

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дерибас Виктория Юрьевна

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

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Тодоров Сергей Сергеевич

доктор медицинских наук, доцент

Ростов-на-Дону – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Роль интимы в развитии атеросклероза коронарных артерий	14
1.2. Роль компонентов средней оболочки коронарных артерий в генезе атеросклеротической бляшки	21
1.3. Роль компонентов адвентициальной оболочки и жировой ткани в генезе атеросклероза коронарных артерий	24
1.4. Морфологические изменения в коронарных артериях после стентирования при ишемической болезни сердца	26
1.5. Роль клеток эндотелия в коронарных артериях после стентирования	30
1.6. Роль гладкомышечных клеток в коронарных артериях после стентирования	33
1.7. Роль макрофагов в коронарных артериях после стентирования.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Характеристика материала.....	41
2.2. Методы морфологического исследования.....	43
2.3. Иммуногистохимические методы	44
2.4. Компьютерная морфометрия	46
2.5. Статистический анализ	47
ГЛАВА 3. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ	48
ГЛАВА 4. АНГИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	61

ГЛАВА 5. МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ВСКРЫТИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ	80
ГЛАВА 6. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ (0-3 СУТОК)	85
ГЛАВА 7. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ (3-7 СУТОК)	96
ГЛАВА 8. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ (7-15 СУТОК)	105
ГЛАВА 9. КОМПЬЮТЕРНАЯ МОРФОМЕТРИЯ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ.....	111
ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

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 стентирующих 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 стентирующих 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 стентирующих 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 коронарных артериях 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 венечных 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 венечных 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 венечных 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, подтверждается использованием комплексного клинико-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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

По современным данным, атеросклероз представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание с накоплением в стенках артерий мышечно-эластического типа β -липопротеидов, холестерина, жиробелковых масс. С одной стороны, атеросклероз является результатом избыточной инфильтрации продуктов жирового обмена в стенках коронарных артерий, с другой, возникающие при этом клеточные и внеклеточные реакции по-новому моделируют структуру сосудистой стенки, вызывая ее перестройку (Otsuka F. et al., 2015; Subbotin VM, 2016).

Особое внимание к пато- и морфогенезу атеросклероза коронарных артерий обусловлено развитием важного медико-социального заболевания – острой ИБС и ее формы ОИМ, что существенно влияет на качество и продолжительность жизни таких пациентов. Именно поэтому представленный федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» предусматривает поиск новых медицинских технологий, направленных на профилактику ранних осложнений ИБС, что в конечном итоге приведет к снижению летальных исходов.

Однако, до настоящего времени сохраняются вопросы, связанные с пониманием дефиниций атеросклероза коронарных артерий, стадий развития и его осложнений.

Работами последних лет было показано, что атеросклероз в общем, как и атеросклероз коронарных артерий, в частности, может иметь разное происхождение. В современной литературе представлены теории атеросклероза коронарных артерий, среди них: 1) инфильтрационная (ретенционная); 2) повреждение эндотелия; 3) воспалительная; 4) поражение питающих сосудов (*vasa vasorum*) (Nakashima Y. et al., 2007; Gimbrone M. A., Jr, García-Cardena, G., 2016; Wang D. et al., 2017; Zorc-Pleskovic R. et al., 2018).

Несомненно, каждая из теорий заслуживает внимания, тем более что от понимания субстрата атеросклероза и особенностей его прогрессии (регрессии) зависят возникающие при этом осложнения.

В основе инфильтрационной (ретенционной) теории развития атеросклероза артерий, впервые выдвинутой еще Н.Н. Аничковым в 1913 г., лежит процесс накопления холестерина и его эфиров, липопротеидов в стенках с последующим повреждением клеток эндотелия. Повышенная инфильтрация липопротеидов и эфиров холестерина вызывает как альтеративные процессы в интиме (дистрофия и некробиоз) клеток эндотелия, так реактивные изменения со стороны гладкомышечных клеток. Кроме того, в этих процессах могут принимать участие моноциты, которые впоследствии трансформируются в макрофаги стенок артерий (Тодоров С.С., 2009; Пигаревский П.В. и соавт., 2019).

