



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-151-161

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ MORPHOFUNCTIONALНОЙ СИСТЕМЫ «КОНДУИТ – АРТЕРИЯ» ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ СО СТЕНТОМ/БАЛЛОНОМ

А.В. Фролов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- В аналитическом обзоре предлагается обратиться к предложенной ранее концепции морфофункциональной системы «конduit – артерия», используемой при «открытых» кардиохирургических вмешательствах.
- На основе указанной концепции приводится ее аналог в виде моделирования морфофункциональной системы «стент/баллон – артерия» для эндоваскулярного лечения коронарного атеросклероза.

Резюме

В обзорной статье приводится потенциальное моделирование взаимодействия стента/баллона с коронарной артерией по аналогии и на основе ранее предложенной концепции морфофункциональной системы «конduit – артерия», которая обосновывает преимущества и недостатки различных вариантов коронарного шунтирования и имеет важное прикладное значение при выборе трансплантата. Указанное взаимодействие при проведении эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца играет важную роль в разработке нового поколения устройств, а также в управлении различными факторами, участвующими в профилактике дисфункции стента и прогрессирования коронарного атеросклероза.

Ключевые слова

Морфофункциональная система • Стенты • Моделирование • Реваскуляризация миокарда • Атеросклероз

Поступила в редакцию: 27.06.2024; поступила после доработки: 14.07.2024; принята к печати: 21.08.2024

PERSPECTIVE OF THE MORPHOFUNCTIONAL CONDUIT-ARTERY SYSTEM CONCEPT APPLICATION TO INTERACTION BETWEEN CORONARY ARTERY AND STENT/BALLON

A.V. Frolov

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Blvd named after Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- The analytical review proposes to refer to the previously proposed concept of the morphofunctional conduit-artery system used in open cardiac surgery.
- Based on this concept, an analogy is given for the modeling of a morphofunctional stent/balloon-artery system for endovascular treatment of coronary atherosclerosis.

Abstract

The review article describes potential modeling of the interaction of a stent/balloon with a coronary artery by analogy and on the basis of the previously proposed concept of the morphofunctional conduit-artery system, which substantiates the advantages and disadvantages of various options for coronary bypass grafting and has important applied significance when choosing a graft. This interaction during endovascular treatment of coronary artery disease is of great importance

Для корреспонденции: Алексей Витальевич Фролов, kjerne@yandex.ru; адрес: бульвар академика им. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Aleksey V. Frolov, kjerne@yandex.ru; address: 6, Blvd named after Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002

for the development of a new generation of devices, as well as for the management of various factors involved in the prevention of stent dysfunction and progression of coronary atherosclerosis.

Keywords

Morphofunctional system • Stents • Modeling • Myocardial revascularization • Atherosclerosis

Received: 27.06.2024; received in revised form: 14.07.2024; accepted: 21.08.2024

Список сокращений

ВГА – внутренняя грудная артерия

КА – коронарные артерии

МФС – морфофункциональная система

ОКС – острый коронарный синдром

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Как известно, морфофункциональная система (МФС) «конduit – артерия» была концептуально предложена для прямой реваскуляризации миокарда в виде коронарного шунтирования с целью объяснения обоюдного взаимодействия аутогенных кондукта-донора и артерии-реципиента при их различных вариантах соединения. В настоящее время известно, что такая система представляет собой сформированную хирургическим путем целостную совокупность взаимосвязанных и взаимозависимых биологических структурных и функциональных элементов в ходе шунтирующей процедуры, которая реагирует на имеющийся атеросклероз коронарных артерий (КА) и способствует нормализации ишемизированной зоны миокарда [1]. Исходя из морфологического понимания, МФС «конduit – артерия» представлена двумя видами соединений в виде артерио-артериального и венозно-артериального континуумов, на сравнении которых строится характеристика применения аутовенозных и аутоартериальных кондуктов в качестве шунтов и дается обоснование преимуществ и недостатков каждого из них. Вместе с тем фундаментальный научно-методологический принцип аналогии или соответствия показывает, что закономерности и архитектура МФС «конduit – артерия» могут быть экстраполированы на другой вариант реваскуляризации миокарда в виде чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), в том числе со стентированием, причем как на молекулярно-клеточном, так и анатомо-гистологическом уровнях. Учитывая, что в настоящее время ЧКВ является одной из наиболее частых процедур на КА, а успехи его выполнения при лечении ишемической болезни сердца зависят в том числе от долгосрочности функционирования самих стентов, такая проблема имеет высокую степень значимости как для практической, так и фундаментальной медицины [2].

Результаты стентирования коронарных артерий

С целью локального воздействия на атеросклеротический субстрат, суживающий просвет КА,

в рамках ЧКВ со стентированием к настоящему времени было предложено три основных типа устройств: голометаллические стенты (BMS, bare-metal stent), стенты с лекарственным покрытием (DES, drug-eluting stent), биорезорбируемые стенты или скаффолды (BVS, bioresorbable vascular scaffold). На сегодняшний день чаще всего имплантируют стенты типа DES, поскольку их доказанная эффективность, связанная с фармакологическим агентом, покрывающим само устройство и существенно замедляющим процесс рестеноза по сравнению с другими, значительно выше, что дало повод больше не рассматривать BMS в качестве «золотого стандарта», не включая их в актуальные клинические рекомендации, а процедуры с BVS считать еще менее оптимальными в силу недостаточной проработки биотехнологических и других аспектов [3–5].

Важно отметить, что эффективность ЧКВ, как и в случае с коронарным шунтированием, может быть выражена в компетентности коронарного стента или свободе его от рестеноза и тромбоза, то есть ангиографически, а также в частоте появления в различные сроки больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий, или MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events), характеризующих клиническую сторону вопроса. Оба эти показателя, безусловно, сопряжены, так как сохранность имплантируемого устройства может гарантировать проходимость КА в конкретном пораженном участке сосудистого бассейна, что предполагает и отсутствие клинических проявлений, топически связанных с частью миокарда. Однако такая корреляция не всегда очевидна, кроме того, недостаточно изучена, при этом часть рестенозов в стентах протекает бессимптомно, особенно при незначительной степени сужения, а те, что проявляются клинически, могут манифестировать в виде острого коронарного синдрома (ОКС) вследствие тромбоза в этой зоне, а также критической потери площади просвета сосуда по причине гиперплазии интимы [6, 7]. По некоторым данным, только 25% пациентов с рестенозом стентов имеют при-

знаки нестабильной стенокардии, реже инфаркта миокарда, а, согласно регистру NCDR (National Cardiovascular Data Registry), включившего свыше 600 000 больных, почти 90% всех атеросклеротических поражений *de novo* после ЧКВ ассоциированы с признаками MACCE уже в ближайшие 3 года [8].

