БЕРЕЗОВСКАЯ Г. А.^{1, 2}, КАРПЕНКО М. А.²,
ПЕТРИЩЕВ Н. Н.^{1, 2}, ЯКОВЛЕВ А. Н.²

Роль тромбина в развитии осложнений после интракоронарного стентирования

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

e-mail: berezovgel@mail.ru

Реферат

Целью обзора является формирование представления специалистов различных научных и практических направлений в медицине о многоплановой роли тромбина в развитии осложнений после чрескожного коронарного вмешательства — рестеноза и тромбоза внутри стента.

Проведен анализ результатов исследований за период с 1990 по 2014 г., посвященных изучению основных механизмов действия тромбина после ангиопластики со стентированием коронарных артерий, особенностей лабораторной оценки образования тромбина и новых антитромботических препаратов, блокирующих его активность.

Представлены данные о публикациях, материалы которых приводятся в статье, что позволит в случае необходимости воспользоваться первоисточником для получения более полной информации. Изложены не только фактические данные, но и видение данной проблемы авторами. Приведенная информация может быть использована в процессе обучения, а также формирования новых научных направлений и практических рекомендаций для врачей.

Ключевые слова: тромбин, чрескожное коронарное вмешательство, рестеноз, тромбоз стента, гемостаз, не-оангиогенез, тест генерации тромбина, антитромботические препараты.

Более 2 млн пациентов в мире ежегодно подвергаются чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий, из них более 100 000 осуществляется в России [1].

Тромбоз внутри стента выявляется примерно в 0,87–2,2 % случаев и развивается преимущественно в течение первого года после имплантации стента [44, 57]. Рестеноз внутри стента (РВС) – процесс заращения просвета стентированного сосуда на 50% и более — спустя 6 месяцев после вмешательства выявляют у 10–40 % пациентов [58].

В качестве пускового момента развития осложнений после интракоронарного стентирования рассматриваются механическое повреждение атеросклеротической бляшки, интимы и меди коронарных артерий, эластическая отдача, а также гиперчувствительность тканей сосуда к материалам стента [36, 51]. Вследствие травмы сосудистой стенки происходит адгезия, активация и агрегация тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, развитие местной воспалительной реакции, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), реэндотелизация и синтез компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, фибронектина, остеопонтина и витронектина), а также неоангиогенез. Результатом возникших изменений являются развитие гипер-

плазии неоинтимы и утолщение сосудистой стенки, приводящие к сужению просвета сосуда вплоть до полной окклюзии [61]. Одним из медиаторов этих процессов, по современным представлениям, является тромбин (рисунок).

При постановке интракоронарного стента происходит повреждение не только атеросклеротической бляшки, но и интактного эндотелия, что способствует контакту тромбоцитов с коллагеном и фактором Виллебранда, находящимися в субэндотелиальном пространстве, их адгезии, активации и агрегации. На поверхности активированных тромбоцитов происходит экспонирование отрицательно заряженных фосфолипидов (главным образом фосфатидилсерина и фосфатидилхолина), которые при участии факторов свертывания крови (тканевого фактора, факторов VII, X, V) в присутствии ионов кальция создают условия для образования тромбина из протромбина. Сам тромбин способствует активации факторов V, VIII и XI, ускоряющих его образование в 300 000 раз [8]. Интенсивность тромбогенеза определяет динамику превращения фибриногена в фибрин, а стало быть, и всего процесса тромбообразования [5, 25].

В условиях интенсивного образования тромбина переход циркулирующего фибриногена в фибрин ограничивают антикоагулянтные факторы, некото-

Рис. Основные эффекты тромбина при интракоронарном вмешательстве

рые из которых активируются самим тромбином. Так, например, тромбин вызывает прямую активацию протеина С, который путем протеолитического расщепления факторов Va и VIIa снижает скорость генерации тромбина по механизму обратной связи. Вовлечение в процесс активации протеина С тромбомодулина и фосфолипидов на мембранах тромбоцитов повышает каталитическую активность протеина С в 1 500 и 10 000 раз соответственно [34]. Вместе с тем сам комплекс «тромбин-тромбомодулин» может поддерживать прокоагулянтный потенциал тромбина путем активации тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (TAFI — thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) [23].

Учитывая тот факт, что повреждение атеросклеротически измененного сосуда сопровождается усилением генерации тромбина [31], можно предположить, что сама процедура ЧКВ является мощным индуктором его образования.

Тромбообразование при интракоронарном вмешательстве принято рассматривать как компонент репаративного процесса при травме сосудистой стенки в случае формирования пристеночного тромба (тромботическая фаза — 0–3-е суток) [29], так и как осложнение, если образующийся тромб приводит к окклюзии сосуда. При этом степень окклюзии определяет клиническую картину: от рецидива стенокардии до развития острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда.

В ряде случаев при ЧКВ, наряду с тромботическими, возникают и геморрагические осложнения, которые нельзя объяснить только лишь действием антикоагулянтов, используемых в периоперационном периоде. Вполне возможно, что именно тромбин увеличивает риск развития кровотечений, так как в определенных условиях он способен активировать компоненты антикоагулянтной системы [2, 9].

Результаты экспериментальных исследований демонстрируют влияние различных режимов введения в кровь тромбина, определяющих его роль в

гемостазе. Установлено, что тромбоз сосудов различных органов (легкие, печень, почки, мозг, сердце) развивается при болюсном введении больших доз тромбина (>70 ЕД/кг); медленное введение тромбина в дозе 0,9 – 1,6 ЕД/кг/мин в течение 2–5 часов приводит к развитию кровотечений. Медленное введение тромбина в дозе 0,05 ЕД/кг/мин не оказывает влияния на гемостаз благодаря его быстрой инактивации активированным протеином С и антитромбином III [24, 48]. Было отмечено также, что обязательным условием развития гипокоагуляции после введения тромбина является сохранение целостности эндотелия, поскольку активация протеина С происходит на поверхности мембран этих клеток [59].

