

*На правах рукописи*

ДЕРИБАС  
Виктория Юрьевна

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ  
СТЕНТИРОВАНИЯ**

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Тодоров Сергей Сергеевич** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Насыров Руслан Абдуллаевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова, заведующий кафедрой; Администрация, проректор по научной работе

**Чирский Вадим Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита состоится «10» декабря 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «\_\_\_» октября 2024 года

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Лейдерман Илья Наумович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В современном мире актуальность изучения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), крайне высока. Это обусловлено многими аспектами – медицинскими, социально-экономическими, демографическими. Медицинский аспект изучения ИБС представлен оценкой факторов риска (конституциональных, модифицируемых), своевременной диагностикой и тактикой терапевтического или хирургического лечения с последующей реабилитацией таких пациентов.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает особое положение среди форм ИБС в связи с возможным развитием опасных для жизни осложнений – кардиогенного шока, аритмий, острой сердечной недостаточности, что, несомненно, влияет на качество и продолжительность жизни, а в ряде случаев приводит к развитию летальных исходов (World Health Organization Media Centre: Cardiovascular Disease, 2019).

Принимая во внимание, что основной причиной развития ОИМ является атеросклероз коронарных артерий разной степени выраженности, важное диагностическое и прогностическое значение для оценки кровоснабжения сердца имеет плановое коронароангиографическое (КАГ) исследование (Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКС, утвержденных Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2020 г (ID:154)). В зависимости от результатов полученного исследования становятся очевидными локализация пораженной коронарной артерии, степень выраженности и распространенность стеноза, в том числе наличие критического сужения коронарной артерии. Кроме того, методы оптической когерентной томографии позволяют создать комплексную 3-Д картину поражения коронарных артерий и оценить наличие или отсутствие коллатерального кровоснабжения (Taniwaki M. et al, 2016; Morino Y. et al, 2019).

По результатам выполнения коронарографического исследования сердца и с учетом клинической картины у пациента с острой ИБС показано выполнение стентированных или шунтирующих операций и в этой связи крайне важным является оценка состояния коронарного кровотока после данных манипуляций.

В настоящее время в современной отечественной и зарубежной литературе имеются патологоанатомические сведения о состоянии коронарных артерий (КА) в отдаленные сроки после стентированных операций - через несколько месяцев или лет. Описано развитие неоатеросклероза, ремоделирование стенки коронарной артерии с развитием критического рестеноза, кальциноза, что является важными патогенетическими звеньями в развитии повторного ОИМ, а значит риска развития летальных исходов (Otsuka F. et al, 2016; Tang H. et al, 2016; Torii S. et al, 2020; Kawagoe Y. et al, 2023).

Детальная патоморфологическая оценка ранних изменений в коронарных артериях после стентированных операций до настоящего времени практически не проводилась. Публикации, посвященные данной проблеме, в основном представлены данными экспериментальных исследований.

В этой связи комплексное морфологическое и иммуногистохимическое исследование КА в ранние сроки после стентирования позволит выявить наиболее важные

структурные изменения в них и таким образом уточнить тактику терапевтического лечения данного контингента больных с ИБС.

### **Степень разработанности темы исследования**

Научно-исследовательских работ, посвященных изучению иммуноморфологических изменений в КА в ранние сроки после стентирования при ИБС, нам не встретилось. Отдельные авторы указывают на особенности морфологических изменений коронарных артерий в поздние сроки после стентирования, в том числе в эксперименте, сравнивая различные модели стентов (Kawakami R., et al, 2018; Ijichi T., 2019; Amamizu H. et al, 2019; Watanabe T. et al, 2021). Однако, в представленных работах не приводятся сведения об особенностях повреждения оболочек коронарных артерий при острой ИБС в ранние сроки после стентирования, не изучены маркеры эндотелиальной дисфункции, воспаления и ремоделирования.

Кроме того, в исследованиях не применялись методы компьютерной морфометрии с последующей статистической обработкой полученных результатов патологических изменений коронарных артерий в ранние сроки после стентирования.

### **Цель исследования**

Оценить патоморфологические и иммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования при ишемической болезни сердца.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить клинические, коронароангиографические, гистологические, иммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования.
2. Проанализировать гистологические, иммуногистохимические изменения коронарных артерий с учетом различных сроков наступления летальных исходов после операций.
3. Установить сроки наибольшего повреждения эндотелия и тромбообразования после операций с учетом фактора Виллебранда (vWF), CD31.
4. Изучить экспрессию CD3 Т-лимфоцитов, CD68 макрофагов в разные сроки после стентирования.
5. Определить сроки регенерации эндотелия коронарных артерий после операций.
6. Разработать адекватный способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий в ранние сроки после стентирования, максимально сохраняющий целостность сосудистой стенки.

### **Научная новизна**

Впервые разработан новый способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий в ранние сроки после стентирования, максимально сохраняющий целостность сосудистой стенки.

Впервые установлено, что уже в ранние сроки после стентирования коронарных артерий имеется прогрессирующая эндотелиальная дисфункция с тромбообразованием, наиболее выраженная через 3-7 суток.

Нами показано, что через 7 суток после стентирования коронарных артерий отмечается регенерация клеток эндотелия, что послужит основой для разработки метода профилактики ранних тромбозов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты работы представляют как фундаментальный научный интерес, так важны и в практическом отношении для решения клинических задач. Полученные данные имеют значение для уточнения структурных особенностей эндотелиальной дисфункции коронарных артерий в ранние сроки после стентирования. Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке врачей-патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов, сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов. В клинической практике результаты исследования целесообразно применить для прогностической оценки тромбоза, ремоделирования коронарных артерий после стентирования. Использование компьютерной морфометрии для оценки степени выраженности иммуногистохимических реакций в коронарных артериях после стентирования позволит получить статистически достоверную характеристику эндотелиопатии с учетом времени развития, высказать суждение о возможном риске развития тромбообразования, ответной воспалительной реакции. Эти данные позволят скорректировать медикаментозное лечение больных с ишемической болезнью сердца в ранние сроки после стентирования.

### **Методология и методы исследования**

1. Гистологическое исследование: описание и оценка морфологических изменений стенок коронарных артерий с характеристикой эндотелиального повреждения, воспалительной реакции, атеросклеротической бляшки.
2. Иммуногистохимическое исследование: оценка экспрессии белков воспалительной клеточной инфильтрации - CD45, CD3, CD68, оценка маркеров эндотелиальной дисфункции - CD31, vWF.
3. Компьютерная морфометрия с целью определения количественных показателей с помощью специального программного обеспечения.
4. Статистические методы исследования: статистический анализ данных с помощью персонального компьютера и необходимого программного обеспечения (MedCalc Statistical Software version 19.1.2, Бельгия).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Гистологические изменения в коронарных артериях после стентирования преобладают в интиме и имеют отличительные особенности в разные хронологические периоды.
2. Дисфункция эндотелия проявляется эндотелиопатией с тромбообразованием и воспалительной реакцией.
3. Дисфункция эндотелия наиболее выражена через 3-7 суток после имплантации коронарного стента.
4. Роль макрофагов в развитии воспалительной реакции после стентирования значимо выше, чем Т-лимфоцитов.
5. Регенерация эндотелиоцитов с восстановлением их свойств инициируется на второй неделе после стентирования.