Многочисленные исследования демонстрируют высокую доказанную эффективность ЧКВ со стентированием у пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, которое остается стандартом первичного лечения инфаркт-связанной артерии, включая стволное поражение, особенно устройствами типа DES [9–11]. В основе механизма высокой эффективности ЧКВ в этих случаях лежит скорейшее механическое устранение препятствия кровотоку с последующей реперфузией ишемизированного миокарда и уменьшением зоны некроза, которые иногда сопровождаются реперфузионным синдромом [12]. С другой стороны, сравнительное изучение такого инвазивного подхода с оптимальной медикаментозной терапией у больных, имеющих хроническую и стабильную форму ишемической болезни сердца, не показывает явного преимущества, особенно в отдаленном периоде наблюдения. Так, в крупном метаанализе I. Butyć и коллег изучены MACCE в 15 рандомизированных контролируемых исследованиях, включая известные VA-study, TIME, MASS-II, IMCJ, COURAGE, BARI-2D, FAME-2, ORBITA, ISCHEMIA и др. Авторы пришли к выводу, что ЧКВ не улучшает клинические результаты, в том числе не снижает смертность в отдаленные сроки, даже если в ранний период наблюдения стентирование демонстрировало определенное преимущество [13]. В известном метаанализе M. Madhavam и соавт., посвященном сравнительной оценке частоты и предикторов MACCE при использовании стентов типа BMS и DES 1-го и 2-го поколений (DES-1 и DES-2), показано, что через год после ЧКВ различные сердечно-сосудистые события появлялись ожидаемо и достоверно чаще в группе BMS, чем в DES-1 и DES-2 соответственно (17,9 против 8,2 и 5,1% соответственно). Вместе с тем в более поздние сроки количество случаев MACCE было закономерно схоже в группах [14]. В отношении ангиографических результатов ЧКВ со стентированием в работе S. Cassese и соавт. также убедительно показано, что свобода от наступления рестенозом стента спустя 6–8 мес. значимо и последовательно увеличивается в зависимости от более нового поколения используемых устройств: для BMS она составляет около 70%, в то время как для DES-1 – 85%, а для DES-2 – 88% [15]. В еще одном метаанализе (Y. Wan и коллеги) продемонстрировано, что в течение года после ЧКВ прирост диаметра стеноза в стентах типа BVS был достоверно выше, чем в DES, составив 5,23% [16].

Общее представление о дисфункции коронарных стентов

Продолжая проводить параллели с дисфункцией коронарных шунтов, следует отметить дисфункцию коронарных стентов, в основе которой, как известно, может лежать либо его рестеноз, либо тромбоз. Оба этих состояния важно дифференцировать, так как и факторы, их вызывающие, и последующая тактика лечения в виде фармакологического пособия и механического устранения сосудистой обструкции могут быть принципиально разными, несмотря на то что пристеночный тромбоз способен вызывать в последующем стенотическое изменение, а сам стеноз, в результате развития неоатеросклероза привести к тромбозу. Под рестенозом стента принято понимать уменьшение диаметра КА $> 50\%$, в то время как тромбоз стента – это острая или подострая окклюзия, которая, как правило, клинически связана с эпизодами ОКС или инфаркта миокарда [17]. Несмотря на различия в механизмах развития указанных состояний, они имеют схожие периоды возникновения и эволюции и в этом контексте могут быть объединены под общим названием «дисфункция стента». Так, в постимплантационном периоде возможно выделить три последовательных подпериода, в каждый из которых потенциально может развиваться один из двух вариантов дисфункции стента на фоне имеющихся факторов риска: ранний – до 30 дней, средний – от месяца до года, поздний – более года.

В чем же заключается механизм дисфункции стента? В случае рестеноза все начинается с механического воздействия и денудации или потери внутреннего поверхностного сосудистого слоя, прежде всего эндотелия, который после этого уже не может выполнять свои физиологические функции ввиду массивного повреждения и малого количества сохранившихся клеток вслед за имплантацией коронарного стента. Далее это приводит к взаимодействию самого устройства и компонентов меди, а именно гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса, а также к контакту с циркулирующими компонентами крови. В условиях значительного дефицита оксида азота (NO) и простагличина (PGI₂), являющимися важнейшими ангиопротекторами и модуляторами сосудистого тонуса, которые продуцируются эндотелием, возникает процесс депонирования тромбоцитов и фибриногена в месте имплантации и развитие сосудистого воспаления за счет секреции и взаимодействия интерлейкинов (IL-1 β , IL-6), фактора некроза опухоли (TNF- α), молекул клеточной адгезии (VCAM-1), селектинов (L-, P-) и интегринов (β 2-, Mac-1), последовательно приводящих через гиперплазию к неоатеросклерозу и повторному стенозу просвета [18]. Известны даже несколько морфологических паттернов или классификаций рестеноза стентов, например клас-

сификации R. Mehran, R. Waksman, S. Kang, N. Gonzalo и Z. Ali, которые имеют важное прикладное значение [19–23]. При этом в целом независимо от вида рестеноза факторами риска его развития являются: 1) общие, связанные с пациентом (сахарный диабет, почечная недостаточность, ОКС, женский пол, повторный рестеноз); 2) локальные ангиографические (длина поражения > 20 мм, диаметр < 3 мм, хроническая окклюзия, остиальное поражение, бифуркация, аутовенозное коронарное шунтирование, выраженный кальциноз, множественное поражение КА); 3) процедуральные (перерасдувание, стеноз проксимальнее или дистальнее стента, большая диссекция КА, включая медию или > 3 мм протяженностью); 4) связанные со стентом (перелом стента, BMS, множественность слоев стента) [17]. Тромбоз стента может развиваться в любой из постимплантационных подпериодов и также связан с денудацией интимы и хроническим воспалением. Можно говорить, что в ранние сроки тромбоз происходит вследствие привлечения к месту поврежденной интимы большого количества кровяных пластинок, взаимодействующих с коллагенсодержащим внеклеточным матриксом при участии различных гликопротеинов (GP-VI, GP-Ib, GP-V, GP-IX) и фактора фон Виллебранда, кроме этого, определенную роль играет высокое напряжение сосудистого сдвига. В более поздний период тромбоз может развиваться как за счет воспаления в месте стента посредством взаимодействия материала самого устройства и сосудистой стенки, так и вследствие повреждения атеросклеротических бляшек, образованных в самом стенте *de novo* [18]. Факторами риска тромбоза также являются: 1) общие, связанные с пациентом (ОКС, дисфункция левого желудочка, сахарный диабет, почечная недостаточность, COVID-19); 2) локальные ангиографические (некротическое ядро атеросклеротических бляшек, бифуркация, предшествующая лучевая терапия, множественное поражение КА, входящая и исходящая обструкция); 3) процедуральные (длина стента, перерасдувание, феномен *no reflow*, резидуальный стеноз, диссекция, множественное стентирование, бифуркационное стентирование); 4) связанные со стентом (биосовместимый полимер, толщина полимера/стента, дозировка фармакологического агента); 5) связанные с агрегацией тромбоцитов (адгезия, CYP2C19-полиморфизм, высокая активность тромбоцитов, тип антиагрегантов, продолжительность двойной антиагрегантной терапии) [17].