Схожие условия для проявлений эффектов тромбина возникают и при развитии атеросклероза коронарных сосудов у человека. Интенсивность его образования в значительной степени определяется состоянием атеросклеротической бляшки, а его действия — скоростью кровотока в пораженных артериях, зависящей от продолжительности и степени сужения просвета сосуда, а также анатомических особенностей коронарного русла.

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о значении воспаления в развитии осложнений после ЧКВ, основная роль при этом отводится лейкоцитам. В развитии экспериментального тромбин-индуцированного воспаления участвуют и тромбоциты, на поверхности которых, так же как и на поверхности эндотелия, происходит экспонирование Е- и Р-селектина. Это приводит к интенсивному вовлечению в процесс лейкоцитов с образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и прогрессированию атеросклероза в результате активации моноцитов/макрофагов в области повреждения сосуда или атеросклеротической бляшки [43].

В поврежденных сосудах тромбин способствует увеличению экспрессии молекул клеточной адгезии, рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора ро-

ОБЗОРЫ

ста (VEGF), продукции цитокинов, активных форм кислорода и гипоксия-индуцибельного фактора-1 (HIF-1) [13], что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, пролиферации эндотелия, миграции и пролиферации ГМК [27].

В последние годы широко обсуждается способность тромбина повышать активность некоторых металлопротеиназ, увеличивающих проницаемость сосудистой стенки. Так, при изучении *in vitro* роли ADAM10 (A Disintegrin And Metalloproteinase domain 10) в регуляции сосудистой проницаемости и ее влияния на экспрессию и функцию эндотелиальной молекулы клеточной адгезии — VE-кадгерина (VE-cadherin; CD144) — было установлено, что именно тромбин является активатором данной металлопротеиназы [45]. Интерес к роли ADAM10 в судьбе VE-кадгерина связан еще и с тем, что уровень растворимого VE-кадгерина коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Фиксированный на эндотелии сосудов, он препятствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, а также участвует в тромбиноопосредованной мобилизации из костного мозга и последующей дифференцировке предшественниц эндотелиальных клеток (ПЭК) [45,52]. Последнее обстоятельство чрезвычайно важно, поскольку несвоевременная реэндотелизация внутренней поверхности стентов является причиной возникновения поздних тромбозов интракоронарных стентов, приводящих к прогрессированию ИБС [26].

Тромбоз и воспаление в первые дни после ЧКВ, вызванные механическим повреждением сосудистой стенки, сопровождаются усилением локального образования факторов роста и цитокинов. Это способствует активации и миграции ГМК из меди и интимы и тромб, находящийся в просвете стента, с последующей их пролиферацией в конце 1-й недели после вмешательства (пролиферативная фаза). Несмотря на то, что пролиферация ГМК прекращается на 2-й неделе после травмы сосудистой стенки, эти клетки продолжают синтезировать различные компоненты внеклеточного матрикса, что приводит к увеличению объема неоинтимы [46]. При этом чем глубже повреждение сосудистой стенки, тем более выражена впоследствии гиперплазия неоинтимы. Травма, вызванная постановкой стента, вызывает более интенсивный рост неоинтимы, чем травма при баллонной ангиопластике [47].

В настоящее время недостаточно убедительных клинических данных о влиянии интенсивности образования тромбина на формирование рестенозов после ЧКВ. Немногочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о способности тромбина усиливать пролиферацию ГМК и гиперплазию неоинтимы, непосредственно активируя рецепторы тромбина на ГМК и способствуя выделению тромбоцитами факторов роста [53].

К числу механизмов, способствующих сужению просвета сосуда после ЧКВ, можно отнести неоангиогенез — образование *vasa vasorum* стентированных артерий [30]. Известно, что гиперплазия неоинтимы после ЧКВ приводит к нарушению диффузии кисло-

рода и питательных веществ в стенку поврежденного сосуда. Поэтому образование новых сосудов является необходимым условием сохранения адекватного кровоснабжения сосудистой стенки.

Гистологические исследования и использование оптической когерентной томографии [30, 32] позволили установить, что новые сосуды после имплантации стента могут появиться как над наружной поверхностью стента, так и внутри гиперплазированной неоинтимы. Обнаружено также, что распространение неоваскуляризации внутрь интимы со временем может способствовать прогрессированию атеросклероза в стентированном сегменте сосуда и за его пределами [22].

Установлено, что активное участие в неоангиогенезе принимают различные компоненты системы гемостаза: тромбин и его белковые фрагменты (kringle-2) [35, 54], тканевой фактор [12], активированный протеин С [50] и антитромбин III [40].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что тромбин ослабляет связь эндотелиальных клеток с базальной мембраной и способствует их вовлечению в образование микрососудов. Повышение активности матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2) под воздействием тромбина приводит к освобождению эндотелиальных клеток от связи с компонентами внеклеточного матрикса, в результате чего они обретают возможность к миграции и участию в неоангиогенезе [15]. Этому также способствует экспрессия под воздействием тромбина $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегринов на поверхности эндотелиоцитов, приводящая к усилению их взаимодействия с белками внеклеточного матрикса, такими как витронектин и фибронектин [55], необходимых для образования новых межэндотелиальных связей.

Так же как и в системе гемостаза, в ангиогенезе тромбин может проявлять себя двойственно как проангиогенный и как антиангиогенный фактор. Обязательным условием его проангиогенного эффекта является высокая концентрация и наличие функционально активного каталитического центра [54].

Участие тромбина в неоангиогенезе опосредовано также воздействием на активируемые протеазами рецепторы (protease-activated receptors, PAR) тромбоцитов: активация PAR-1-рецепторов приводит к секреции VEGF, а PAR-4 — эндостатина [38]. При этом, активный синтез VEGF происходит в мегакариocyтах, а зрелые тромбоциты лишь транспортируют и высвобождают этот фактор после активации [39, 60].

Кроме того, α -гранулы тромбоцитов являются источником множества иных проангиогенных факторов: сосудисто-эндотелиального фактора роста С (VEGF-C) [63], основного фактора роста фибробластов (bFGF) [17], тромбоцитарного фактора роста (PDGF) [21]. Наряду с этим, α -гранулы содержат ингибиторы ангиогенеза — тромбоспондин [19], ангиопозитин-1 (Ang-1) [42] и эндостатин [38].