Сторонники инфильтрационной теории атеросклероза, в том числе коронарных артерий, считают, что гиперхолестеринемия и активация макрофагов сосудистой стенки лежат в основе последующего развития атеросклеротической бляшки. Благодаря инфильтрации сосудистой стенки коронарных артерий липидами, холестерином, происходит активация фагоцитарной активности макрофагов, о чем свидетельствует формирование светлых вакуолей в их цитоплазме и секреция цитокинов (Cochain С., Zernecke А., 2015).

Известно, что цитокины представляют собой белковые молекулы, участвующие в клеточной и внеклеточной интеграции и регуляции. В этой связи описано, что макрофаги могут секретировать провоспалительные (гамма-интерферон, интерлейкины-1, 6, фактор некроза опухоли альфа), противовоспалительные (интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1), фактор роста фибробластов (FGF) (Lebastchi А.Н. et al., 2011; Cooley В. С. et al., 2014).

Очевидно, как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины продуцируются не одновременно одними и теми же макрофагами,

а фагоцитарными клетками с разным клеточным фенотипом. В настоящее время описаны различные группы макрофагов – M1, M2, Mox, M4, Mhem, Trem. Наиболее изученными из них являются M1, M2 макрофаги (Colin S. et al., 2014).

Так, M1 макрофаги называются провоспалительными клетками, способными продуцировать и секретировать цитокины с провоспалительным эффектом (IL-1, TNF- α , IL-6), участвуют в накоплении продуктов жирового обмена в них и внеклеточно, тем самым способствуют формированию и прогрессии атеросклеротической бляшки. По мнению ряда авторов (Wang Z. et al, 2019), такой иммунофенотип макрофагов M1 является основным виновником роста бляшки и ее вторичных повреждений.

Другой иммунофенотип макрофагов получил название M2 клеток, фагоцитов, участвующих в реакциях стабилизации или «консервации» атеросклеротической бляшки. По-видимому, это связано с возможностью поляризации мембраны M2 макрофагов при участии молекулярных регуляторов (CCR7, netrin, Sema3E), что, возможно, препятствует процессам инфильтрации холестерина и его эфиров в клетках, снижая тем самым прогрессирование атеросклеротической бляшки (Colin S. et al., 2014).

Альтернативная теория развития атеросклероза называется «реакция на повреждение» клеток эндотелия (ЭК). Данная теория основана на том, что в основе атеросклероза КА лежит первоначальное повреждение ЭК под действием метаболических факторов, в том числе при участии холестерина и его эфиров, бета-липопротеидов, артериальной гипертензии, стресса, которые инициируют альтерацию ЭК, что ведет к развитию сосудистых (вазоспазм, вазодилатация), реологических (сладж, стаз, микротромбоз) нарушений (Wang C. et al., 2013; Gimbrone M. A., Jr, García-Cardena G., 2016).

В соответствии с данной теорией развития атеросклероза КА, важным патогенетическим звеном является эндотелиальная дисфункция, что ведет, с одной стороны, к нарушению интимального барьера и поступлению продуктов жирового, белкового обмена в стенки артерий, с другой стороны –

к дисрегуляции процессов свертывающей и противосвертывающей системы крови (Bentzon J. F. et al., 2014).

Существует мнение о том, что атеросклероз КА представляет собой хроническое воспалительное заболевание с участием клеток иммунной системы – моноцитов (макрофагов), лимфоцитов [Lichtman A.N. et al., 2013]. Однако, до конца патогенез и особенности возникновения атеросклеротической бляшки в динамике развития заболевания плохо изучены.