### **Степень достоверности результатов**

Репрезентативный и достаточный объем совокупной выборки ( $n = 45$ ), наличие контрольной группы, а также применение адекватных методов статистики делают положения и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины, что подтверждается использованием комплексного клиничко-патологоанатомического исследования, а также наличием публикаций, подробно описывающих методику и результаты, полученные при выполнении исследования. Основные положения диссертации соответствуют пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 паспорта специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

### **Апробация работы**

Материалы исследования представлены на конференциях: «Экология, здоровье, образование. IX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных». РостГМУ, (Ростов-на-Дону, 2023); «Актуальные вопросы морфологии. XX научная конференция студентов, молодых ученых и специалистов, посвященной памяти доцента А.В. Маркевич». РостГМУ, (Ростов-на-Дону, 2023).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 рецензируемые ВАК при Минобрнауки России, включая патент РФ по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

### **Реализация результатов исследования**

Основные результаты работы внедрены в практику работы Патологоанатомического отделения морфологического отдела клиники ФГБОУ ВО

Ростгму Минздрава России, г. Ростов-на-Дону. Научные положения диссертации используются в образовательном процессе на кафедрах патологической анатомии; хирургических болезней № 2, оперативной хирургии, клинической анатомии и патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно выполнил изучение медицинских карт умерших, анализ коронароангиограмм, вскрытие трупов, забор секционного материала коронарных артерий, микроскопию и фотографирование гистологических препаратов. Автору удалось грамотно обработать полученные результаты, используя современные методы статистической обработки данных, что не позволяет подвергнуть сомнению объективность сделанных заключений. В процессе работы над диссертацией автор изучила большой объем литературных источников, преимущественно, за последние 5 лет, посвященных проблеме морфологических изменений в коронарных артериях при атеросклерозе и после стентирования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Использовано 207 литературных источников, из них 25 – отечественных авторов. Диссертация изложена на 151 странице, содержит 10 таблиц и 80 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для исследования был использован аутопсийный материал патологоанатомического отделения морфологического отдела клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, полученный во время вскрытий 45 умерших пациентов с установленным диагнозом ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда.

Вскрытия и исследование аутопсийного материала проводились в соответствии с пунктом 4, статьи 67 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий». Дизайн исследования представлен на следующей схеме (Рисунок 1).

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Характеристика материала

Биоматериал был получен во время производства аутопсий умерших при ИБС. Контрольную группу составили 10 аутопсийных наблюдений с признаками атеросклероза КА разной степени выраженности (мужчин – 7, средний возраст составил  $66 \pm 9$  лет, женщин – 3, средний возраст составил –  $68 \pm 14$  лет). Распределение умерших контрольной группы представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов контрольной группы

Характеристика пациентов		Мужчины (n= 7)	Женщины (n = 3)
1		2	3
Возраст (годы)		$66 \pm 9$	$68 \pm 14$
Гипертония		6 (85,7%)	2 (66,7%)
Сахарный диабет		3 (42,9%)	2 (66,7%)
Причина смерти	Кардиогенный шок	4 (57,1%)	2 (66,7%)
	Отек легких	3 (42,9%)	1 (33,3 %)



Основная группа была представлена 35 случаями умерших в ранние сроки после стентирования КА (19 мужчин, средний возраст –  $69 \pm 11$  лет, 16 женщин, средний возраст –  $76 \pm 7$  лет). До момента проведения аутопсий изучали истории болезни, при этом особое внимание обращали на описание коронароангиограмм (КАГ), в том числе после стентирования. Анализ КАГ позволил провести клинико-патологоанатомическую оценку состояния коронарного кровотока, уточнить наиболее значимые места повреждения сосудистой стенки.

Анализ историй болезни умерших пациентов основной группы позволил выявить наличие сопутствующей патологии: сахарный диабет II-го типа (50%-ов), артериальная гипертензия (80%-ов). Характеристика пациентов основной группы представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов основной группы

Характеристика пациентов		Мужчины (n= 19)	Женщины (n = 16)
1		2	3
Возраст (годы)		69±11	76±7
Гипертензия		16 (84,2%)	14 (87,5%)
Сахарный диабет		10 (52,6%)	7 (43,75%)
Причина смерти	Связанные со стентом	0 (0%)	0 (0%)
	Кардиогенный шок	9 (47,3%)	8 (50%)
	Отек легких	7 (36,8%)	3 (18,75)
	Желудочковая аритмия	3 (15,8%)	2 (12,5%)
	Разрыв сердца	0 (0%)	3 (18,75%)

Во всех случаях в клиническом и патологоанатомическом диагнозах ИБС, острый инфаркт миокарда, атеросклеротическое поражение КА был выставлен в качестве основного заболевания.

Вскрытия проводились по традиционной методике, по Абрикосову, с отдельным патологоанатомическим выделением и макроскопическим описанием вначале органов средостения, в том числе сердца, крупных сосудов, легких. Затем приступали к выделению органокомплекса брюшной полости и малого таза с последующей оценкой и описанием внутренних органов.

При проведении вскрытия сердца особое внимание обращали на состояние КА: степень сужения устья левой и правой КА и их ветвей – передней межжелудочковой, огибающей, распространенность атеросклероза и его стадия, наличие осложнений атеросклероза в виде развития тромбоза, стеноза, кальциноза. Все полученные макроскопические находки тщательно регистрировались во время вскрытия.

Нами был предложен и запатентован способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий после стентирования (Патент РФ №2020106337 от 10.02.2020).

Задачей изобретения является возможность объективизировать причину неблагоприятного исхода при ИБС путём макроскопической оценки проходимости коронарных артерий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Способ основан на принципах доказательной медицины, который уточняет патологический процесс в зоне стентирования коронарных артерий в послеоперационном периоде, что крайне важно для прогнозирования осложнений и танатогенеза ИБС.

Техническим результатом изобретения является разработка способа патологоанатомического вскрытия коронарных артерий после их стентирования, позволяющий определить локализацию, длину, диаметр, состояние просвета стента (стентов), просветов артерий ниже и выше его локализации (Рисунок 2).

Особое внимание обращают на локализацию (в сантиметрах от устья артерии), размеры стента (длина, диаметр), наличие фиксации к стенке артерии (слабая, плотная), проходимость стента (тромб, кровяной сверток, фиброзная ткань), состояние внутренней оболочки артерии (стабильная или нестабильная атеросклеротическая бляшка, тромбоз, кальциноз стенки).

