем самым снижая риск тромбообразования, но повышая риск геморрагических осложнений [29]. Антитромбоцитарная обработка стентов поможет предотвратить или сильно уменьшить активацию тромбоцитов, не оказывая влияния на адгезию эндотелиальных клеток и скорость эндотелизации. Использование для покрытия стентов наиболее распространенного белка крови альбумина улучшает биосовместимость материалов, снижает агрегацию тромбоцитов и способствует адгезии эндотелиальных клеток [30].

Многообещающим является метод нанесения на металлические стенты оксида азота (NO). NO способен предотвращать агрегацию тромбоцитов и редуцировать пролиферацию ГМК, не оказывая влияния на жизнеспособность эндотелиальных клеток. В экспериментах на свиньях было показано, что титановые стенты с иммобилизованными на поверхности NO-частицами на 50% снижали рестенозы за счет подавления гиперплазии неоинтимы по сравнению со стентами без покрытия [31]. Антипролиферативный эффект в отношении ГМК был сравним со стентами, выделяющими сиролimus [32]. В настоящее время проводятся клинические испытания коммерческого стента из нержавеющей стали с NO-покрытием Titan (Hexacath Company, France). Уже получены предварительные положительные результаты в виде снижения количества рестенозов по сравнению со стентами без покрытия [31, 33].

Современные разработки в области катетерной реваскуляризации миокарда связаны с созданием биорезорбируемых стентов (БС) (стенты третьего поколения) [34, 35]. Первым материалом для создания самораскрывающихся БС стала поли-L-молочная кислота (ПМК) [36], метаболизирующаяся до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Первый биорезорбируемый металлический стент был выкроен лазером из трубчатой формы на основе сплава магния WE-43 (Biotronik, Берлин, Германия) и исходно имел радиальную прочность, аналогичную стенту из нержавеющей стали [37]. Клинические испытания показали, что основная проблема, возникающая после имплантации БС, связана с неравномерной эрозией поверхности, что снижает толщину стенки и приводит к потере радиальной опоры уже через 4 месяца, с полным разрушением каркаса через 6-9 месяцев [37, 38]. Новейшее поколение биорезорбируемых стентов способно к длительному сохранению радиальной опоры в сочетании с элюированием лекарственных веществ [37]. Для этого формируют каркас из сплавов металлов в сочетании с различными полимерами, нагруженными антипролиферативными препаратами (биолимус, си-ролимус) [39].

Все предыдущие разработки связаны с созданием биосовместимого сосудистого стента, обладающего антикоагулянтной, антиагрегантной и антипролиферативной активностью. Известно, что все эти функции выполняет зрелый и здоровый эндотелий, кроме того, он синтезирует ряд биоактивных молекул, регулирует воспалительную реакцию и тонус сосудов. Поэтому большим и перспективным направлением в создании стентов с улучшенными свойствами является формирование на поверхности стентов функционально состоятельного эндотелиального слоя *in vitro* и *in situ*.

### **Эндотелизация поверхности материала *in vitro***

В случае проведения эндотелизации *in vitro* эндотелиальные клетки (ЕС) культивируют на внутренней поверхности стента и только потом стент с клетками имплантируют в организм. Для заселения чаще используют зрелые эндотелиальные клетки (ЕСs), эндотелиальные прогениторные клетки (ЕРСs), мезенхимальные стволовые клетки (МССs).

Экспериментальные работы по заселению внутренней поверхности эндоваскулярных стентов зрелыми аллогенными ЕСs и последующей имплантации животным продемонстрировали удовлетворительные результаты [40]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), является мощным эндотелий-специфическим ангиогенным фактором, который способствует реэндотелизации поврежденной артериальной стенки и может быть использован для привлечения эндогенных прогениторных эндотелиальных клеток [41]. В работе Wu X. и соавторов использована лентивирус-опосредованная трансфекция эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) с VEGF для эндотелизации металлических стентов *in vitro* с последующей имплантацией в брюшную аорту кроликов [42]. Результаты показали быструю реэндотелизацию, снижение гиперплазии неоинтимы и формирование рестенозов имплантированных стентов, заселенных эндотелиальными клетками с высокой экспрессией VEGF. После реэндотелизации трансфицированные эндотелиальные клетки в тканях обнаружены не были, что свидетельствовало о полном их замещении. Однако использование зрелых или трансфицированных ЕСs связано со сложной и агрессивной процедурой их получения, с ограниченной пролиферативной активностью зрелых ЕС, накоплением генетической гетерогенности и изменением клеточного фенотипа после множества пассажей *in vitro*, что представляет серьезную опасность при использовании у человека [43].