В последние годы появилась новая теория развития атеросклероза – повреждение *vasa vasorum* коронарных артерий. Согласно этой теории, основу развития атеросклероза КА составляет разрушение или окклюзия *vasa vasorum*, ведущие к ишемии и некрозу стенок артерии. Авторы полагают, что этим можно объяснить возникновение разрывов атеросклеротической бляшки. Кроме того, обструкция питающих сосудов КА может способствовать накоплению жировых частиц с развитием липосклероза, атером, т.е. прогрессии атеросклеротической бляшки (Gossel M. et al., 2003; Mulligan-Kehoe M.J. et al., 2015).

Уделяя внимание развитию атеросклеротической бляшки – основного патогенетического субстрата атеросклероза коронарных артерий, следует отметить, что помимо холестерина, жиро-белковых масс, макрофагов и их разновидностей, участвуют и другие клеточные элементы стенок сосудов – эндотелиоциты, гладкие миоциты, адвентициальные клетки, адипоциты. Роль их в патогенезе атеросклероза неоднозначна и не всегда понятна, однако к настоящему времени в литературе существует ряд мнений относительно участия каждого из этих компонентов.

1.1. Роль интимы в развитии атеросклероза коронарных артерий

Эндотелиоциты, составляющие основу интимы коронарной артерии, представляют собой продольно расположенные элементы, которые тесно

связаны с субэндотелиальной рыхлой неоформленной соединительной тканью и внутренней эластической мембраной.

Эндотелиальные клетки (ЭК) в норме секретуют биоактивные вещества, регулирующие тонус сосудов, препятствуют адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, тем самым контролируют процессы тромбообразования, повышенной проницаемости для патогенных факторов, являются селективным диффузионным барьером между кровью и стенками сосудов.

С возрастом интима, представленная ЭК, становится многоклеточной и утолщенной. У взрослых интима венечных артерий становится толще по сравнению с медией, что, полагают, является компенсаторной реакцией в ответ на гемодинамическую нагрузку сосудов. По мнению ряда авторов, возникающая в этой связи интимальная гиперплазия не ведет к развитию атеросклероза КА (Sunamura M. et al., 2007).

Отправной точкой формирования атеромы считают эндотелиальную дисфункцию (ЭД), связанную с задержкой липопротеинов в артериальной стенке. Под термином ЭД понимаются все изменения (многофакторные, локализованные и системные, острые и хронические) в функциональном фенотипе эндотелиальных клеток, которые связаны с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Gimbrone M. A., Jr, García-Cardeña G., 2016). ЭД может быть обусловлена следующими механизмами: нарушение транскрипции гена eNOS и, соответственно, нарушение продукции NO при изменениях ламинарности тока крови (Chiu J. J., Chien S., 2011). Провоспалительная эндотелиальная активация выражается в модуляции его функционального фенотипа в ответ на определенные бактериальные продукты, такие как грамотрицательные эндотоксины и другие молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP), модифицированные липопротеины и другие молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs) или цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF) и интерферон-гамма (Pober J. S., & Cotran R. S., 1990; Zhou X., Hansson G.K., 1999; Tse K. et al., 2013).

Гемодинамический механизм ЭД связан с тем, что гидромеханические силы, создаваемые артериальным кровотоком, могут также действовать непосредственно на эндотелиальные клетки, изменяя их морфологические и функциональные свойства. Воздействие нарушенных потоков вызывает ускоренное обновление и старение эндотелиальных клеток, усиление оксидативного стресса, а также изменения формы клеток, организации белков цитоскелета и межклеточных соединений. Эти наблюдения позволяют предположить, что различные гемодинамические силы могут представлять собой локальный фактор риска дисфункции эндотелиальных клеток при атерогенезе (Warboys C.M. et al., 2014; Wang C. et al., 2013).

В последние десятилетия широко исследуется влияние транскрипционных факторов KLF2 и Nrf2 на эндотелиальный фенотип. Ряд научных работ выявил их способность подавлять провоспалительные и антифибринолитические гены, ингибируя факторы транскрипции AP-1 и NFκарраВ и индуцируя образование противовоспалительных и антикоагулянтных белков, особенно eNOS и тромбомодулина (Boon R. A., Norrevoets A. J., 2009).