После вскрытия коронарных артерий дистальнее и проксимальнее места стентирования, оценки локализации и проходимости стента, морфометрических исследований просвета артерии на всем протяжении, макрофотосъемки, приступают к извлечению стента из просвета сосуда. Прямыми сосудистыми ножницами отсепааровывают коронарную артерию от ее устья и до дистальных ветвей, маркируют проксимальные и дистальные отделы артерии (артерий), вырезают стенки артерий для выполнения гистологического исследования.



Рисунок 2 – Техника вскрытия коронарной артерии в местах локализации стента (патент на изобретение №2020106337)

Полученные фрагменты КА выдерживали в течение 24 часов в растворе нейтрального забуференного формалина 10%-ов, после чего производили проводку с использованием микроволнового гистопроцессора закрытого типа Logos (Milestone, Италия) по стандартному протоколу и заливку в парафин с использованием готовой парафиновой смеси «Гистомикс» (Эргопродакшн, РФ) и заливочной станции (SLEE, Германия). Срезы толщиной 3 мкм получали на ротационном микротоме Leica RM2125 RTS (Leica Biosystems, Германия). Микроскопию и фотографирование полученных гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM 1000 с фотопринадлежностями (Leica Microsystems, Германия).

Для иммуногистохимического этапа исследования парафиновые срезы толщиной 3 мкм монтировали на предметные стекла с гидрофильным адгезивным покрытием PC1 (Citotest, Китай). Далее проводили протокол окраски, рекомендованный производителем первичных антител (Cell Marque Corporation, США), включающим демаскировку антигена буфером 3 в 1 Trilogy (Cell Marque Corporation, США), блокирование эндогенной пероксидазы блокирующим раствором Peroxide Block (Cell Marque Corporation, США), снижение фоновой окраски блокирующим раствором Background Block (Cell Marque Corporation, США). Инкубировали срезы с первичными антителами (Таблица 3) при температуре 25°C в течение 25 минут, затем, промывали буфером TBS IHC Wash Buffer + Tween (Cell Marque Corporation, США), после чего приступали к этапу визуализации с использованием двухступенчатой безбиотиновой системы детекции HRP HiDef 2-Step Polymer Detection Kit (Cell Marque Corporation, США). Далее, срезы для визуальной оценки иммуногистохимических реакций докрашивали гематоксилином Майера в течение одной минуты. Срезы для компьютерной морфометрии не докрашивали. Проводили дегидратацию срезов спиртом этиловым 95%-ов и орто-ксилолом, после чего заключали в синтетическую монтирующую среду под покровное стекло. Микроскопию и фотографирование полученных препаратов осуществляли с помощью микроскопа с фотопринадлежностями (Leica Microsystems, Германия).

Таблица 3 – Первичные антитела с указанием разведения

Название антитела	Производитель (фирма)	Клон	Происхождение антитела	Разведение
1	2	3	4	5
CD3	Cell Marque, США	MRQ-39	rabbit monoclonal a/b	1:200
CD31	Cell Marque, США	JC70	mouse monoclonal a/b	rtu
CD34	Cell Marque, США	QBEnd/10	mouse monoclonal a/b	1:200
CD45	Cell Marque, США	2B11&PD7/26	mouse monoclonal a/b	1:200
CD68	Cell Marque, США	Kp-1	mouse monoclonal a/b	1:200
vWF	Cell Marque, США	factor VIII-R Ag	rabbit polyclonal a/b	rtu
SMA	Cell Marque, США	1A4	mouse monoclonal a/b	rtu
Примечание – a/b – antibody.				

Для оценки степени выраженности гистологических и иммуногистохимических изменений в стенках КА основная группа была разделена на подгруппы с учетом сроков

наступления летальных исходов: 1-я группа – до 3 суток, 2-я группа – 3-7 суток, 3-я группа – 7-15 суток после стентирования. В соответствии с предложенной временной градацией развития ранних послеоперационных изменений мы проводили морфологическую, иммуногистохимическую оценку состояния КА в местах установки стентов.

Для оценки степени поражений КА сердца мы разработали и использовали шкалу полуколичественной оценки следующих признаков: альтерация (дистрофия и некроз), десквамация, регенерация клеток эндотелия, тромбоз, нейтрофильная инфильтрация, лимфоцитарная инфильтрация, макрофагальная инфильтрация стенок КА, фиброз интимы, неоваскуляризация, степень выраженности атеросклероза (липосклероз, атерома, изъязвление, атерокальциноз). Морфометрическая оценка указанных признаков проводилась с учетом подсчета в 5 полях зрения при увеличении в 200 раз.

Изменения выражали в процентах: отсутствие признака (0%-ов), слабый признак (1 – 25%-ов), умеренный признак (26 – 50%-ов), выраженный признак (51 – 75%-ов), резко выраженный признак (76 – 100%-ов). В дальнейшем, метод полуколичественной оценки патологоанатомических признаков был дополнен морфометрическим анализом с помощью специального программного обеспечения и последующей статистической обработкой данных.

Для проведения морфометрического анализа использовали программное обеспечение с открытым исходным кодом ImageJ (US National Institutes of Health, США) и фотографии препаратов с увеличением объектива x10, x20, x40. Для препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, осуществляли измерение количества клеточных элементов в интимае в 5 полях зрения при увеличении в 200 раз.

После выполнения иммуногистохимических реакций определяли площадь, занимаемую красителем в тканевой структуре. Критерием интенсивности реакции или выраженности патологического процесса служил коэффициент площади окрашивания (КПО) – отношение суммарной площади цветного продукта окрашивания к общей площади гистологического препарата, выраженное в процентах [Веревкин А.А. и соавт., 2020].

Статистическую обработку результатов выполнили на персональном компьютере с применением статистических инструментов программы MedCalc Statistical Software version 19.1.3.

Расчёт проведен в четырех секторах каждого изображения. Характер распределения всех выборочных значений осуществлялся с помощью критерия W-критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение отличалось от нормального, для характеристики вариационных рядов использовали медиану, первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]). Достоверность различия выборочных значений оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Нулевую гипотезу отвергали при пороговом значении  $p < 0,05$ . Для корреляционно-регрессионного анализа после логарифмического преобразования использовался линейный коэффициент корреляции Спирмена. Для расчёта линейного коэффициента эластичности и коэффициента детерминации был выполнен расчет внутригрупповой и межгрупповой дисперсии для каждой сравниваемой пары групп.

## Гистологические и иммуногистохимические изменения коронарных артерий в контрольной группе

Полученные гистологические данные позволили выделить пять вариантов нестабильных атеросклеротических бляшек (АБ) коронарных артерий сердца: 1) с преобладанием пенистых клеток (макрофагов); 2) с внутривеночным кровоизлиянием в бляшку; 3) с дистрофическими изменениями и кальцинозом бляшки; 4) с признаками неангиогенеза бляшки; 5) с хроническим воспалением в бляшке.