Экспериментальные исследования демонстрируют способность тромбина повышать активность HIF-1 α как в эндотелиальных [14], так и в ГМК [6]. Повышение активности этого фактора приводит к

усилению экспрессии генов, кодирующих образование ангиогенных факторов, в частности, VEGF. Данные, полученные *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека, свидетельствуют о том, что совместное воздействие тромбина и VEGF на эндотелиальные клетки способствует повышению их митогенной активности. Показано, что инкубация предварительно обработанных тромбином эндотелиальных клеток в присутствии VEGF приводит к повышению митогенной активности обоих факторов в 2 раза. Данный синергизм объясняется увеличением синтеза мРНК и рецепторов VEGF-2 под воздействием тромбина и рассматривается как сенсibilизация эндотелия к воздействию VEGF [56].

Активация PAR-1-рецепторов эндотелия, как известно, сопровождается образованием и ангиогенных факторов. К числу таких факторов относится парстатин — пептид, образующийся при протеолитическом расщеплении N-концевой области PAR-1-рецептора и состоящий из 41 аминокислоты. В экспериментах *in vitro* показано, что антиангиогенные свойства данного пептида связаны с его способностью угнетать рост и миграцию эндотелиальных клеток, а также вызывать их апоптоз через активацию каспаз [54]. При этом известно, что большинство своих эффектов данный пептид осуществляет, находясь внутри клетки. Однако механизмы воздействия парстатина на эти процессы пока мало изучены [66]. Парстатин активирует NO-синтазу и АТФ-зависимые калиевые каналы эндотелиальных клеток, способствуя дилатации коронарных артерий, и обеспечивает кардиопротекцию при ишемии и реперфузии миокарда у крыс [49].

В последние годы активно изучается роль микрочастиц (микровезикул) различного происхождения в процессе ангиогенеза. Образующиеся при активации, некрозе и апоптозе целого ряда клеток (тромбоцитов, эритроцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток), в том числе и под воздействием тромбина, микрочастицы способствуют индукции ангиогенеза и постишемической ревазуляризации миокарда [10, 16]. Эти обстоятельства делают чрезвычайно интересным изучение роли микрочастиц в развитии осложнений после ЧКВ, поскольку их основные эффекты напрямую связаны с развитием тромбоцитарных и ангиогенных процессов, индуцированных интракоронарным вмешательством.

Повреждение эндотелия коронарных артерий в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция вновь образующегося эндотелия оказывают значительное влияние на развитие тромбоза и рестеноза внутри стента.

Дезэндотелизация в ходе ЧКВ приводит к раннему тромбозу стентов, если это происходит в течение первых 30 дней после вмешательства. Среди причин поздних тромбозов принято рассматривать задержку реэндотелизации внутренней поверхности стента, которую чаще всего связывают с использованием антипролиферативного (сиролимус, паклитаксель) покрытия.

Антипролиферативные препараты, выделяемые из материалов стентов, приводят не только к по-

давлению гиперплазии неоинтимы, но и к задержке эндотелизации на сроки, значительно превышающие период обязательного приема двойной антиагрегантной терапии. Результаты патоморфологических исследований свидетельствуют о том, что через 40 месяцев после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием реэндотелизация полностью не завершена, в то время как внутренняя поверхность голометаллических стентов полностью эндотелизируется через 6–7 месяцев после вмешательства [61, 62].

Несмотря на все усилия по созданию разнообразных модификаций стентов, направленных на вовлечение ПЭК в реэндотелизацию, остаются без ответа ряд вопросов, связанных с механизмами их привлечения и пролиферации [4]. Результаты экспериментальных исследований наглядно демонстрируют роль тромбина и PAR-1 в пролиферации и дифференцировке ПЭК. Так, в опытах с использованием культуры клеток костного мозга мышей было установлено, что под воздействием тромбина происходит 3–4-кратное увеличение VE-кадгеринпозитивных клеток, что свидетельствует об эндотелиальной дифференцировке. Под влиянием естественного антикоагулянта гирудина и ингибитора тромбина ефератрана, а также агониста рецепторов PAR-1 (SFLLR-NH2) происходит уменьшение VE-кадгеринпозитивных клеток. Исследователи [52] отмечают селективность действия тромбина в отношении пролиферации и дифференцировки именно ПЭК. Продemonстрировано также отсутствие у тромбина функции хемоаттрактанта и способности стимулировать миграцию ПЭК в ответ на известные хемоаттрактанты: моноцитарный хемотаксический протеин-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1) и фактор стромальных клеток (Stromal cell-Derived Factor-1, SDF-1) [52].

Роль изменений тонуса стентированных сосудов в развитии осложнений после ЧКВ остается до конца не ясной [41], хотя наличие эндотелиальной дисфункции является независимым фактором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Влияние тромбина на сосудистый тонус осуществляется посредством воздействия на эндотелий, приводящего к образованию оксид азота (NO[•]) и простагличина (PGI₂), вызывающих вазодилатацию, а также эндотелина-1 и тромбоксана A₂, приводящих к вазоконстрикции [65]. Прямое воздействие тромбина на ГМК клетки приводит только к вазоконстрикции [18].

Роль состояния эндотелия в формировании вазомоторной реакции на действие тромбина была продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. Так, на изолированных коронарных артериях собак с использованием агониста рецепторов тромбина — TRAP (Thrombin Receptor Agonist Peptide), удалось установить, что повреждение эндотелия препятствует TRAP-индуцированной релаксации артерии независимо от дозы используемого агониста [33].