В циркулирующей крови присутствуют клетки костномозгового происхождения со способностью дифференцироваться в различные типы зрелых клеток, в том числе в эндотелиальные прогениторные клетки (ЕРСs). ЕРСs – прямые участники ремоделирования сосудов после ишемии и реэндотелизации травмированных и поврежденных участков сосудистой стенки. ЕРСs обладают высокой пролиферативной активностью и могут быть получены из периферической крови, что делает их привлекательными для использования при создании тканеинженерных сосудов и эндотелизации стентов. Направленная дифференцировка ЕРСs *in vitro* позволяет получить эндотелиоподобные клетки с фенотипом, функциональными характеристиками и антикоагулянтной активностью, аналогичной ЕС аорты [44].

Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) при определенных условиях как *in vitro*, так и *in vivo* могут дифференцироваться в жировые, костные и эндотелиальные клетки и рассматриваются в качестве основы естественной системы восстановления тканей [45]. Для заселения *in vitro* тканеинженерных конструкций и стентов часто используют MSCs костного мозга благодаря их доступности, способности к стабильной пролиферации [46-49] и сохранению мультипотентности даже после многократных пассажей [50]. Результаты экспериментов по имплантации стентов, предварительно заселенных MSCs костного мозга, демонстрируют ускорение реэндотелизации, ингибирование гиперплазии интимы и снижение риска рестенозов [49].

Тем не менее, имплантация металлических стентов, заселенных *in vitro* эндотелиальными клетками, не принесла стабильных положительных результатов. Раскрытие стента в сосудистом русле приводит к изменению его конфигурации и сопровождается механическим повреждением сформированного *in vitro* эндотелиального слоя с потерей большого количества заселенных клеток [46, 51]. При этом основная часть сохранившихся клеток оказывается неспособной поддерживать адгезию в условиях мощного артериального тока крови ввиду несоответствия условий при

культивировании *in vitro* условиям внутри сосудистого русла [45, 51].

Использование эндотелизированных *in vitro* стентов имеет ряд ограничений. Направленная дифференцировка EPCs и MSCs в ECs требует создания определенных условий культивирования, в том числе комбинации регуляторных дифференцировочных сигналов (факторы роста, гормоны и другие биоактивные молекулы), под влиянием которых повышается риск формирования генных мутаций и изменение фенотипа, что ограничивает их использование у человека. Сложность и трудоемкость процедуры культивирования клеток на поверхности стентов делает данное направление дорогим и доступным только для специализированных центров. Кроме того, длительный процесс эндотелизации стентов *in vitro* исключает его применение в экстренной хирургии.

Таким образом, каждый из представленных вариантов решения проблемы рестенозов металлических стентов имеет свои преимущества, ограничения и недостатки. Продолжается активный поиск новых способов и методов модификации поверхностей, направленных на подавление пролиферации ГМК и поддержание тромборезистентности графтов на протяжении длительного периода после имплантации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке*

*Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 гг. и проекта ФЦП Соглашение о предоставлении субсидии № 14.604.21.0031, уникальный идентификатор проекта RFMEFI № 60414X0031.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень. Январь 2015; 317. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

Serdechno-sosudistye zabojevanija. Informacionnyj bjulleten'. Janvar' 2015; 317. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

2. Farhatnia Y., Tan A., Motiwala A., Cousins B.G., Seifalian A.M. Evolution of covered stents in the contemporary era: clinical application, materials and manufacturing strategies using nanotechnology. *Biotechnol Adv.* 2013; 31(5): 524-542.

3. Kabir A.M., Selvarajah A., Seifalian A.M. How safe and how good are drug-eluting stents? *Future Cardiol.* 2011; 7(2): 251-270. doi:10.2217/fca.11.1.

4. Mani G., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials* 2007; 28(9):1689-1710.

5. Sehgal S.N. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): Mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin. Biochem.* 2006; 39: 484-489.

6. Steffel J., Eberli F.R., Luscher T.F., Tanner F.C. Drug-eluting stents - what should be improved? *Ann Med.* 2008; 40(4): 242-52.

7. Mani G., Chandrasekar B., Feldman M.D., Patel D., Agrawal C.M. Interaction of endothelial cells with self-assembled monolayers for potential use in drug-eluting coronary stents. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009; 90(2): 789-801. doi:10.1002/jbm.b.31348.