В настоящее время основные методы, направленные на профилактику и устранение дисфункции коронарных стентов, включают проведение лекарственной терапии, а именно прием статинов, антиагрегантов, интракоронарное введение препаратов группы ингибиторов гликопротеиновых рецепто-

ров тромбоцитов GP IIb/IIIa, а также локальное воздействие на зону коронарной обструкции. Причем в случае с рестенозом стента предлагаются такие методики, как традиционная баллонная ангиопластика, повторное стентирование с использованием DES, использование режущих баллонов, прямая или ротационная атерэктомия, лазерная ангиопластика, сосудистая брахитерапия, интраваскулярная литотрипсия, применение BVS, методика DCB (*drug-coated balloon*), а при тромбозе стента также использование традиционной баллонной ангиопластики, повторного стентирования с помощью DES и аспирационной тромбэктомии [17, 24–26].

Морфофункциональная бионическая система как возможный ключ к пониманию улучшения результатов коронарной интервенции

Основываясь на определении и особенностях структуры МФС «конduit – артерия», формируемой в ходе коронарного шунтирования, можно сказать, что модель МФС «стент/баллон – артерия» будет включать в себя также три важнейших элемента: стент/баллон-донора, КА-реципиента и кровь. Все эти элементы представляют собой единый взаимосвязанный комплекс, отражающий различные молекулярные, клеточные, биохимические, биофизические и гистологические факторы, и по сути являются особой бионической системой, поскольку один из составляющих, а именно стент, представляет собой искусственно созданное устройство, имплантируемое в КА с целью ее армирования и локального лекарственного воздействия. Такая важная особенность отличает МФС «стент/баллон – артерия» от классической МФС «конduit – артерия», которая является в своей основе аутобионической системой и предполагает хирургическое использование исключительно аутоканей, как и в случае процедуры Росса, кардиомиопластики и др. [27, 28].

Известно, что при контакте стента со стенкой КА происходит целый каскад реакций, обусловленный как механическим воздействием инородного тела на биологическую ткань, так и химическими веществами, входящими в состав его покрытия. Как происходит повреждение и развитие рестеноза и тромбоза стента после имплантации, показано выше, однако помимо этого важными вопросами остаются иммунная реакция КА в ответ на синтетический материал, из которого сделан сам стент, а также его лекарственное влияние, направленное на различные факторы КА, что демонстрирует в некотором смысле баланс между взаимодействующими элементами такой системы [2, 29–31].

В настоящее время причинами гиперчувствительности как иммунной реакции на имплантируемый стент могут быть три его составляющих: 1) металл, входящий в состав каркаса устройства,

например нержавеющая сталь, а также такие элементы, как Ni, Co, Cr, Pt, Au или Mo; 2) антипролиферативные лекарства, например mTOR-ингибиторы – рамapiцин (сиролимус, эверолимус, зотаролимус, миолимус, неолимус, биолимус), таксаны – паклитаксел, ингибиторы кальциневрина – такролимус, цитотоксические антибиотики – актиномицин-D; 3) полимеры, контролирующие высвобождение антипролиферативных веществ (поли-н-бутилметакрилат, поли-D, L-лактат, полигексил метакрилат, поливинил ацетат, поливинил пирролидон, термопластический силикон-поликарбонат-уретан и др.) [30, 32]. Очевидно, что инородный материал устройства, в частности его каркас, вызывает различные реакции гиперчувствительности, включая такое состояние, как синдром Коуниса, представляющий собой ОКС аллергического генеза, ведущие к рестенозу и тромбозу даже в отдаленные сроки наблюдения [33]. С другой стороны, антипролиферативные лекарственные средства, наносимые на стент и препятствующие развитию самого рестеноза, подавляют клеточный рост, пролиферацию и апоптоз, но в то же самое время могут вызывать локальные реакции со стороны стенки КА. Так, например, S. Cook и коллеги, используя внутрисосудистое ультразвуковое исследование и гистологический анализ аспирированных тромбов из просвета стентированной КА, ранее показали, что имплантация DES 1-го поколения (сиролимус-покрытого стента Cypher) способна вызывать васкулит, который может быть ассоциирован с поздними и очень поздними тромбозами стента, возникающими в том числе при активном участии эозинофилов [34]. Кроме этого, в некоторых клинических случаях продемонстрировано, что стентированный сосуд может испытывать значительное влияние полимеров, входящих в состав устройства, наряду с антипролиферативным покрытием. В работе F. Otsuka и соавт. на материале *post mortem* показано, что спустя 8 мес. после имплантации DES 2-го поколения Resolute и XIENCE Xpedition в месте стентирования обнаруживаются депозиты фибрина и признаки периаартериита в виде инфильтрации макрофагов, Т-лимфоцитов, эозинофилов и многоядерных гигантских клеток, которые, по мнению авторов, связаны с полимером [35]. Вместе с тем эволюция технологии изготовления стентов позволяет сводить к минимуму данную аллергическую реакцию путем разработки новых биodeградируемых полимерных, а также бесполимерных устройств [36].

Среди лекарств, которыми покрывают стенты в качестве антипролиферативных веществ, как было указано, выделяют четыре основные группы. DES 1-го поколения, используемые с 2003 г., характеризуются тем, что в их состав входят такие вещества, как сиролимус, паклитаксел и актиномицин-D. DES 2-го поколения, появившиеся в 2004 г., включают

лекарственные вещества типа эверо- и зотаролимус, которые являются производными сиролимуса и имеют в основе тот же механизм действия, а также паклитаксел и токралимус. DES 3-го поколения, представленные в виде стентов с биodeградируемыми полимерами, а также бесполимерными стентами, могут иметь в составе сиро- и биолимус. Кроме этого, отдельно стоящие BVS, которые иногда относят к 4-му поколению, в частности Absorb, высвобождают эверолимус. Все используемые антипролиферативные вещества направлены главным образом на торможение клеточного цикла гладкомышечных клеток в фазы G1, G2, M или S, а также на уменьшение проницаемости эндотелиального барьера, проявляя цитотоксичность, вместе с тем эти же лекарства могут ингибировать и локальное клеточное восстановление после повреждения стенки сосуда в ходе ЧКВ [29, 31, 32, 37]. Наряду с указанными элюирующими веществами существуют и другие, которые разрабатываются в настоящее время *in vitro* и *in vivo* с целью улучшения процессов реэндотелизации в месте имплантации устройства, например у пациентов с сахарным диабетом в виде нановолокнистого вилдаглипина – представителя высокоселективных ингибиторов дипептилпептидазы-4 [38]. Еще одним перспективным веществом для покрытия стента является TiN (нитрид титана), который значительно уменьшает количество депозитов фибрина, замедляет формирование гиперплазии интимы, а также потенциально является донатором NO, важнейшего вазодилататора и ангиопротектора. Благодаря этим свойствам такие стенты могут превосходить даже классические DES, используемые в том числе при экстренном ЧКВ, однако вопрос их внедрения в рутинную практику также не однозначен и требует дальнейшего изучения [39, 40].