Основными гистологическими ориентирами, позволившими выделить данные варианты нестабильной АБ были: площадь атеромы, площадь фиброзной покрышки, площадь кальциноза, площадь кровоизлияний, количество пенистых клеток (макрофагов), количество лимфоцитов, количество сосудов. Наши данные дополняют ранее выполненные работы, посвященные строению атеросклеротических бляшек различных артерий, и помогают по-новому взглянуть на их структурные особенности [Nafiane A., 2019; Mushenkova N.V. et al., 2020].

Иммуногистохимическое исследование нестабильных бляшек при АБ КА выявило следующие изменения. Маркеры эндотелия – CD31, фактор vWF имели линейную или линейно-дискретную экспрессию, что свидетельствовало об отсутствии признаков нарушения реологических свойств крови и тромбоза.

Воспалительная клеточная реакция стенок КА была представлена умеренно выраженной цитоплазматической экспрессией белка CD3, очаговой цитоплазматической экспрессией белка CD68 преимущественно в поверхностных слоях интимы и субинтимально. Кроме того, среди CD68-позитивных клеток присутствовали пенистые макрофаги, указывающие на наличие атеромы в стенке КА.

Маркер гладкомышечных клеток – SMA – выявлялся неравномерно в интима и субинтимально, с гипоэкспрессией его в мышечной оболочке КА, что, возможно, указывало на нарушение функциональной активности данной популяции клеток и изменение их фенотипа. Принимая во внимание, что нестабильная АБ представляет собой патологический процесс в динамике развития, можно полагать, что представленные морфологические варианты могут указывать на различную роль как клеточных, так и внеклеточных компонентов коронарной артерии.

Важное значение, на наш взгляд, в морфогенезе нестабильной АБ имеют пенистые клетки (макрофаги), которые могут иметь как моноцитарное происхождение, так и возникать путем трансдифференцировки из гладкомышечных клеток (Woollard KJ, Geissmann F., 2010; Тодоров С.С., 2019; Пигаревский П.В. и соавт., 2021).

По-видимому, пенистые клетки могут не только выступать в роли фагоцитов, захватывая липидные частицы, но и участвовать в секреции тканевых металлопротеиназ, вызывающих деградацию структуры сосудистой стенки – гладкомышечных клеток, коллагеновых волокон, протеогликанов или цитокинов (интерлейкинов), фактора роста эндотелия сосудов. Возможно, дефицит энзимов фагоцитов при избыточной липидной инфильтрации стенки коронарной артерии может вызвать апоптоз самих клеток с последующим накоплением солей кальция в стенке. Однако, данное положение требует дальнейшего биохимического и молекулярно-генетического исследования.

Представленное морфологическое исследование особенностей строения нестабильных АБ коронарных артерий сердца контрольной группы показало

преобладание макрофагов CD68 – пенистых клеток в их стенках. Развитие стабильной и нестабильной бляшки зависит от клеточно-экстрацеллюлярных взаимоотношений стенок КА, в частности эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, а также лимфоцитов и макрофагов, что может дополнить наше представление о динамике развития атеросклероза.

### Ангиографическое исследование коронарных артерий при ишемической болезни сердца

В ходе исследования нами было проанализировано 35 медицинских карт умерших. Все пациенты поступали в кардиологическое отделение по скорой медицинской помощи с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС). В стационаре всем пациентам был установлен диагноз острого ИМ на основании повышения концентрации сердечного тропонина в крови и появления патологических зубцов Q на ЭКГ.

На основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС, утвержденных Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2020 г (ID:154), всем пациентам выполнена коронарография (КГ) с последующей реваскуляризацией миокарда (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование КА) в первые 2–72 часа после госпитализации. КГ выполнялась на ангиографическом комплексе Innova IGS 530 с детектором 30 см производства General Electric (США-Франция). Всем пациентам были имплантированы коронарные стенты третьего поколения с ультратонкими балками и биорастворимым покрытием на основе полимеров молочной кислоты (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Схема стента

Физико-химические характеристики стента:

- номинальное давление – 9 атм;
- материал стента – кобальт-хром;
- толщина балок – 65 мкм;
- полимер – биорастворимый на основе полимеров молочной кислоты;
- лекарственное вещество – сиролимус;
- время разложения полимера и высвобождения лекарственного вещества – 3-4 месяца.

Представленные результаты клинических данных пациентов с ОКС, инфарктом миокарда, а также результаты диагностической и контрольной коронарограмм, выполненных у пациентов до и после стентирования КА, дают основание сделать определенные выводы.

Осложнения после стентирования КА возникали в ранние сроки (в первые 15 суток от начала манифестации заболевания). При этом признаков стенозирования просветов КА за счет атеросклеротических бляшек или тромбов на контрольных коронарограммах не было. На основании этого можно полагать, что важным в патогенезе осложнений могли служить тромбы / тромбоэмболы мелких, дистальных ветвей КА как результат предшествующей измененной гемодинамики (спазм, нестабильная бляшка с окклюзией просвета).

В нашем исследовании было показано, что во всех наблюдениях летальных исходов у пациентов в ранние сроки после стентирования КА отмечалась проходимость стентов по результатам КАГ. Однако, в течение первых 15 дней после операций наступали осложнения, прежде всего, обусловленные развитием и прогрессированием острой сердечной недостаточности. Вероятно, причиной могли служить нарушения гемодинамики КА в области как самих стентов, так и ветвей КА вследствие эндотелиальной дисфункции, с развитием изменений вазотонуса, адгезивных свойств и изменений скорости кровотока.

На наш взгляд, после проведения стентирующих операций на КА следует обращать внимание на показатели эндотелиальной дисфункции – CD31, фактора Виллебранда, которые отражают состояние первичного гемостаза и риска тромбоза, что позволит профилактировать развитие острого инфаркта миокарда.

### **Гистологические и иммуногистохимические изменения коронарных артерий после стентирования в сроки 0-3 суток**

Морфологическое исследование интимы КА в ранние сроки после выполнения стентирующих операций выявило особенности.

Применение обычной окраски гематоксилином-эозином стенок КА не позволяет в полной мере оценить наличие и степень повреждения клеток эндотелия, тромбоцитов, что крайне важно для суждения о наличии тромбоза артерий.

Использование маркеров клеток эндотелия (ФВ, CD31) в первые 3 суток после стентирования позволяет увидеть яркую линейную и линейно-сетчатую экспрессию ФВ, в тоже время слабовыраженную реакцию CD31.

Подобные изменения экспрессии белков, на наш взгляд, могут свидетельствовать о повреждении клеток эндотелия стенок КА после стентирования и высоком адгезивном потенциале тромбоцитов в зоне имплантации стентов.

Первичное повреждение клеток эндотелия, а затем активация эндотелиально-тромбоцитарного звена гемостаза, вероятно могут в дальнейшем принимать участие в образовании и прогрессировании тромба КА, что способствует ишемии и возникновению инфаркта миокарда.

Кроме того, слабовыраженная экспрессия клеток (CD3, CD68) в области стентов КА является воспалительной реакцией в связи с дегенеративными изменениями стенок КА при атеросклерозе, атероме, что подтверждается слабой экспрессией белка SMA в связи с атрофией гладкомышечных клеток артерий меди.