Исследование по изучению изменений вазомоторной реакции стентированных артерий *in vivo* было проведено в 2006 г. Hofma S.H. et al. [28]. Показано, что введение ацетилхолина во время коронароанги-

ОБЗОРЫ

ографии приводит к парадоксальной реакции (вазо-констрикции) в стентированных сосудах в случае использования стентов с антипролиферативным покрытием. При использовании стентов без покрытия подобная реакция на ацетилхолин отсутствовала, но в обоих случаях сохранялась эндотелий-независимая реакция на нитраты. Причины подобного эффекта до настоящего времени остаются неясными. Известно лишь, что паклитаксель, в отличие от рапамицина, способен вызывать активацию NO-синтазы [64]. Вполне возможно, что в развитии данного феномена принимает участие и тромбин, продукция которого значительно увеличивается при проведении ангиопластики со стентированием [31].

Исследования последних лет позволяют рассматривать тромбин в качестве одного из основных участников различных физиологических и патологических процессов, в том числе и развивающихся после интракоронарного вмешательства. Многогранность его функций и баланс между регулирующими им процессами являются предметом особого внимания в силу чрезвычайной важности данного фермента и вероятности развития серьезных осложнений при бесконтрольном использовании препаратов, влияющих на его активность [3].

Используемые в клинической практике лабораторные тесты не дают представления об истинном состоянии свертывающей системы крови, особенно при воздействии антитромботических препаратов и препаратов, обладающих антиагрегантными эффектами (антагонисты кальция, иАПФ, некоторые статины, органические нитраты, психотропные препараты и многие другие). Рутинные тесты, как известно, не позволяют определить активность тромбина и получить интегральную оценку состояния гемостаза.

О самой тромбинемии обычно судят по образованию продуктов его активации (фрагмент F1+2, комплекс «тромбин-антитромбин»), что не всегда дает представление об интенсивности тромбогенеза.

Неизвестной на данный момент остается и потенциальная готовность крови к генерации тромбина в ургентной ситуации, что приводит к «слепому» вмешательству в систему гемостаза с развитием тром-

ботических или геморрагических осложнений, как в периперационном, так и в отдаленном периодах.

Увеличение в последние годы количества анти-тромботических препаратов стимулирует поиск лабораторных методов, обеспечивающих мониторинг эффектов данных препаратов. Большие надежды возлагают на тест генерации тромбина, позволяющий оценить состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза, вклад тромбоцитов, микрочастиц, системы протеина С в генерацию тромбина, а также действие анти-тромботических препаратов с различными механизмами действия.

Практически все используемые в настоящее время анти-тромботические препараты так или иначе влияют на образование тромбина. Большинство препаратов блокирует PAR-независимые механизмы его действия. Однако патогенетически наиболее обоснованным является использование препаратов, блокирующих лишь некоторые пути действия тромбина, реализуемые через PAR-1-рецепторы (ворапаксар, атопаксар), т. е. PAR-зависимые механизмы.

Результаты исследования TRACER свидетельствуют о том, что добавление ворапаксара к стандартной терапии больных с ОКС без подъема сегмента ST способствует снижению риска развития инфарктов миокарда, преимущественно спонтанных (1 типа) и инфарктов миокарда, развившихся после экстренного ЧКВ (4а типа) [37]. Исследование TRA 2°P-TIMI 50, в котором ворапаксар назначался дополнительно к антиагрегантной терапии пациентам, имеющим в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт или атеросклероз периферических сосудов, продемонстрировало снижение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельных [7]. Кроме того, наличие этого препарата в терапии привело к снижению тромбозов стентов у пациентов, перенесших реваскуляризацию до рандомизации. Однако увеличение риска развития умеренных и тяжелых кровотечений по шкале GUSTO в обоих исследованиях, а также тот факт, что дефицит рецепторов тромбина (PAR-1) приводит к уменьшению прочности сосудистой стенки [11, 20], требует дальнейшего изучения безопасности данных препаратов и определения четких показаний к их назначению.

Литература

1. Бокерия Л. А., Алекия Б. Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2013 г. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2014. 179 с.
2. Струкова С. М. Современные представления о механизмах свертывания крови // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2002. № 2. С. 21–26.
3. Струкова С. М. Тромбин — регулятор процессов воспаления и репарации тканей // Биохимия. 2001. Т. 66. № 1. С. 14–27.
4. Andukuri A., Sohn Y. D., Anakwenze C. P. et al. Enhanced Human Endothelial Progenitor Cell Adhesion and Differentiation by a Bioinspired Multifunctional Nanomatrix // Tissue Eng Part C Methods. 2013. Vol. 19. № 5. P. 375–385.
5. Baglin T. The measurement and application of thrombin generation // BR. J. Haematol. 2005. Vol. 130. № 5. P. 653–661.
6. BelAiba RS., Djordjevic T., Bonello S. et al. Redox-sensitive regulation of the HIF pathway under non-hypoxic conditions in pulmonary artery smooth muscle cells // Biol Chem. 2004. Vol. 385. № 3–4. P. 249–257.
7. Bonaca MP., Scirica BM., Braunwald E. et al. Coronary Stent Thrombosis With Vorapaxar Versus Placebo: Results From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. № 22. P. 2309–2317.
8. Borisssoff J. I., Spronk H. M., Heeneman S., ten Cate