Согласно некоторым данным, идеальный стент должен соответствовать следующим условным критериям: 1) наличие очень низкопрофильной доставочной системы; 2) высокая гибкость и податливость благодаря гибридной конструкции с открытыми ячейками; 3) более тонкие страты; 4) достаточная рентгеноконтрастность и радиальная прочность; 5) баллон высокого давления, пригодный для прямого стентирования; 6) использование антипролиферативных лекарств группы лимусов; 7) выведение препарата в течение 60–90 дней с последующим полным прекращением высвобождения вещества; 8) стимуляция ранней эндотелизации; 9) наличие поверхности, устойчивой к тромбообразованию; 10) применение биоразлагаемого биополимерного покрытия; 11) минимальная продолжительность двойной антиагрегантной терапии [41].

В контексте рассматриваемого вопроса важно указать на одну из наших работ, опубликованную в 2020 г., в которой в ходе измерения генной и белковой экспрессии молекул, ответственных за эндо-

телиальный гомеостаз в эндотелиальных клетках (ЭК) КА, сокультивированных с ЭК внутренней грудной артерии (ВГА) или ЭК большой подкожной вены в качестве двух *in vitro* моделей МФС «конduit – артерия», было показано, что взаимодействие эндотелия КА и ВГА характеризуется повышенной экспрессией эндотелиальной синтазы NO (eNOS), ответственной за синтез одноименного вещества, маркера артериальной эндотелиальной дифференцировки HES-1, поддерживающего единство артерио-артериального континуума, и сниженной экспрессией транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода SNAI-1 и SLUG, отражающих уменьшение перехода ЭК в гладкомышечные клетки и вероятность развития фиброза, в сравнении со взаимодействием КА и большой подкожной вены. Кроме этого, продемонстрировано, что сокультивирование ЭК КА и ЭК ВГА способствует выделению в микроокружение проангиогенных молекул, ответственных в том числе за стимулирование процесса регенерации [42]. Полученные результаты позволили прийти к выводу о том, что на уровне эндотелия, как главного участника и молекулярно-клеточного плацдарма взаимодействия в МФС «конduit – артерия», ВГА могут иметь значимое преимущество перед большой подкожной веной, используемой в качестве шунта, что частично проливает свет на проблему выбора оптимального кондукта для реваскуляризации миокарда, и делают такие системы наиболее стабильными и долгосрочными. Эти же результаты небезосновательно могут быть используемы при понимании того, как стент или баллон может взаимодействовать с КА, а также для формирования фундаментальной базы при создании наиболее эффективного устройства, препятствующего в том числе своей дисфункции и улучшающего клинические результаты ЧКВ в отдаленные сроки. Предполагается, что именно такой биологически обусловленный подход, заимствованный из аутоартериального коронарного шунтирования и основанный на понимании природы высокой устойчивости ВГА к атеросклерозу при контакте с КА, может стать ключевым. Недаром С. Spadaccio и соавт. в одном из своих фундаментальных исследований указывали на параллельность и некоторую аналогию в процессах рестеноза стента, дисфункции большой подкожной вены в качестве шунта и особенностях ВГА, называя образно последнюю «графтом с лекарственным покрытием» [43].

Какие же пути могут быть рассмотрены в качестве перспективных направлений, исходя из потенциального моделирования МФС «стент/баллон – артерия»? Идеальным вариантом должна стать консолидированная разработка устройства, которое легко имплантируется, выполняет свою локальную лечебную функцию за счет различных механизмов в виде редуцирования или даже полной инволюции

атеросклеротических бляшек по типу «чистки сосудов», затем растворяется, не оставляя после себя никаких конструктивных элементов. Кроме того, отличительной особенностью такого устройства должна стать возможность удаленного управления с помощью гаджета, компьютера или иного внешнего прибора с целью тонкой регуляции и контроля выделения фармакологического вещества и детекции ответной секреторной активности самой КА, что делает МФС «стент/баллон – артерия» «умной» системой», стент которой можно отнести к 5-му поколению, отражающему возможности всех современных технологий. Подобный сценарий выглядит несколько футуристичным, однако многие из вышеперечисленных подходов уже активно изучаются и транслируются в медицину и биологию. Например, совершенно не нова концепция полностью резорбируемых стентов или скаффолдов. Как известно, BVS способны обеспечить временную механическую и лекарственную поддержку стенки КА с последующим своим растворением, при этом период нахождения в просвете сосуда у этих устройств составляет в среднем около 2–3 лет. В основе каркаса таких стентов, как, например, Absorb, DESolve или Fantom, лежит монополимер поли-L-лактид. Помимо этого, к использованию также предлагаются BVS с металлической основой в виде Mg или Fe – DREAMS 1G и IBS, а на стадии изучения находятся устройства типа FORTITUDE, XINSORB, Firesorb, а также отечественные разработки на основе поли-3-гидроксипропиридата и др. Однако, несмотря на обилие представленных BVS, результаты их имплантации противоречивы ввиду такой дисфункции, как тромбоз стента, а также возврата клинических симптомов по сравнению с другими устройствами [44–47].

Редукции и даже растворению атеросклеротических бляшек также уделяется большое внимание в качестве одной из перспективных стратегий по воздействию на внутрисосудистый атеросклеротический субстрат. С этой целью предлагаются такие патогенетические методы, как реверсия эндотелиально-мезенхимального перехода, ингибирование дедифференциации сосудистых гладкомышечных клеток для сохранения их контрактильного фенотипа, активация эффероцитоза, то есть удаление апоптотических клеток в ходе фагоцитоза, усиление поляризации M2-фенотипа макрофагов, ассоциированных с атеросклеротическими бляшками, кроме этого, технология тераностики в виде направленной доставки фармакологических композиций за счет иммуноглобулинов или фотолюминесцентных наночастиц с нацеливающими модулями, которые обеспечивают их транспорт к клеткам-мишеням, фотодинамическая терапия, основанная на применении света и фотосенсибилизаторов, а также прямое химическое растворение атеросклеротических

бляшек путем использования многокомпонентного запатентованного раствора [48–50].

Внешнему управлению также посвящен ряд наиболее передовых исследований. Так, для контроля биологических систем в виде белков, клеток и клеточных консорциумов извне предложено использовать окислительно-восстановительный потенциал, который позволяет быстро обеспечить передачу информации для их координации на примере экспериментов с *Escherichia coli* [51]. Проводятся разработки по удаленному управлению бесклеточной экспрессии генов закрытых систем с использованием множественных ортогональных световых волн по принципу «включение/выключение» [52]. Кроме этого, для регуляции генной экспрессии и миграции клеток может быть использована магниторецепция – как способность преобразования магнитного поля в клеточный ответ [53, 54].