### **Гистологические и иммуногистохимические изменения коронарных артерий после стентирования в сроки 3-7 суток**

Спустя 3-7 суток после стентирования КА наибольшие гистологические и иммуногистохимические изменения возникают в интиме и субинтимально. Они представлены альтеративными изменениями клеток эндотелия, деэндотелизацией (дистрофия и некроз клеток эндотелия), образованием пристеночных смешанных тромбов, содержащих нити и волокна фибрина, лизированные эритроциты, немногочисленные нейтрофилы.

Важными иммуногистохимическими маркерами повреждения интимы и клеток эндотелия являются экспрессия белка CD31, фактора Виллебранда в клетках эндотелия интимы и пристеночных тромбах. Степень выраженности воспалительной инфильтрации в эти сроки после стентирования представлены слабовыраженной лимфоцитарной инфильтрацией за счет CD3+ Т-лимфоцитов, CD68-позитивных макрофагов, с распространением в субинтимальный слой и вокруг атеросклеротических бляшек. Структурный каркас стенок КА представлен дистрофически измененными под влиянием атеросклеротических бляшек гладкомышечными клетками, экспрессирующими SMA, преимущественно в субинтимальном слое и средней оболочке артерий.

### **Гистологические и иммуногистохимические изменения коронарных артерий после стентирования в сроки 7-15 суток**

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования стенок КА в области стентов позволили обнаружить особенности поражения. В интиме и субинтимально имелись признаки атеросклеротической бляшки, представленной липидными массами. На поверхности интимы, со стороны клеток эндотелия имелись мелкие тромбоцитарные и эритроцитарные агрегаты, формирующие пристеночные тромбы. Обращало внимание, что воспалительная реакция вокруг тромбов отсутствовала или была слабовыраженной.

Иммуногистохимическое исследование стенок КА в области стентов выявило интересные особенности поражения. Экспрессия белка CD31 была линейной цитоплазматической в клетках эндотелия, яркой, местами с участками их репаративной регенерации. Фактор Виллебранда ярко экспрессировался на всем протяжении в клетках эндотелия, при этом он не обнаруживался в тромбоцитах.

Обращало внимание, что воспалительная инфильтрация, представленная CD3+, CD68+ клетками была очаговой, умеренно выраженной, с преобладанием CD68-макрофагов и локализацией в субинтимальных отделах стенок КА в области стента, вокруг расположения атеросклеротических бляшек. Кроме того, со стороны субинтимальных отделов атеросклеротических бляшек и в интиме встречались участки неравномерной экспрессии белка SMA, который указывал на отсутствие повреждений стенок КА в области стентов.

Выявленные гистологические и иммуногистохимические изменения в 3 группе пациентов после стентирования КА в сроки 7-15 суток от начала заболевания, позволяют



думать о процессах регенерации клеток эндотелия интимы КА, о чем свидетельствует экспрессия маркеров CD31, CD34, фактора фон Виллебранда.

Кроме того, экспрессия белков CD3, CD68 в области атеросклеротических бляшек указывает на наличие хронического продуктивного воспаления в них, при этом в местах установки стентов в КА лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация не выражены.

### **Компьютерная морфометрия и статистическая обработка результатов гистологического и иммуногистохимического исследования коронарных артерий в ранние сроки после стентирования**

Анализ полученных результатов привел нас к мысли о том, что при патоморфологическом исследовании имеются отличительные признаки изменений КА в ранние сроки стентирования.

Принимая во внимание, что основным клеточным элементом повреждения при стентировании КА являются клетки эндотелия, мы провели сравнительную морфологическую оценку с учетом полуколичественных значений (+ слабый признак, ++ умеренный признак, +++ сильный признак). Морфологические признаки поражения стенок КА в группе контроля и основных группах после стентирования КА включали следующие показатели: дистрофия или некроз эндотелиоцитов, пристеночные тромбы (фибриновые, смешанные), нейтрофильная реакция, лимфо-макрофагальная инфильтрация, интрамуральное кровоизлияние, регенерация эндотелиоцитов (Рисунок 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные морфологические изменения, обусловленные дистрофией и некрозом клеток эндотелия, формированием пристеночных тромбов с окружающей лейкоцитарной (нейтрофильной) реакцией, были у пациентов, умерших спустя 3-7 суток после стентирования, в то же время как признаки регенерации клеток эндотелия были отмечены у погибших после 7-15 суток после операции.

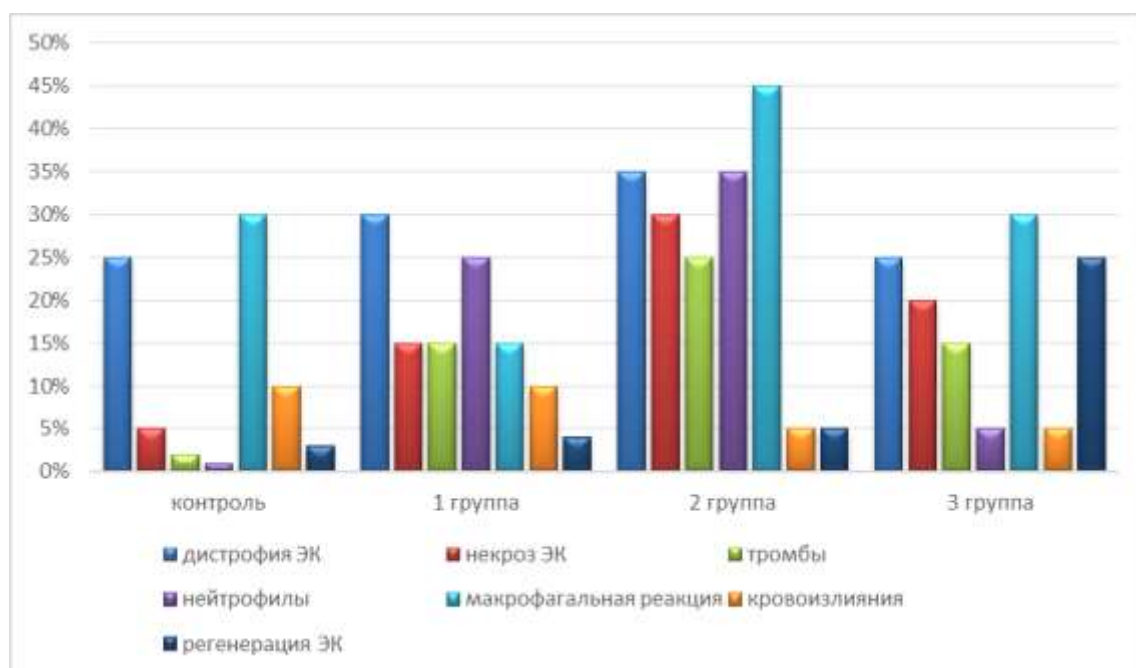


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика основных морфологических изменений в стенках КА после стентирования в ранние сроки

Учитывая, что наиболее важными для диагностики и оценки эндотелиальной дисфункции являются иммуногистохимические маркеры CD31 и vWF, мы провели компьютерную морфометрию с использованием программы Image J с последующей математической обработкой полученных данных.