8. Stoeber S. E., Mani G. Effect of

- processing methods on drug release profiles of anti-restenotic self-assembled monolayers. *Appl. Surf. Sci.* 2012; 258(12): 5061–5072. doi:10.1016/j.apsusc.2012.01.106.
9. Mani G., Torres N., Oh S. Paclitaxel delivery from cobaltchromium alloy surfaces using self-assembled monolayers. *Biointerphases*. 2011; 6(2): 33-42. doi: 10.1116/1.3575530.
10. Garg H.G., Mrabat H., Yu L., Freeman C., Li B., Zhang F. et al. Effect of carboxyl-reduced heparin on the growth inhibition of bovine pulmonary artery smooth muscle cells. *Carbohydr Res.* 2010; 345(9): 1084-1087. doi:10.1016/j.carres.2010.03.026.
11. Moreno R., Fernandez C., Sanchez-Recalde A., Calvo L., Galeote G., Sanchez-Aquino R. et al. Risk of stent thrombosis after sirolimus or paclitaxel eluting coronary stent implantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(1): 110–112. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02840.x
12. Wessely R., Blaich B., Belaiba R.S., Merl S., Görlach A., Kastrati A. et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery. *Thromb. Haemost.* 2007; 97(6): 1003-1012.
13. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E., Ge L., Sangiorgio G.M., Stankovic G. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293(17): 2126–2130.
14. Strang A.C., Knetsch M.L.W., Koole L.H., de Winter R.J., van der Wal A.C., de Vries C.J.M. et al. Effect of Anti-ApoA-I Antibody-Coating of Stents on Neointima Formation in a Rabbit Balloon-Injury Model. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0122836. doi:10.1371/journal.pone.0122836.
15. Billinger M., Buddeberg F., Hubbell J.A., Elbert D.L., Schaffner T., Mettler D. et al. Polymer stent coating for prevention of neointimal hyperplasia. *J Invasive Cardiol.* 2006; 18(9): 423-427.
16. Kim J.H., Shin J.H., Shin D.H., Moon M.W., Park K., Kim T.H. et al. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model. *Br J Radiol.* 2011; 84(999): 210-215. doi:10.1259/bjr/21667521.
17. Reifart N., Morice M.C., Silber S., Benit E., Hauptmann K.E., de Sousa E. et al. The NUGGET study: NIR ultra gold-gilded equivalency trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004; 62(1): 18-25. doi:10.1002/ccd.20026.
18. Antonucci D., Valenti R., Migliorini A., Moschi G., Trapani M., Bolognese L. et al. Clinical and angiographic outcomes following elective implantation of the Carbostent in patients at high risk of restenosis and target vessel failure. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 420-426.
19. Lewis A.L. Phosphorylcholine-based polymers and their use in the prevention of biofouling. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2000; 18(3-4): 261-275.
20. Whelan D.M., van der Giessen W.J., Krabbendam S.C., van Vliet E.A., Verdouw P.D., Serruys P.W. et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart.* 2000; 83(3): 338-345.
21. Hardhammar P., Beusekom H.V., Emanuelsson H., Hofma S., Albertsson P., Verdouw P. et al. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 93(3): 423-430.
22. Breckwoldt W., Belkin M., Gould K., Allen M., Connolly R., Termin P. Modification of the thrombogenicity of a self-expanding vascularstent. *J Invest Surg.* 1991; 4(3): 269-278.
23. Grode G., Anderson S., Grotta H., Falb R. Nonthrombogenic materials via a simple coating process. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1969; 15: 1-6.
24. Tanzawa H., Mori Y., Harumiya N., Miyama H., Hori M., Ohshima N. et al. Preparation and evaluation of a new athrombogenic heparinized hydrophilic polymer for use in cardiovascular system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1973; 19: 188-194.
25. Larm O., Larsson R., Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983; 11(2-3): 161-173.
26. Goosen M., Sefton M. Properties of a heparin-poly(vinyl alcohol) hydrogel coating. *J Biomed Mater Res* 1983; 17(2): 359-373.
27. Mazid M.A., Scott E., Li N-H. New biocompatible polyurethane-type copolymer with low molecular weight heparin. *Clin Mater* 1991; 8(1-2): 71-80.
28. Wohrle J., Al-Khayer E., Grotzinger U., Schindler C., Kochs M., Hombach V. et al. Comparison of the heparin coated vs. the uncoated Jostent—No influence on restenosis or clinical

outcome. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1808-1816.

29. Windecker S., Mayer I., De Pasquale G., Maier W., Dirsch O., De Groot P., et al. Working Group on Novel Surface Coating of Biomedical Devices (SCOL). Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001; 104: 928-933.

30. Ries T., Buhk J.H., Kucinski T., Goebell E., Grzyska U., Zeumer H. et al. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke* 2006; 37 (7): 1816-1821.

31. Krajewska S., Neumanna B., Kurza J., Perlea N., Avci-Adalia M., Cattaneob G. et al. Preclinical Evaluation of the Thrombogenicity and Endothelialization of Bare Metal and Surface-Coated Neurovascular Stents. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 ; 36(1): 133-9. doi:10.3174/ajnr.A4109.

32. Suzuki T., Kopia G., Hayashi S., Bailey L.R., Llanos G., Wilensky R. et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; 104 (10): 1188-1193.