Еще одним из возможных путей моделирования МФС «стент/баллон – артерия» может быть использование различных факторов, обуславливающих высокую компетентность ВГА как коронарного шунта и взаимовыгодные паракринные взаимодействия между кондуитом и КА в качестве лекарств и веществ-модуляторов, которые наносятся на баллон с лекарственным покрытием или DCB для его применения с целью воздействия на зону атеросклеротического поражения в виде раздувания на 30–60 секунд без необходимости имплантации какого-либо иного устройства. В настоящее время DCB могут иметь на своей поверхности, как и в случае со стентами типа DES, такие лекарства, как сиролимус, эверолимус, такролимус и паклитаксел. Применение DCB возможно во многих клинических ситуациях, когда используется ЧКВ со стентированием, а именно при рестенозе стента, бифуркационном поражении, хронической окклюзии КА, сосудов малого диаметра. В первом и пока единственном ме-

таанализе 2024 г., проведенном B. Rivero-Santano и коллегами, показано, что баллоны с покрытием не уступают стентам при воздействии на КА с кальцинированным поражением, что тем самым доказывает высокую степень значимости и необходимости изучения данного направления [55, 56].

Подводя итог вышесказанному, важно отметить, что предлагаемая бионическая модель МФС «стент/баллон – артерия», основанная на ранее разработанной концепции, используемой в «открытой» коронарной хирургии, представляет весьма перспективную, поскольку системно охватывает и функционирование устройства, и ответ КА с возможностью их внешнего управления. Данный подход происходит из логического и последовательного взаимодействия между элементами модели, в основе которого лежит биологический фундамент, отражающий естественные возможности аутотканей организма. Последнее открывает огромные возможности в лечении не только ишемической болезни сердца и атеросклероза, но и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с использованием различных имплантируемых устройств.

Конфликт интересов

А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работы выполнены в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш)».

Информация об авторах

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-1746-8895

Author Information Form

Frolov Alexey V., MD, DSc, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-1746-8895

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фролов А.В. Морфофункциональная система «кондуит-артерия». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8 (1): 112-122. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122
2. Ahadi F., Azadi M., Biglari M., Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023;9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575
3. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Baldo

- A., Urban P., Kaiser C., Remkes W., Räber L., de Belder A., van 't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Juni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2019;393: 2503-10. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30474-X

4. Jackson-Smith E., Zioupos S., Banerjee P. Bioresorbable vascular scaffolds versus conventional drug-eluting stents across time: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Open Heart*. 2022;9:e002107. doi:10.1136/openhrt-2022-002107
5. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S. Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039
6. Pelliccia F., Zimarino M., Niccoli G., Morrone D., De Luca G., Miraldi F., De Caterina R. In-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways. *Eur Heart J Open*. 2023 Aug 24;3(5):oead083. doi: 10.1093/ehjopen/oead083
7. Paramasivam G., Devasia T., Ubaid S., Shetty A., Nayak K., Pai U., Rao M.S. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. *The Egyptian Heart Journal*. 2019;71:28. doi: 10.1186/s43044-019-0025-z
8. Condello F., Spaccarotella C., Sorrentino S., Indolfi C., Stefanini G.G., Polimeni A. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. *J. Clin. Med*. 2023;12:1238. doi: 10.3390/jcm12031238
9. Chacko L., Howard J.P., Rajkumar C., Nowbar A.N., Kane C., Mahdi D., Foley M., Shun-Shin M., Cole G., Sen S., Al-Lamee R., Francis D.P., Ahmad Y. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006363. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006363
10. Saito Y., Oyama K., Tsujita K., Yasuda S., Kobayashi Y. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond. *Journal of Cardiology*. 2023;168-178. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.003
11. Piccolo R., Bona K.H., Efthimiou O., Varenne O., Urban P., Kaiser C., Räber L., de Belder A., Remkes W., van't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsgaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Esposito G., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Left Anterior Descending or Left Main Coronary Artery Revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018828. doi: 10.1161/JAHA.120.018828
12. Yamada K., Mizutani Y., Nakamura H., Ukaji T., Sato H., Koshikawa Y., Hori Y., Itabashi Y., Nakahara S., Ishikawa T., Kobayashi S., Taguchi I. Reperfusion Injury after Acute Myocardial Infarction. *Dokkyo Medical Journal* 2022;1(4): 274-284. doi: 10.51040/dkmj.2022-028
13. Bytyçi I., Morina D., Bytyqi S., Bajraktari G., Henein M.Y. Percutaneous Coronary Intervention Is Not Superior to Optimal Medical Therapy in Chronic Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2023;12:1395. doi: 10.3390/jcm12041395
14. Madhavan M.V., Kirtane A.J., Redfors B., Gèneux P., Ben-Yehuda O., Palmerini T., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Smits P.C., von Birgelen C., Mehran R., McAndrew T., Serruys P.W., Leon M.B., Pocock S.J., Stone G.W. Stent-Related Adverse Events > 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC*. 2020;75(6):590-604. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.058
15. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., Pinićek S., Joner M., Ibrahim T., King L.A., Fusaro M., Laugwitz K.-L., Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;100:153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
16. Wan Y.-D., Wang D.-Y., Deng W.-Q., Lai S.-J., Wang X. Bioresorbable scaffolds vs. drug-eluting stents on short- and mid-term target lesion outcomes in patients after PCI: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 9:949494. doi: 10.3389/fcvm.2022.949494
17. Klein L.W., Nathan S., Maehara A., Messenger J., Mintz G.S., Ali Z.A., Rymmer J., Sandoval Y., Al-Azizi K., Mehran R., Rao S.V., Lotfi A. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions* 2023;100971. doi: 10.1016/j.jscai.2023.100971
18. Clare J., Ganly J., Bursill C.A., Sumer H., Kingshott P., de Haan J.B. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules*. 2022;12:430. doi: 10.3390/biom12030430
19. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Stone G.W., Leon M.B. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-1878. doi: 10.1161/01.cir.100.18.1872
20. Shlofmitz E., Iantorno M., Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(8): e007023. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023
21. Kang S.J., Mintz G.S., Park D.W., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Han K.H., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1561-1565. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.031
22. Gonzalo N., Serruys P.W., Okamura T., van Beusekom H.M., Garcia-Garcia H.M., van Soest G., van der Giessen W., Regar E. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J*. 2009;158(2):284-293. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.004
23. Ali Z.A., Roleder T., Narula J., Mohanty B.D., Baber U., Kovacic J.C., Mintz G.S., Otsuka F., Pan S., Virmani R., Sharma S.K., Moreno P., Kini A.S. Increased thin-cap neoatheroma and periprocedural myocardial infarction in drug-eluting stent restenosis: multimodality intravascular imaging of drug-eluting and bare-metal stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):507-517. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000248
24. Her A.-Y., Shin E.-S. Current Management of In-Stent Restenosis. *Korean Circ J*. 2018;48(5):337-349. doi: 10.4070/kcj.2018.0103
25. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *Journal of Geriatric Cardiology* 2018;15:173-184. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007
26. Bajeu I.-T., Niculescu A.-G., Scafa-Udris te A., Andronescu E. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2024;25:1715. doi: 10.3390/ijms25031715
27. Ashrafian H., Darzi A., Athanasiou T. Auto-bionics – a new paradigm in Regenerative Medicine and Surgery. *Regen Med*. 2010;5(2):279-288. doi: 10.2217/rme.10.2
28. Фролов А.В. Морфофункциональная система кондукт-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. ... док. мед. наук. Кемерово, 2023. 388 с.
29. Gori T. Vascular Wall Reactions to Coronary Stents – Clinical Implications for Stent Failure. *Life*. 2021;11:63. doi: 10.3390/life11010063
30. Hu W., Jiang J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials. *Front. Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1003322. doi: 10.3389/fbioe.2022.1003322
31. Brami P., Fischer Q., Pham V., Seret G., Varenne O., Picard F. Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. *J Clin Med*. 2023;12:6711. doi: 10.3390/jcm12216711