При анализе взаимоотношений белков эндотелиального повреждения и дисфункции было показано, что во всех группах возникают конкордантные изменения, обусловленные, с одной стороны, дистрофией и некрозом эндотелиоцитов КА, с другой, с изменением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, что способствовало тромбообразованию в области установки стентов в сроки 3-7 суток после операций. При этом выявление яркой экспрессии молекул CD31 и vWF в стенках КА приближалось к контрольным значениям, что свидетельствовало о развитии в интима процессов репаративной регенерации эндотелия и снижения риска развития тромбоза в сроки 7-15 суток после стентирования.

Вероятно, ключевой молекулой при повреждении эндотелия является CD31, отражающая состояние адгезионных свойств клеток эндотелия, в то время как vWF, по-видимому, «включается» как молекула в ответ на нарушение проницаемости интимы и возникновения турбулентности кровотока с последующей активацией тромбоцитарного звена гемостаза (Рисунок 5).

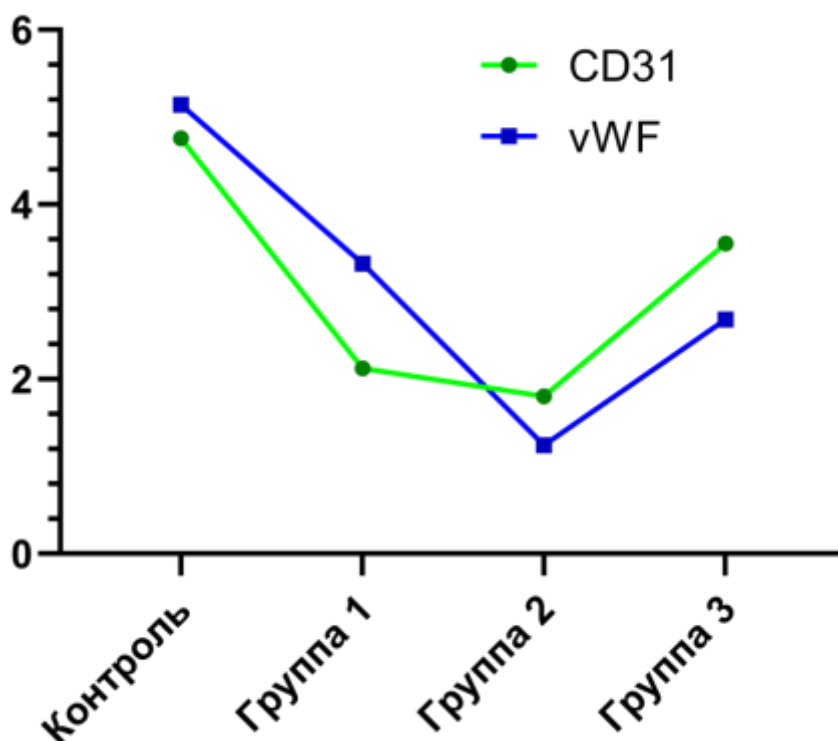


Рисунок 5 – Взаимоотношения экспрессии белка CD31 и фактора Виллебранда в разных группах после стентирования КА

Для оценки экспрессии молекул CD3, CD68 в стенках КА в контрольной и основной группах в разные сроки после стентирования был проведен сравнительный компьютерный анализ с математической обработкой полученных данных (Таблица 4).

Таблица 4 – Компьютерная морфометрическая оценка показателей CD31, фактора Виллебранда, CD3, CD68 в разные сроки после стентирования

Маркер	Контроль, %	Группа 1, %	Группа 2, %	Группа 3, %	КК
1	2	3	4	5	6
CD31	4,76 [4,63; 4,85]	2,12 [2,04; 2,18]*	1,80 [1,67; 1,92]*#	3,55 [3,40; 3,68]*#"	r=0.80 (p=0.33)
vWF	5,14 [4,99; 5,30]	3,32 [3,21; 3,41]*	1,24 [1,19; 1,30]*#	2,68 [2,57; 2,76]*#"	
CD3	1,17 [1,06; 1,29]	2,32 [2,14; 2,50]*	0,59 [0,49; 0,70]*#	1,57 [1,48; 1,69]*#"	r=0.46 (p=0.27)
CD68	1,75 [1,54; 1,83]	3,18 [3,08; 3,23]*	6,02 [5,74; 6,30]*#	4,41 [4,27; 4,55]*#"	

Примечания – \* – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; # – p < 0,05 по сравнению с группой 1; " – p < 0,05 по сравнению с группой 2. КК – линейный коэффициент корреляции.

Полученные данные также коррелировали с данными полуколичественной оценки. Было показано, что экспрессия белка CD3 в группе контроля была низкой, в то же время в сроки 0-3 дней после стентирования отмечалось ее некоторое повышение с последующим снижением данного показателя во 2 и 3 группах. Экспрессия белка CD68 имела свои особенности. Так, в группе контроля экспрессия данной молекулы была слабо выраженной, с резким увеличением площади экспрессии во 2 группе, меньше в 3 группе (Рисунок 6). Таким образом, роль CD68+ макрофагов в ранние сроки после стентирования КА была заметно более выраженной по сравнению с CD3+ Т-лимфоцитами.

Выполненное иммуногистохимическое исследование с оценкой белков эндотелиальной дисфункции и клеточной воспалительной инфильтрации позволило выявить интересные особенности в стенках КА в ранние сроки после стентирования (Рисунок 7).

Было показано, что, по сравнению с контрольной группой, наиболее значимые морфологические изменения наблюдались в сроки 3-7 дней после стентирования. Это было обусловлено снижением экспрессии маркеров эндотелиальной дисфункции – CD31, vWF, с одной стороны, а с другой – выраженной экспрессией маркера макрофагов CD68. При сопоставлении с морфологическими данными в основе этих процессов были некробиоз и некроз клеток эндотелия с наличием дезэндотелизации, пристеночные тромбы (фибриновые, смешанные), очаговая макрофагальная инфильтрация интимы и субинтимальной зоны.