- H. Is thrombin a key player in the "coagulation-atherogenesis" maze? // *Cardiovasc Res*. 2009. Vol. 82. № 3. P. 392–403. doi: 10.1093/cvr/cvp066.
9. Bouwens E. A. M., Stavenhouter F., Mosnier L. O. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway // *J. Thromb Haemost*. 2013. Vol. 11. Suppl. 1. P. 242–253. doi: 10.1111/jth.12247.
10. Brill A., Dashevsky O., Rivo J., Gozal Y., Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization // *Cardiovasc Res*. 2005. Vol. 67. № 1. P. 30–38.
11. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors // *Nature*. 2000. Vol. 407. № 6801. P. 258–264.
12. Daubie V., Pochet R., Houard S., Philippart P. Tissue factor: a mini-review // *J. Tissue Eng. Regen Med*. 2007. Vol. 1. № 3. P. 161–169.
13. Diebold I., Petry A., Djordjevic T. et al. Reciprocal regulation of Rac1 and PAK-1 by HIF-1alpha: a positive-feedback loop promoting pulmonary vascular remodeling // *Antioxid Redox Signal*. 2010. Vol. 13. № 4. P. 399–412. doi: 10.1089/ars.2009.3013.
14. Dupuy E., Habib A., Lebreton M. et al. Thrombin induces angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in human endothelial cells: possible relevance to HIF-1 alpha // *J. Thromb Haemost*. 2003. Vol. 1. № 5. P. 1096–1102.
15. Fernandez-Patron C., Zhang Y., Radomski M. W. et al. Rapid release of matrix metalloproteinase (MMP)-2 by thrombin in the rat aorta: modulation by protein tyrosine kinase/phosphatase // *Thromb. Haemost*. 1999. Vol. 82. № 4. P. 1353–1357.
16. Freyssinet J. M. Cellular microparticles: what are they bad or good for? // *J. Thromb Haemost*. 2003. Vol. 1. № 7. P. 1655–1662.
17. Friesel R., Maciag T. Fibroblast growth factor prototype release and fibroblast growth factor receptor signaling // *Thromb Haemost*. 1999. Vol. 82. № 2. P. 748–754.
18. Godin D., Rioux F., Marceau F., Drapeau G. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta // *Br. J. Pharmacol*. 1995. Vol. 115. № 6. P. 903–908.
19. Good DJ., Polverini PJ., Rastinejad F. et al. A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1990. Vol. 87. № 17. P. 6624–6628.
20. Griffin C. T., Srinivasan Y., Zheng Y. W. et al. A role for thrombin receptor signaling in endothelial cells during embryonic development // *Science*. 2001. Vol. 293. № 5535. P. 1666–1670.
21. Guo P., Hu B., Gu W. et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment // *Am. J. Pathol*. 2003. Vol. 162. № 4. P. 1083–1093.
22. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013. Vol. 14. № 3. P. 276–284. doi: 10.1093/ehjci/ies183.
23. Hamilton J. R., Cocks T. M. Heterogeneous mechanisms of endothelium-dependent relaxation for thrombin and peptide activators of protease-activated receptor-1 in porcine isolated coronary artery // *Br. J. Pharmacol*. 2000. Vol. 130. № 1. P. 181–188.
24. Hanson S. R., Griffin J. H., Harker L. A. et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates // *J. Clin. Invest*. 1993. Vol. 92. № 4. P. 2003–2012.
25. Henker H. C., Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential // *Thromb. Haemost*. 1995. Vol. 74. № 5. P. 134–138.
26. Hibbert B., Olsen S., O'Brien E. Involvement of progenitor cells in vascular repair // *Trends Cardiovasc. Med*. 2003. Vol. 13. № 8. P. 322–326.
27. Hirano K. The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology // *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2007. Vol. 27. № 1. P. 27–36.
28. Hofma S. H., van der Giessen W. J., van Dalen B. M. et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation // *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27. № 2. P. 166–170.
29. Htay T., Liu M. W. Drug-eluting stent: a review and update // *Vasc Health Risk Manag*. 2005. Vol. 1. № 4. P. 263–276.
30. Inoue K., Abe K., Ando K. et al. Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting; Is its efficacy permanent? // *Cardiovasc. Pathol*. 2004. Vol. 13. № 2. P. 109–115.
31. Kamphuisen P. W. Thrombogenicity in patients with percutaneous coronary artery intervention and dual antiplatelet treatment // *Eur. Heart J*. 2008. Vol. 29. № 14. P. 1699–1700.
32. Kitabata H., Akasaka T. Visualization of Plaque Neovascularization by OCT Additional information is available at the end of the chapter [http://dx. doi. org/10. 5772/53051](http://dx.doi.org/10.5772/53051) book edited by Masanori Kawasaki, ISBN 978-953-51-1032-3, Published: March 6, 2013 under CC BY 3. 0 license.
33. Ku D. D., Zaleski J. K. Receptor mechanism of thrombin-induced endothelium-dependent and endothelium-independent coronary vascular effects in dogs // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1993. Vol. 22. № 4. P. 609–616.
34. Lane D. A., Philippou H., Huntington J. A. Directing thrombin // *Blood*. Vol. 106. № 8. P. 2605–2612.
35. Lee T. H., Rhim T., Kim S. S. Prothrombin kringle-2 domain has a growth inhibitory activity against basic fibroblast growth factor-stimulated capillary endothelial cells // *J. Biol. Chem*. 1998. Vol. 273. № 44. P. 28805–28812.
36. Lemos P. A., Saia F., Ligthart J. M. et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases // *Circulation*. 2003. Vol. 108. № 3. P. 257–260.
37. Leonardi S., Tricoci P., White HD. et al. Effect of vorapaxar on myocardial infarction in the thrombin receptor antagonist for clinical event reduction in acute coronary syndrome (TRA-CER) trial // *Eur. Heart J*. 2013. Vol. 34. № 23. P. 1723–1731.
38. Ma L., Perini R., McKnight W. et al. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. № 1. P. 216–220.
39. Möhle R., Green D., Moore M. A. et al. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. № 2. P. 663–668.
40. O'Reilly M. S. Antiangiogenic antithrombin // *Sem Thromb Hemost*. 2007. Vol. 33. № 7. P. 660–666.
41. Pendyala L. K., Yin X., Li J. et al. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction // *JACC Cardiovasc. Interv*. 2009. Vol. 2. № 12. P. 1169–1177.
42. Pizurki L., Zhou Z., Glynn K. et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and

ОБЗОРЫ

IL-8 production // *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 139. № 2. P. 329–336.

43. Popovic M., Laumonier Y., Burysek L. et al. Thrombin-induced expression of endothelial CX3CL1 potentiates monocyte CCL2 production and transendothelial migration // *J. Leukoc Biol.* 2008. Vol. 84. № 1. P. 215–223. doi: 10.1189/jlb.0907652.

44. Roy P., Torguson R., Okabe T. et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007. Vol. 70. № 2. P. 167–172.

45. Schulz B., Pruessmeyer J., Maretzky T. et al. ADAM10 regulates endothelial permeability and T-Cell transmigration by proteolysis of vascular endothelial cadherin // *Circ Res.* 2008. Vol. 102. № 10. P. 1192–1201. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.169805.