33. Windecker S., Simon R., Lins M., Klauss V., Eberli F.R., Roffi M. et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation.* 2005; 111(20): 2617-2622.

34. Ormiston J.A., Serruys P.W.S. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009; 2: 255-260.

35. Mattesini A., Secco G.G., Dall'Ara G., Ghione M., Rama-Merchan J.C., Lupi A. et al. ABSORB Biodegradable Stents Versus Second-Generation Metal Stents. *JACC: Cardiovascular interventions* 2014; 7(7): 741-750.

36. Tamai H., Igaki K., Kyo E., Kosuga K., Kawashima A., Matsui S. et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation.* 2000; 102(4): 399-404.

37. Erbel R., di Mario C., Bartunek J., Bonnier J., de Bruyne B., Eberli F.R. et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: A prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet.* 2007; 369(9576): 1869-1875. doi:10.1016/S0140-6736(07)60853-8.

38. Serruys P.W., Ong A.T., Piek J.J., Neumann F.J., van der Giessen W.J., Wiemer M. et al. A

randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005; 1(1): 58-65.

39. Jeewandara T.M., Wise S.G., Ng M.K.C. Biocompatibility of Coronary Stents. *Review. Materials* 2014, 7, 769-786; doi:10.3390/ma7020769.

40. Zhu W., Tian Y., Zhou L. F., Wang Y., Song D., Mao Y. and Yang G.Y. Development of a novel endothelial cell-seeded endovascular stent for intracranial aneurysm therapy. *J Biomed Mater Res A.* 2008; 85(3): 715-721.

41. Yang Y. G., Tang G., Yan J. L., Park B., Hoffman A., Tie G. et al. Cellular and Molecular Mechanism Regulating Blood Flow Recovery in Acute Versus Gradual Femoral Artery Occlusion Are Distinct in the Mouse. *J. Vasc. Surg.* 2008; 48: 1546-1558.

42. Xia Y., Prawirasatya M., Heng B.C., Boey F. and Venkatraman S.S. Seeding density matters: extensive intercellular contact masks the surface dependence of endothelial cell-biomaterial interactions. *J Mater Sci Mater Med.* 2011; 22(2): 389-96. doi:10.1007/s10856-010-4211-5.

43. Wu X., Zhao Y., Tang C., Yin T., Du R., Tian J., Huang J., Gregersen H., Wang G. Re-Endothelialization Study on Endovascular Stents Seeded by Endothelial Cells through Up- or Downregulation of VEGF. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2016; 8 (11): 7578-7589. doi: 10.1021/acsami.6b00152.

44. Allen J., Khan S., Serrano M. C., Ameer G. Characterization of porcine circulating progenitor cells: toward a functional endothelium. *Tissue Eng Part A.* 2008; 14(1): 183-194. doi:10.1089/ten.a.2007.0265.

45. Consigny P. Endothelial cell seeding on prosthetic surfaces. *J Long Term Eff Med Implants* 2000; 10(1-2): 79-95.

46. Luan Y., Liu X.C., Zhang G.W., Shi R.F., Zhao X.B., Zhao C.H. et al. Mid-term effect of stem cells combined with transmyocardial degradable stent on swine model of acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2010; 21(4): 233-243. doi:10.1097/MCA.0b013e328338cc94.

47. Lim S.H., Cho S.W., Park J.C., Jeon O., Lim J.M., Kim S.S. et al. Tissue-engineered blood vessels with endothelial nitric oxide synthase activity. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008; 85(2): 537-546.

48. Gong Z., Niklason L.E. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J.* 2008; 22(6): 1635-1648. doi: 10.1096/fj.07-087924.

49. Wu X., Wang G., Tang C., Zhang D., Li Z., Du D., Zhang Z. Mesenchymal stem cell seeding promotes reendothelialization of the endovascular stent. *J Biomed Mater Res A.* 2011; 98(3): 442-449. doi:10.1002/jbm.a.33133.

50. Keilhoff G., Stang F., Gohl A., Wolf G., Fansa H. Transdifferentiated mesenchymal stem

cells as alternative therapy in supporting nerve regeneration and myelination. *Cell Mol Neurobiol.* 2006; 26(7-8): 1235-1252.

51. Kipshidze N., Dangas G., Tsapenko M., Moses J., Leon M.B., Kutryk M. et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4): 733-739. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.048.

*Статья поступила 28.09.2016.*

*Для корреспонденции:*

**Матвеева Вера Геннадьевна**

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(3842)644238,

E-mail: matvvg@kemcardio.ru

*For correspondence:*

**Matveeva Vera**

6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7(3842)644238

E-mail: matvvg@kemcardio.ru