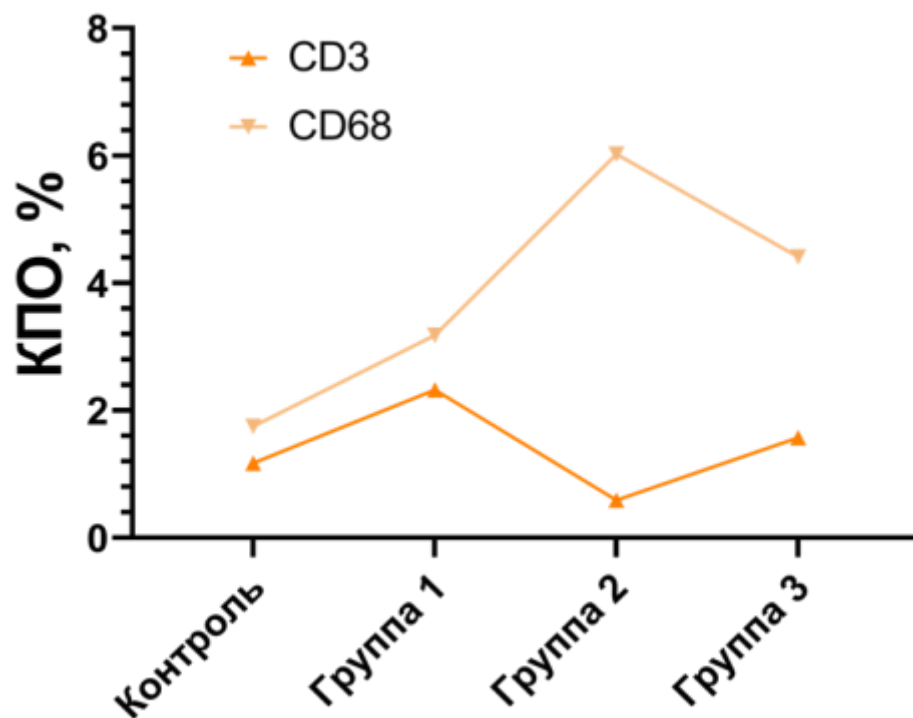


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика белков CD3 и CD68 в ранние сроки после стентирования коронарных артерий

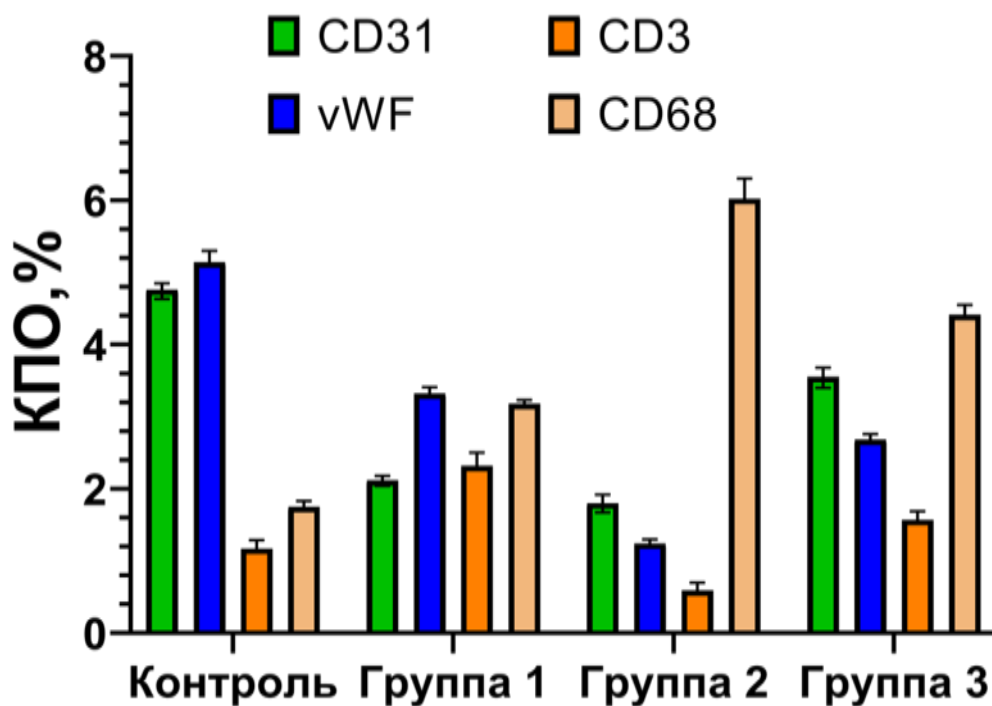


Рисунок 7 – Сравнительный анализ экспрессии белков CD31, vWF, CD3, CD68 в стенках коронарных артерий в ранние сроки после стентирования

По мнению отдельных авторов, в местах повреждения сосудов и воспаления накапливаются фибрин, тромбин, гистамин, которые усиливают секрецию мультимеров фактора Виллебранда [Алексеева И.В., Уразгильдеева С.А., 2022]. Кроме того, в большом обзоре исследователей представлено, что молекула vWF принимает участие в развитии эндотелиальной дисфункции [Степанова Т.В. и соавт., 2019].

В отдельных патоморфологических работах приводятся сведения о роли ФВ в генезе эндотелиальной дисфункции после операций стентирования с повышением его экспрессии [Владимирская Т.Э. и соавт., 2015]. Однако авторы не проводят сопоставление экспрессии фактора Виллебранда в разные сроки после стентирования КА с другими белками эндотелиального происхождения, такими как CD31.

Подобные изменения, по-видимому, указывают на процессы альтерации клеток эндотелия, с одной стороны, а с другой, свидетельствуют о реактивных воспалительных изменениях с участием CD68+ макрофагов, экспрессия которых наиболее выражена в сроки 3-7 суток после стентирования КА. Спустя 7-15 суток после стентирования КА отмечались признаки регенерации клеток эндотелия, о чем свидетельствовала экспрессия белков CD31 и vWF.

Мы считаем, что полученные патоморфологические и иммуногистохимические данные об особенностях развития эндотелиального повреждения с учетом белков CD31, vWF в ранние сроки после стентирования отражают динамику альтеративных, воспалительных, регенераторных процессов в стенках КА.

Подобных работ, посвященных изучению динамики иммуноморфологического состояния КА в ранние сроки после стентирования, мы не обнаружили.

При сопоставлении степени выраженности клеточной воспалительной реакции в стенках коронарных артерий в ранние сроки после стентирования были получены определенные закономерности. Подобные клеточные изменения могут указывать на провоспалительную роль CD68-позитивных макрофагов в генезе реакции на повреждение эндотелия. С другой стороны, сохранение количества CD68+ клеток спустя 7-15 суток после стентирования может свидетельствовать об их участии в процессах регенерации эндотелиоцитов, что в дальнейшем может послужить источником ремоделирования сосудистой стенки.

Современные морфологические работы, в основном, посвящены роли клеток воспаления при атеросклерозе КА [Cortenbach K.R.G. et al., 2022]. Однако, динамика клеточной воспалительной реакции в ранние сроки после стентирования КА малоизучена, что подтверждает актуальность выполненной нами работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы считаем, что полученные гистологические и иммуногистохимические данные об особенностях развития эндотелиального повреждения с учетом белков CD31, фактора Виллебранда в ранние сроки после стентирования КА, отражают динамику альтеративных, воспалительных, регенераторных процессов в стенках КА. Данные белки могут служить предикторами оценки раннего тромбоза мелких ветвей КА, что позволит прогнозировать послеоперационные осложнения (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца) и таким образом стратифицировать клинические группы пациентов с данной патологией.