46. Schwartz R. S., Henry T. D. Pathophysiology of coronary artery stenosis // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003. Vol. 3. Suppl 5. S4–9.

47. Schwartz R. S., Huber K. C., Murphy J. G. et al. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 19. № 2. P. 267–274.

48. Siller-Matula J. M., Bayer G., Bergmeister H. et al. An experimental model to study isolated effects of thrombin in vivo // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126. № 5. P. 454–461. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.018.

49. Strande J. L., Widlansky M. E., Tsopanoglou N. E. et al. Parstatin: a cryptic peptide involved in cardioprotection after ischaemia and reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 83. № 2. P. 325–334.

50. Suzuki K., Hayashi T. Protein C and its inhibitor in malignancy // *Semin Thromb Haemost.* 2007. Vol. 33. № 7. P. 667–672.

51. Svedman C., Ekqvist S., Möller H. et al. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries // *Contact Dermatitis.* 2009. Vol. 60. № 3. P. 158–164. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01502.x.

52. Tarzami S. T., Wang G., Li W. et al. Thrombin and PAR-1 stimulate differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *J. Thromb Haemost.* 2006. Vol. 4. № 3. P. 656–663.

53. Tollefsen D. M. Does Heparin Cofactor II Modulate Atherosclerosis and Restenosis? // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 22. P. 2682–2684.

54. Tsopanoglou N. E., Maragoudakis M. E. Thrombin's central role in angiogenesis and pathophysiological processes // *Eur. Cytokine Netw.* 2009. Vol. 20. № 4. P. 171–179.

55. Tsopanoglou N. E., Andriopoulou P., Maragoudakis M. E. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis:

involvement of $\alpha v \beta 3$ integrin // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002. Vol. 283. № 5. P. 1501–1510.

56. Tsopanoglou N. E., Maragoudakis M. E. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis. Potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by up-regulation of its receptors // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. № 34. P. 23969–23976.

57. Urban P., Gershlick A. H., Guagliumi G. et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 11. P. 1434–1441.

58. van der Hoeven B. L., Schalij M. J., van der Wall E. E. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease; lessons from an observational study // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005. Vol. 149. № 51. P. 2837–2840.

59. van de Wouwer M., Collen D., Conway E. M. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 8. P. 1374–1383.

60. Verheul H. M. W., Hoekman K., Luyckx-de Bakker S. et al. Platelet: transporter of vascular endothelial growth factor // *Clin Cancer.* 1997. Vol. 3. № 12. P. 2187–2190.

61. Virmani R., Liistro F., Stankovic G. et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate eluting polymer stent system in humans // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 21. P. 2649–2651.

62. Virmani R., Guagliumi G., Farb A. et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus eluting stent: should we be cautious? // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 6. P. 701–705. doi: 10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4.

63. Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H. et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation // *Thromb Haemost.* 1998. Vol. 80. № 7. P. 171–173.

64. Wessely R. L., Blach B., Belaiba R. S. et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery // *Thromb Haemost.* 2007. Vol. 97. № 6. P. 1003–1012.

65. Yang Z., Arnet U., Bauer E. et al. Thrombin-induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction. Role of prostacyclin, nitric oxide, and thromboxane A₂ // *Circulation.* 1994. Vol. 89. № 5. P. 2266–2272.

66. Zania P., Gourni D., Aplin A. C. et al. Parstatin, the cleaved peptide on proteinase-activated receptor 1 activation, is a potent inhibitor of angiogenesis // *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2009. Vol. 328. № 2. P. 378–389. doi: 10.1124/jpet.108.145664.

UDK 616.132.2–089:612.115.12

**Berezovskaya G. A.^{1, 2}, Karpenko M. A.²,
Petrishchev N. N.^{1, 2}, Yakovlev A. N.²**

The role of thrombin in the development of complications after intracoronary stenting

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg
197022, Lev Tolstoy str. 6–8, St. Petersburg, Russia

² Federal North-West Medical Research Centre
197341, Akkuratova str. 2, St. Petersburg, Russia
e-mail: berezovgel@mail.ru

Abstract

The purpose of this review is to increase the awareness of the experts about the multifaceted role of thrombin in the development of complications after percutaneous coronary intervention: restenosis and stent thrombosis.

Here we present the analysis of clinical data obtained from 1990 to 2014, dealing with the study of basic mechanisms of thrombin action after angioplasty and coronary stenting, as well as the characteristics of the laboratory evaluation of thrombin generation and new antithrombotic drugs that block its activity.

The article presents not only the original data, but also the personal view of the authors on the problem. The above information can be used in the learning process, as well as for the formation of new research directions and practical recommendations for physicians.

Keywords: thrombin, percutaneous coronary intervention, restenosis, stent thrombosis, hemostasis, neoangiogenesis, test generation thrombin, antithrombotic drugs.