32. Nicolas J., Pivato C.A., Chiarito M., Beerkens F., Cao D., Mehran R. Evolution of drug-eluting coronary stents: a backand-forth journey from the bench to bedside. *Cardiovascular Research*. 2023;119:631-646. doi: 10.1093/cvr/cvac105
33. Chioncel V., Andrei C.L., Brezeanu R., Sinescu C., Avram A., Tatu A.L. Some Perspectives on Hypersensitivity to Coronary Stents. *International Journal of General Medicine* 2021;14:4327-4336. doi: 10.2147/IJGM.S326679
34. Cook S., Ladich E., Nakazawa G., Eshtehardi P., Neidhart M., Vogel R., Togni M., Wenaweser P., Billinger M., Seiler C., Gay S., Meier B., Pichler W.J., Jüni P., Virmani R., Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009;120(5):391-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.
35. Otsuka F., Yahagi K., Ladich E., Kutys R., Alexander R., Fowler D., Virmani R., Joner M. Hypersensitivity reaction in the US food and drug administration-approved second-generation drug-eluting stents: Histopathological assessment with ex vivo optical coherence tomography. *Circulation*. 2015;131(3):322-324. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012658
36. Strohbach A., Busch R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. *International Journal of Polymer Science*. 2015;782653. doi: 10.1155/2015/782653
37. Kozlik M., Harpula J., Chuchra P.J., Nowak M., Wojakowski W., Gasior P. Drug-Eluting Stents: Technical and Clinical Progress. *Biomimetics*. 2023;8:72. doi: 10.3390/biomimetics8010072
38. Marei I., Ahmetaj-Shala B., Trigg C.R. Biofunctionalization of cardiovascular stents to induce endothelialization: Implications for instent thrombosis in diabetes. *Front Pharmacol*. 2022;13:982185. doi: 10.3389/fphar.2022.982185
39. Daoud F.C., Catargi B., Karjalainen P.P., Gerbaud E. Five-Year Efficacy and Safety of TiNO-Coated Stents Versus Drug-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;6;12(21):6952. doi: 10.3390/jcm12216952
40. Saqib M., Kuzmin O.S., Kraskiewicz H., Wasyluk L., Cuniberti G., Fica A.A., Pichugin V.F., Opitz J., Beshchasna N. Evaluation of in Vitro Corrosion Behavior of Titanium Oxynitride Coated Stainless Steel Stents. *IEEE Access*, 2021;9:59766-59782. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3072597
41. Lee D.-H., de la Torre Hernandez J.M. The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. *European Cardiology Review* 2018;13(1):54-9. doi: 10.15420/ecn.2018;8:2
42. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032
43. Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovasc Res*. 2020;116 (3):505-519. doi: 10.1093/cvr/cvz214
44. Peng X., Qu W., Jia Y., Wang Y., Yu B., Tian J. Bioresorbable Scaffolds: Contemporary Status and Future Directions. *Front Cardiovasc Med*. 2020;30(7):589571. doi: 10.3389/fcvm.2020.589571
45. Forrestal B., Case B.C., Yerasi C., Musallam A., Chezar-Azerrad C., Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;29:11(2):e0016. doi: 10.5041/RMMJ.10402
46. Stone G.W., Kereiakes D.J., Gori T., Metzger D.C., Stein B., Erickson M., Torzewski J., Kabour A., Piegari G., Cavendish J., Bertolet B., Stockelman K.A., West N.E.J., Ben-Yehuda O., Choi J.W., Marx S.O., Spertus J.A., Ellis S.G.; ABSORB IV Investigators. 5-Year Outcomes After Bioresorbable Coronary Scaffolds Implanted With Improved Technique. *J Am Coll Cardiol*. 2023;18:82(3):183-195. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.003
47. Shishatskaya E.I., Menzyanova N.G., Shumilova A.A. The effect of the chemical composition and structure of polymer films made from resorbable polyhydroxyalkanoates on blood cell response. *Int J Biol Macromol*. 2019;1(141):765-775. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.015
48. Barungi S., Hernández-Camarero P., Moreno-Terribas G., Villalba-Montoro R., Marchal J.A., López-Ruiz E., Perán M. Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;16(11):1148768. doi: 10.3389/fcell.2023.1148768
49. Aziz K.S., Saxton G.M., inventors; Atherolysis Medical, Inc., assignee. Atherosclerotic plaque dissolution composition. United States patent US 13/087,520. 2011 Apr 15
50. Aprotosoaie A.C., Costache A.-D., Costache I.-I. Therapeutic Strategies and Chemoprevention of Atherosclerosis: What Do We Know and Where Do We Go? *Pharmaceutics*. 2022;14:722. doi: 10.3390/pharmaceutics14040722
51. Wang S., Chen C.Y., Rzasa J.R., Tsao C.Y., Li J., Van Arsdale E., Kim E., Zakaria F.R., Payne G.F., Bentley W.E. Redox-enabled electronic interrogation and feedback control of hierarchical and networked biological systems. *Nat Commun*. 2023;14(1):8514. doi: 10.1038/s41467-023-44223-w
52. Mazzotti G., Hartmann D., Booth M.J. Precise, Orthogonal Remote-Control of Cell-Free Systems Using Photocaged Nucleic Acids. *J Am Chem Soc*. 2023;145(17):9481-9487. doi: 10.1021/jacs.3c01238
53. Mundell J.W., Brier M.I., Orloff E., Stanley S.A., Dordick J.S. Alternating magnetic fields drive stimulation of gene expression via generation of reactive oxygen species. *iScience*. 2024;27(3):109186. doi: 10.1016/j.isci.2024.109186
54. Mosabbir A.A., Truong K. Genetically Encoded Circuit for Remote Regulation of Cell Migration by Magnetic Fields. *ACS Synth Biol*. 2018;7(2):718-726. doi: 10.1021/acssynbio.7b00415
55. Wang L., Li X., Li T., Liu L., Wang H., Wang C. Novel application of drug-coated balloons in coronary heart disease: A narrative review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1055274. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055274
56. Rivero-Santana B., Jurado-Roman A., Galeote G., Jimenez-Valero S., Gonzalez A., Tebar D., Moreno R. Drug-Eluting Balloons in Calcified Coronary Lesions: A Meta-Analysis of Clinical and Angiographic Outcomes. *J Clin Med*. 2024;13(10):2779. doi: 10.3390/jcm13102779