Подобных работ в литературе, посвященных изучению морфоиммуногистохимической динамики состояния КА в ранние сроки после стентирования, мы не обнаружили.

При сопоставлении степени выраженности клеточной воспалительной реакции в стенках КА в ранние сроки после стентирования были получены определенные закономерности. Так, в группе контроля количество экспрессируемых CD3, CD68 были на низком уровне (1,17%-ов КПО, 1,75%-ов КПО соответственно). Однако, после стентирования КА, в первые 7 суток был отмечен рост количества CD68 макрофагов (6,02%-ов КПО) по сравнению с CD3 Т-лимфоцитами (0,59%-ов КПО). Подобные клеточные изменения могут указывать на провоспалительную роль CD68 макрофагов в генезе реакции клеток на повреждение клеток эндотелия. С другой стороны, сохранение количества CD68 макрофагов (4,41%-ов КПО) спустя 7-15 суток после стентирования может свидетельствовать об их участии в процессах регенерации эндотелиоцитов, что в дальнейшем может послужить источником ремоделирования сосудистой стенки.

Современные морфологические работы, в основном, посвящены роли клеток воспаления при атеросклерозе КА (Cortenbach K.R.G. et al., 2022). Однако, динамика клеточной воспалительной реакции в ранние сроки после стентирования КА малоизучена, что подтверждает актуальность выполненной нами работы.

## ВЫВОДЫ

1. Данные комплексного клинического, коронароангиографического, гистологического и иммуногистохимического исследований коронарных артерий в ранние сроки после стентирования свидетельствуют о процессах прогрессирующей эндотелиальной дисфункции.
2. Гистологические изменения коронарных артерий имеют значимые различия в сроки 0-3, 3-7, 7-15 суток. При этом в первые трое суток наблюдается деэндотелизация с формированием мелких пристеночных тромбоцитарных тромбов с тонкими структурами фибрина и агрегатов эритроцитов, локализующихся в местах «распорок» стентов, умеренно выраженной нейтрофильной инфильтрацией, мелкими кровоизлияниями в интиму и меди.
3. Эндотелиопатия с тромбообразованием и воспалительной реакцией наиболее выражена через 3-7 суток после стентирования коронарных артерий. Признаками повреждения интимы коронарных артерий являются низкая экспрессия CD31 (коэффициент площади окрашивания 1,8%-ов) и фактора Виллебранда (коэффициент

площади окрашивания 1,24%-ов) в эндотелии с гиперэкспрессией последнего в пристеночных тромбах, инфильтрация CD3+ Т-лимфоцитами (коэффициент площади окрашивания 0,59%-ов) и CD68+ макрофагами со статистически достоверным преобладанием последних (коэффициент площади окрашивания 6,02%-ов).

4. Регенерация клеток эндотелия венечных артерий с восстановлением его свойств наблюдается на второй неделе после операции (экспрессия CD31 и vWF 3,55 и коэффициент площади окрашивания 2,68%-ов, соответственно). При этом инфильтрация макрофагами сохраняется с уменьшением их количества (коэффициент площади окрашивания 4,41%-ов).

5. Вскрытие коронарных артерий в ранние сроки после стентирования должно производиться продольно прямыми сосудистыми ножницами с отделением артерии от ее устья и до дистальных ветвей, маркировкой отделов с последующим гистологическим исследованием, что позволяет сопоставить данные аутопсии с результатами коронарографии с оценкой тромбоза, стеноза и прогрессирующего атеросклероза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Вскрытие венечных артерий в ранние сроки после стентирования следует проводить в соответствии с разработанной методикой для предупреждения повреждения стенок артерий.

2. В практической работе патологоанатомов следует обращать внимание на морфологические, иммуногистохимические признаки эндотелиальной дисфункции коронарных артерий после стентирования с учетом экспрессии белков CD31, vWF, а также воспалительной реакции (CD3, CD68), что позволит обосновать танатогенез ранних послеоперационных осложнений.

3. Маркеры эндотелия CD31, vWF необходимо использовать в клинике на пред- и послеоперационном этапах у больных, подвергающихся стентированию венечных артерий для мониторинга процессов тромбообразования.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На основании полученных в ходе исследования результатов планируется изучение маркеров эндотелиальной дисфункции (CD31, vWF) в более поздние сроки у больных после стентирования коронарных артерий при ишемической болезни сердца для изучения процессов ремоделирования артерий.

Предполагается разработка и оптимизация протоколов морфометрического анализа изображений стенок венечных артерий для стандартизации патологоанатомических и иммуногистохимических исследований, в том числе после стентирования.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Патент № 2725858 С1 Российская Федерация, МПК А61В 16/00. Способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий после стентирования: № 2020106337: заявл. 10.02.2020: опубл. 06.07.2020 / Тодоров С. С., Сидоров Р. В., Березовский Д. П., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С. – 6 с.
2. Интимальная гиперплазия внутренней грудной артерии при реваскуляризации миокарда / С.С. Тодоров, А.А. Дюжиков, В.Ю. Дерибас, А.С. Казьмин [и др.]. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т.13. – №6. – С. 497-501.
3. **Иммуногистохимическая оценка фактора Виллебранда и CD31 в интима коронарных артерий в ранние сроки после стентирования / С.С.Тодоров, В.Ю. Дерибас, А.С. Казьмин, С.С. Тодоров. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33277> (дата публикации: 28.02.2024).**
4. Тодоров, С. С. К вопросу о морфологии коронарных стентов в ранние сроки после вмешательства / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерибас, С. С. Тодоров, Т. С. Быстренкова, А. В. Головинова // Актуальные вопросы морфологии. Материалы XX научной конференции студентов, молодых ученых и специалистов, посвященной памяти доцента А.В. Маркевич. – Ростов-на-Дону:РостГМУ, 2023. – С. 89-95.
5. **Морфоиммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования / С. С. Тодоров, С. С. Тодоров, В. Ю. Дерибас, А. С. Казьмин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – № Т. 20. - №2. – С. 109-115.**
6. Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерибас, А. С. Казьмин, С. С. Тодоров (мл.) // Кардиология. – 2021. – Т.61 – № 7. – С. 79-84.
7. Тодоров, С. С. Морфологические изменения в коронарных артериях в ранние сроки после стентирования / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерибас, С. С. Тодоров, Т.С. Быстренкова // Экология, здоровье, образование. IX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных: сборник материалов. – Ростов-на-Дону:РостГМУ, 2023. – С. 53-59.
8. **Морфологические особенности строения нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца / С.С. Тодоров, В.Ю. Дерибас, Р.В. Сидоров, А.С. Казьмин [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31054> (дата публикации: 05.09.2021).**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 КА – коронарная артерия  
 КАГ – коронароангиография  
 КПО - коэффициент площади окрашивания  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 SMA – гладкомышечный актин  
 vWF, ФВ – фактор фон Виллебранда