References

1. Bokerija L.A., Alekjan B.G. Rentgenjendovaskuljarnaja diagnostika i lechenie zabolevanij serdca i sudov v Rossijskoj Federacii [X-ray vascular diagnostics and treatment of heart and vessels diseases in the Russian Federation]. Moscow. 2013. Scientific center of cardiovascular surgery A.N. Bakuleva. Russian Academy of Medical Science. 2014.- 179 p. [In Russian].
2. Strukova S.M. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah svertyvanija krovi [Modern ideas of fibrillation mechanisms] // Tromby, krvotochivost' i bolezni sudov [Blood clots, bleeding and diseases of vessels]. 2002. N 2. P. 21-26. [In Russian].
3. Strukova S.M. Trombin – reguljator processov vospalenija i reparacii tkanej [Thrombin – regulator of inflammation and reparation processes in tissues] // Biohimija [Biochemistry]. 2001. V. 66. N 1. P. 14 – 27. [In Russian].
4. Andukuri A., Sohn Y.D., Anakwenze C.P. et al. Enhanced Human Endothelial Progenitor Cell Adhesion and Differentiation by a Bioinspired Multifunctional Nanomatrix // Tissue Eng Part C Methods. 2013. V. 19. N 5. P. 375-85.
5. Baglin T. The measurement and application of thrombin generation // BR. J. Haematol. 2005. V. 130. N 5. P. 653-661.
6. Bel Aiba R.S., Djordjevic T., Bonello S. et al. Redox-sensitive regulation of the HIF pathway under non-hypoxic conditions in pulmonary artery smooth muscle cells // Biol Chem. 2004. V. 385. N. 3-4. P. 249-57.
7. Bonaca M.P., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Coronary Stent Thrombosis With Vorapaxar Versus Placebo: Results From the TRA 2P-TIMI 50 Trial // J Am Coll Cardiol. 2014. V. 64. N 22. P. 2309-17.
8. Borisoff J.I., Spronk H.M., Heeneman S., ten Cate H. Is thrombin a key player in the “coagulation-atherogenesis” maze? // Cardiovasc Res. 2009. V. 82. N3. P. 392–403. doi: 10.1093/cvr/cvp066.
9. Bouwens E.A.M., Stavenuiter F., Mosnier L.O. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway // J Thromb Haemost. J Thromb Haemost. 2013. Vol. 11. Suppl. 1. P. 242-253. doi: 10.1111/jth.12247.
10. Brill A., Dashevsky O., Rivo J., Gozal Y., Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization // Cardiovasc Res. 2005. V. 67. N 1. P. 30-38.
11. Coughlin S.R. Thrombin signalling and protease-activated receptors // Nature. 2000. V. 407. N. 6801. P. 258–264.
12. Daubie V., Pochet R., Houard S., Philippart P. Tissue factor: a mini-review // J Tissue Eng Regen Med. 2007. V. 1. N. 3. P. 161-169.
13. Diebold I., Petry A., Djordjevic T. et al. Reciprocal regulation of Rac1 and PAK-1 by HIF-1alpha: a positive-feedback loop promoting pulmonary vascular remodeling // Antioxid Redox Signal. 2010. V. 13. N. 4. P. 399–412. doi: 10.1089/ars.2009.3013.
14. Dupuy E., Habib A., Lebreton M. et al. Thrombin induces angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in human endothelial cells: possible relevance to HIF-1 alpha // J Thromb Haemost. 2003. V. 1. N. 5. P. 1096-1102.
15. Fernandez-Patron C., Zhang Y., Radomski M.W. et al. Rapid release of matrix metalloproteinase (MMP)-2 by thrombin in the rat aorta: modulation by protein tyrosine kinase/phosphatase // Thromb Haemost. 1999. V. 82. N. 4. P. 1353-1357.
16. Freyssinet J.M. Cellular microparticles: what are they bad or good for? // J Thromb Haemost. 2003. V. 1. N. 7. P. 1655-1662.
17. Friesel R., Maciag T. Fibroblast growth factor prototype release and fibroblast growth factor receptor signaling // Thromb Haemost. 1999. V. 82. N. 2. P. 748-754.
18. Godin D., Rioux F., Marceau F., Drapeau G. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta // Br J Pharmacol. 1995. V. 115. N. 6. P. 903-908.
19. Good D.J., Polverini P.J., Rastinejad F. et al. A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin // Proc Natl Acad Sci U S A. 1990. V. 87. N. 17. P. 6624-6628.
20. Griffin CT., Srinivasan Y., Zheng YW. et al. A role for thrombin receptor signaling in endothelial cells during embryonic development // Science. 2001. V. 293. N. 5535. P.1666–1670.
21. Guo P., Hu B., Gu W. et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment // Am J Pathol. 2003. V. 162. N.4. P. 1083-1093.
22. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013. V. 14. N.3. P. 276–284. doi: 10.1093/ehjci/jes183.
23. Hamilton J.R., Cocks T.M. Heterogeneous mechanisms of endothelium-dependent relaxation for thrombin and peptide activators of protease-activated receptor-1 in porcine isolated coronary artery // Br J Pharmacol. 2000. V.130. N. 1. P. 181-188.
24. Hanson S.R., Griffin J.H., Harker L.A. et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates // J Clin Invest. 1993. V. 92. N. 4. P. 2003–2012.
25. Henker H.C., Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential

ОБЗОРЫ

// *Thromb. Haemost.* 1995. V. 74. N. 5. P. 134-138.

26. Hibbert B., Olsen S., O'Brien E. Involvement of progenitor cells in vascular repair // *Trends Cardiovasc Med.* 2003. V. 13. N. 8. P. 322-326.

27. Hirano K. The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. V. 27. N. 1. P. 27-36.

28. Hofma S.H., van der Giessen W.J., van Dalen BM. et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation // *Eur Heart J.* 2006. V. 27. N.2. P. 166-170.

29. Htay T., Liu MW. Drug-eluting stent: a review and update // *Vasc Health Risk Manag.* 2005. V. 1. N. 4. P. 263-276.

30. Inoue K., Abe K., Ando K. et al. Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting; Is its efficacy permanent? // *Cardiovasc Pathol.* 2004. V. 13. N. 2. P. 109-115.

31. Kamphuisen P.W. Thrombogenicity in patients with percutaneous coronary artery intervention and dual antiplatelet treatment // *Eur Heart J.* 2008. V. 29. N. 14. P.1699-1700.

32. Kitabata H., Akasaka T. Visualization of Plaque Neovascularization by OCT Additional information is available at the end of the chapter <http://dx.doi.org/10.5772/53051> book edited by Masanori Kawasaki, ISBN 978-953-51-1032-3, Published: March 6, 2013 under CC BY 3.0 license.

33. Ku D.D., Zaleski J.K. Receptor mechanism of thrombin-induced endothelium-dependent and endothelium-independent coronary vascular effects in dogs // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993. V. 22. N. 4. P. 609-616.