REFERENCES

1. Frolov A.V. Morphological and functional system of graft-artery junctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):112-122. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122 (In Russian)
2. Ahadi F., Azadi M., Biglari M., Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. *Heliyon*. 2023;9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575
3. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Baldo A., Urban P., Kaiser C., Remkes W., Räber L., de Belder A., van 't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsgaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised

clinical trials. *Lancet*. 2019;393: 2503-10. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30474-X

4. Jackson-Smith E., Zioupos S., Banerjee P. Bioresorbable vascular scaffolds versus conventional drug-eluting stents across time: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Open Heart*. 2022;9:e002107. doi:10.1136/openhrt-2022-002107

5. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S. Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039

6. Pelliccia F., Zimarino M., Niccoli G., Morrone D., De Luca G., Miraldi F., De Caterina R. In-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways. *Eur Heart J Open*. 2023 Aug 24;3(5):oead083. doi: 10.1093/ehjopen/oead083

7. Paramasivam G., Devasia T., Ubaid S., Shetty A., Nayak K., Pai U., Rao M.S. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. *The Egyptian Heart Journal*. 2019;71:28. doi: 10.1186/s43044-019-0025-z

8. Condello F., Spaccarotella C., Sorrentino S., Indolfi C., Stefanini G.G., Polimeni A. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. *J. Clin. Med*. 2023;12:1238. doi: 10.3390/jcm12031238

9. Chacko L., Howard J.P., Rajkumar C., Nowbar A.N., Kane C., Mahdi D., Foley M., Shun-Shin M., Cole G., Sen S., Al-Lamee R., Francis D.P., Ahmad Y. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:e006363. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006363

10. Saito Y., Oyama K., Tsujita K., Yasuda S., Kobayashi Y. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond. *Journal of Cardiology*. 2023;168-178. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.003

11. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Urban P., Kaiser C., Räber L., de Belder A., Remkes W., van't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Esposito G., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Left Anterior Descending or Left Main Coronary Artery Revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018828. doi: 10.1161/JAHA.120.018828

12. Yamada K., Mizutani Y., Nakamura H., Ukaji T., Sato H., Koshikawa Y., Hori Y., Itabashi Y., Nakahara S., Ishikawa T., Kobayashi S., Taguchi I. Reperfusion Injury after Acute Myocardial Infarction. *Dokkyo Medical Journal* 2022;1(4): 274-284. doi: 10.51040/dkmj.2022-028

13. Bytyçi I., Morina D., Bytyçi S., Bajraktari G., Henein M.Y. Percutaneous Coronary Intervention Is Not Superior to Optimal Medical Therapy in Chronic Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2023;12:1395. doi: 10.3390/jcm12041395

14. Madhavan M.V., Kirtane A.J., Redfors B., Gèneux P., Ben-Yehuda O., Palmerini T., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Smits P.C., von Birgelen C., Mehran R., McAndrew T., Serruys P.W., Leon M.B., Pocock S.J., Stone G.W. Stent-Related Adverse Events > 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC*. 2020;75(6):590-604. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.058

15. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., Pinieck S., Joner M.,

Ibrahim T., King L.A., Fusaro M., Laugwitz K.-L., Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;100:153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933

16. Wan Y.-D., Wang D.-Y., Deng W.-Q., Lai S.-J., Wang X. Bioresorbable scaffolds vs. drug-eluting stents on short- and mid-term target lesion outcomes in patients after PCI: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022 9:949494. doi: 10.3389/fcvm.2022.949494

17. Klein L.W., Nathan S., Maehara A., Messenger J., Mintz G.S., Ali Z.A., Rymmer J., Sandoval Y., Al-Azizi K., Mehran R., Rao S.V., Lotfi A. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions* 2023;100971. doi: 10.1016/j.jscv.2023.100971

18. Clare J., Ganly J., Bursill C.A., Sumer H., Kingshott P., de Haan J.B. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules*. 2022;12:430. doi: 10.3390/biom12030430

19. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Stone G.W., Leon M.B. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-1878. doi: 10.1161/01.cir.100.18.1872

20. Shlofmitz E., Iantorno M., Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(8): e007023. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023

21. Kang S.J., Mintz G.S., Park D.W., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Han K.H., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1561-1565. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.031

22. Gonzalo N., Serruys P.W., Okamura T., van Beusekom H.M., Garcia-Garcia H.M., van Soest G., van der Giessen W., Regar E. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. *Am Heart J*. 2009;158(2):284-293. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.004

23. Ali Z.A., Roleder T., Narula J., Mohanty B.D., Baber U., Kovacic J.C., Mintz G.S., Otsuka F., Pan S., Virmani R., Sharma S.K., Moreno P., Kini A.S. Increased thin-cap neatheroma and periprocedural myocardial infarction in drug-eluting stent restenosis: multimodality intravascular imaging of drug-eluting and bare-metal stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):507-517. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000248

24. Her A.-Y., Shin E.-S. Current Management of In-Stent Restenosis. *Korean Circ J*. 2018;48(5):337-349. doi: 10.4070/kcj.2018.0103

25. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *Journal of Geriatric Cardiology* 2018;15:173-184. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007

26. Bajeu I.-T., Niculescu A.-G., Scafa-Udris te A., Andronescu E. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2024;25:1715. doi: 10.3390/ijms25031715

27. Ashrafian H., Darzi A., Athanasiou T. Auto-bionics – a new paradigm in Regenerative Medicine and Surgery. *Regen Med*. 2010;5(2):279-288. doi: 10.2217/rme.10.2

28. Frolov A.V. Morfofunkcional'naja sistema kondukt-arterija: kliniko-patofiziologicheskaja koncepcija kak osnova jeffektivnosti autoarterial'nogo koronarnogo shuntirovaniya: diss. ... dok. med. nauk. Kemerovo, 2023. (In Russian)

29. Gori T. Vascular Wall Reactions to Coronary Stents – Clinical Implications for Stent Failure. *Life*. 2021;11:63. doi: 10.3390/life11010063

30. Hu W., Jiang J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials. *Front. Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1003322. doi: 10.3389/fbioe.2022.1003322

31. Brami P., Fischer Q., Pham V., Seret G., Varenne O., Picard F. Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief

Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. *J Clin Med*. 2023;12:6711. doi: 10.3390/jcm12216711

32. Nicolas J., Pivato C.A., Chiarito M., Beerkens F., Cao D., Mehran R. Evolution of drug-eluting coronary stents: a backand-forth journey from the bench to bedside. *Cardiovascular Research*. 2023;119:631-646. doi: 10.1093/cvr/cvz105

33. Chioncel V., Andrei C.L., Brezeanu R., Sinescu C., Avram A., Tatu A.L. Some Perspectives on Hypersensitivity to Coronary Stents. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:4327-4336. doi: 10.2147/IJGM.S326679

34. Cook S., Ladich E., Nakazawa G., Eshtehardi P., Neidhart M., Vogel R., Togni M., Wenaweser P., Billinger M., Seiler C., Gay S., Meier B., Pichler W.J., Jüni P., Virmani R., Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009;120(5):391-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.