34. Lane D.A., Philippou H., Huntington J.A. Directing thrombin // *Blood.* V.106. N. 8. P.2605-2612.

35. Lee T.H., Rhim T., Kim S.S. Prothrombin kringle-2 domain has a growth inhibitory activity against basic fibroblast growth factor-stimulated capillary endothelial cells // *J Biol Chem.* 1998. V. 273. N. 44. P.28805-28812.

36. Lemos P.A., Saia F., Ligthart J.M. et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases // *Circulation.* 2003. V.108. N. 3. P.257-260.

37. Leonardi S., Tricoci P., White H.D. et al. Effect of vorapaxar on myocardial infarction in the thrombin receptor antagonist for clinical event reduction in acute coronary syndrome (TRA•CER) trial. // *Eur Heart J.* 2013. V. 34. N. 23. P.1723-1731.

38. Ma L., Perini R., McKnight W. et al. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. V. 102. N. 1. P.216-220.

39. Möhle R., Green D., Moore M.A. et al. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997. V. 94. N. 2. P. 663-668.

40. O'Reilly MS. Antiangiogenic antithrombin // *Sem Thromb Hemost.* 2007. V. 33. N. 7. P. 660-666.

41. Pendyala L.K., Yin X., Li J. et al. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction // *JACC Cardiovasc Interv.* 2009. V. 2. N. 12. P. 1169-1177.

42. Pizurki L., Zhou Z., Glynn K. et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production // *Br J Pharmacol.* 2003. V. 139. N. 2. P. 329-336.

43. Popovic M., Laumonier Y., Burysek L. et al. Thrombin-induced expression of endothelial CX3CL1 potentiates monocyte CCL2 production and transendothelial

migration // *J Leukoc Biol.* 2008. V. 84. N. 1. P. 215-223. doi: 10.1189/jlb.0907652.

44. Roy P., Torguson R., Okabe T. et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007. V.70. N. 2. P. 167- 172.

45. Schulz B., Pruessmeyer J., Maretzky T. et al. ADAM10 regulates endothelial permeability and T-Cell transmigration by proteolysis of vascular endothelial cadherin // *Circ Res.* 2008. V. 102. N. 10. P. 1192-1201. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.169805.

46. Schwartz R.S., Henry T.D. Pathophysiology of coronary artery restenosis // *Rev Cardiovasc Med.* 2003. V. 3. Suppl 5. S4-9.

47. Schwartz R.S., Huber K.C., Murphy J.G. et al. Restenosis and proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model // *J Am Coll Cardiol.* 1992. V. 19. N. 2. P. 267-274.

48. Siller-Matula J.M., Bayer G., Bergmeister H. et al. An experimental model to study isolated effects of thrombin in vivo // *Thromb Res.* 2010. V. 126. N. 5. P. 454-461. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.018.

49. Strande J.L., Widlansky M.E., Tsopanoglou N.E. et al. Parstatin: a cryptic peptide involved in cardioprotection after ischaemia and reperfusion injury // *Cardiovasc Res.* 2009. V. 83. N. 2. P. 325-334.

50. Suzuki K., Hayashi T. Protein C and its inhibitor in malignancy // *Semin Thromb Haemost.* 2007. V. 33. N. 7. P. 667-672.

51. Svedman C., Ekqvist S., Möller H. et al. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries // *Contact Dermatitis.* 2009. V. 60. N.3. P. 158-164. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01502.x.

52. Tarzami S.T., Wang G., Li W. et al. Thrombin and PAR-1 stimulate differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *J Thromb Haemost.* 2006. V.4. N. 3. P. 656-663.

53. Tollefsen D.M. Does Heparin Cofactor II Modulate Atherosclerosis and Restenosis? // *Circulation.* 2004. V. 109. N. 22. P. 2682-2684.

54. Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E. Thrombin's central role in angiogenesis and pathophysiological processes // *Eur Cytokine Netw.* 2009. V. 20. N. 4. P.171-179.

55. Tsopanoglou N.E., Andriopoulou P., Maragoudakis M.E. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis: involvement of $\alpha v \beta 3$ integrin // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002. V. 283. N. 5. P. 1501-1510.

56. Tsopanoglou N.E., Maragoudakis M.E. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis. Potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by up-regulation of its receptors // *J Biol Chem.* 1999. Vol. 274. N. 34. P. 23969-23976.

57. Urban P., Gershlick A.H., Guagliumi G. et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry // *Circulation.* 2006. V. 113. N.11. P.1434-1441.

58. van der Hoeven BL., Schalij MJ., van der Wall EE. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease; lessons from an observational study // *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005. V. 149. N. 51. P. 2837-2840.

59. van de Wouwer M., Collen D., Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004. V. 24. N. 8. P. 1374-83.

60. Verheul H.M.W., Hoekman K., Luyckx-de Bakker S. et al. Platelet: transporter of vascular endothelial growth factor // *Clin Cancer.* 1997. V. 3. N.12. P. 2187-2190.

61. Virmani R., Liistro F., Stankovic G. et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivateeluting polymer stent system in humans // *Circulation*. 2002. V. 106. N.21. P. 2649-2651.
62. Virmani R., Guagliumi G., Farb A. et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimuseluting stent: should we be cautious?// *Circulation*. 2004. V. 109. N. 6. P. 701-705. doi: 10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4.
63. Wartiovaara U., Salven P., Mikkola H. et al. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation // *Thromb Haemost*. 1998. V. 80. N. 7. P. 171–173.
64. Wessely R I., Blaich B., Belaiba R S. et al. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery // *Thromb Haemost*. 2007. V. 97. N. 6. P. 1003-1012.
65. Yang Z., Arnet U., Bauer E. et al. Thrombin-induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction. Role of prostacyclin, nitric oxide, and thromboxane A2 // *Circulation*. 1994. V. 89. N. 5. P. 2266-2272.
66. Zania P., Gourni D., Aplin A C. et al. Parstatin, the cleaved peptide on proteinase-activated receptor 1 activation, is a potent inhibitor of angiogenesis // *J Pharmacol Exp Ther*. 2009. V. 328. N.2. P.378–389. doi: 10.1124/jpet.108.145664.