35. Otsuka F., Yahagi K., Ladich E., Kutys R., Alexander R., Fowler D., Virmani R., Joner M. Hypersensitivity reaction in the US food and drug administration-approved second-generation drug-eluting stents: Histopathological assessment with ex vivo optical coherence tomography. *Circulation*. 2015;131(3):322-324. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012658

36. Strohbach A., Busch R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. *International Journal of Polymer Science*. 2015;782653. doi: 10.1155/2015/782653

37. Kozlik M., Harpula J., Chuchra P.J., Nowak M., Wojakowski W., Gasior P. Drug-Eluting Stents: Technical and Clinical Progress. *Biomimetics*. 2023;8:72. doi: 10.3390/biomimetics8010072

38. Marei I., Ahmetaj-Shala B., Trigg C.R. Biofunctionalization of cardiovascular stents to induce endothelialization: Implications for instent thrombosis in diabetes. *Front Pharmacol*. 2022;13:982185. doi: 10.3389/fphar.2022.982185

39. Daoud F.C., Catargi B., Karjalainen P.P., Gerbaud E. Five-Year Efficacy and Safety of TiNO-Coated Stents Versus Drug-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;6;12(21):6952. doi: 10.3390/jcm12216952

40. Saqib M., Kuzmin O.S., Kraskiewicz H., Wasyluk L., Cuniberti G., Fica A.A., Pichugin V.F., Opitz J., Beshchasna N. Evaluation of in Vitro Corrosion Behavior of Titanium Oxynitride Coated Stainless Steel Stents. *IEEE Access*, 2021;9:59766-59782. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3072597

41. Lee D.-H., de la Torre Hernandez J.M. The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. *European Cardiology Review* 2018;13(1):54-9. doi: 10.15420/ecr.2018:8:2

42. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032

43. Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovasc Res*. 2020;116(3):505-519. doi: 10.1093/cvr/cvz214

44. Peng X., Qu W., Jia Y., Wang Y., Yu B., Tian J. Bioresorbable Scaffolds: Contemporary Status and Future Directions. *Front Cardiovasc Med*. 2020;30(7):589571. doi: 10.3389/fcvm.2020.589571

45. Forrestal B., Case B.C., Yerasi C., Musallam A., Chezar-Azerrad C., Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 2020;29:11(2):e0016. doi: 10.5041/RMMJ.10402

46. Stone G.W., Kereiakes D.J., Gori T., Metzger D.C., Stein B., Erickson M., Torzewski J., Kabour A., Piegari G., Cavendish J., Bertot B., Stockelman K.A., West N.E.J., Ben-Yehuda O., Choi J.W., Marx S.O., Spertus J.A., Ellis S.G.; ABSORB IV Investigators. 5-Year Outcomes After Bioresorbable Coronary Scaffolds Implanted With Improved Technique. *J Am Coll Cardiol*. 2023;18:82(3):183-195. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.003

47. Shishatskaya E.I., Menzyanova N.G., Shumilova A.A. The effect of the chemical composition and structure of polymer films made from resorbable polyhydroxyalkanoates on blood cell response. *Int J Biol Macromol*. 2019;1(141):765-775. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.015

48. Barungi S., Hernández-Camarero P., Moreno-Terribas G., Villalba-Montoro R., Marchal J.A., López-Ruiz E., Perán M. Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;16(11):1148768. doi: 10.3389/fcell.2023.1148768

49. Aziz K.S., Saxton G.M., inventors; Atherolysis Medical, Inc., assignee. Atherosclerotic plaque dissolution composition. United States patent US 13/087,520. 2011 Apr 15

50. Aprotosoaie A.C., Costache A.-D., Costache I.-I. Therapeutic Strategies and Chemoprevention of Atherosclerosis: What Do We Know and Where Do We Go? *Pharmaceutics*. 2022;14:722. doi: 10.3390/pharmaceutics14040722

51. Wang S., Chen C.Y., Rzasz J.R., Tsao C.Y., Li J., Van Arsdale E., Kim E., Zakaria F.R., Payne G.F., Bentley W.E. Redox-enabled electronic interrogation and feedback control of hierarchical and networked biological systems. *Nat Commun*. 2023;14(1):8514. doi: 10.1038/s41467-023-44223-w

52. Mazzotti G., Hartmann D., Booth M.J. Precise, Orthogonal Remote-Control of Cell-Free Systems Using Photocaged Nucleic Acids. *J Am Chem Soc*. 2023;145(17):9481-9487. doi: 10.1021/jacs.3c01238

53. Mundell J.W., Brier M.I., Orloff E., Stanley S.A., Dordick J.S. Alternating magnetic fields drive stimulation of gene expression via generation of reactive oxygen species. *iScience*. 2024;27(3):109186. doi: 10.1016/j.isci.2024.109186

54. Mosabbir A.A., Truong K. Genetically Encoded Circuit for Remote Regulation of Cell Migration by Magnetic Fields. *ACS Synth Biol*. 2018;7(2):718-726. doi: 10.1021/acssynbio.7b00415

55. Wang L., Li X., Li T., Liu L., Wang H., Wang C. Novel application of drug-coated balloons in coronary heart disease: A narrative review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1055274. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055274

56. Rivero-Santana B., Jurado-Roman A., Galeote G., Jimenez-Valero S., Gonzalez A., Tebar D., Moreno R. Drug-Eluting Balloons in Calcified Coronary Lesions: A Meta-Analysis of Clinical and Angiographic Outcomes. *J Clin Med*. 2024;13(10):2779. doi: 10.3390/jcm13102779

Для цитирования: Фролов А.В. Перспектива применения концепции морфофункциональной системы «конduit – артерия» при взаимодействии коронарной артерии со стентом/баллоном. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S): 151-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-151-161

To cite: Frolov A.V. Perspective of the morphofunctional conduit-artery system concept application to interaction between coronary artery and stent/balloon. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S): 151-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-151-161