Помимо своих основных эффектов на транскрипционном уровне, атеропротективная стимуляция, по-видимому, влияет на экспрессию эндотелиальных генов с помощью двух дополнительных механизмов – микроРНК и эпигенетических модификаций. Ряд исследований выделяют микроРНК-зависимую регуляцию эндотелиального фенотипа и пролиферативный резерв, возникающий в ответ на измененные гемодинамические условия, как предпосылку атерогенного воспаления. Характер функционирования микроРНК в эндотелиальных клетках определяется нарушением их биогенеза на этапе процессинга предшественников микроРНК (пре-миРНК), что ведет к нарушению пролиферации эндотелиальных клеток. Кроме того, нарушение процессинга миРНК приводит к снижению морфогенеза эндотелиоцитов, что существенно тормозит нормальное развитие сосудов вследствие изменений в работе

VEGFR1 и VEGFR2 и к повышению экспрессии тромбоспондина-1 (Suarez Y., Sessa W.C., 2009; Коробов Г.А. и соавт., 2011; Schober A. et al., 2015).

При возникновении ЭД у пациентов с высоким уровнем холестерина в крови (> 240 мг/дл), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) обратно связан с эндотелиально-зависимой вазодилатацией. Было высказано предположение, что на ранних стадиях образования бляшек происходит серьезное изменение эндотелиальной функции, когда увеличивается проницаемость атерогенных частиц ЛПНП. Этот активный процесс приводит к образованию пенистых клеток, содержащих липиды. Это может в конечном итоге сформировать липидное ядро бляшки, что происходит после апоптоза (Bentzon J. F. et al., 2014).

Субэндотелиальный слой состоит из гладкомышечных клеток (ГМК) и экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который содержит продольно ориентированные эластические волокна и протеогликаны, дендритические клетки. ГМК расположены продольно в несколько рядов и имеют так называемый стабильный фенотип с очень низкой пролиферативной активностью клеток.

С приближением к средней оболочке (медии) количество клеточных слоев ГМК возрастает, и они становятся более плотными. Известно, что в ответ на повреждающий фактор, в том числе при стимуляции холестерином, ГМК способны к очаговой пролиферации и секреции ЭЦМ, что лежит в основе патологической интимальной гиперплазии (ПИГ). В случае развития ПИГ происходит накопление липидов в ЭЦМ субэндотелиального слоя интимы.

Данные скопления формируют липидные пулы, богатые протеогликанами и гиалуроновой кислотой, которые окружены ГМК.

По мере инфильтрации холестерина, ЛПНП в интиму и продвижения данных веществ в медию, увеличивается количество жира-белкового детрита, который частично фагоцитируется трансформированными моноцитами – макрофагами М1 и впоследствии превращаются в ксантомные

(пенистые) клетки. Очевидно, что при участии M1 макрофагов в интиме возникает продукция и секреция цитокинов, в первую очередь, провоспалительных (IL-1, TNF- α , IL-6), что вызывает аттракцию и положительный хемотаксис лимфоцитов – Т-лимфоцитов, макрофагов, В-лимфоцитов (Allahverdian S. et al., 2014; Карагодин В.П. и др., 2014; Chistiakov D.A. et al., 2016; Паршина А.А., Цыбиков Н.Н., 2018).

Следует отметить, что M1 макрофаги содержат на поверхности своих мембран скавенджер-рецепторы (scavenger-receptors), которые обеспечивают процессы биохимической модификации липопротеинов.

Под действием цитокинов макрофагов происходит активация ГМК, которые дифференцируются в макрофагоподобные клетки и совместно с макрофагами накапливают продукты окисления липопротеидов в стенках КА. По мере увеличения количества пенистых клеток в стенках КА, лизосомальная активность макрофагов снижается, что ведет к процессам апоптоза и кальциноза. Этот этап развития атеросклеротической бляшки знаменует собой стадию фиброатеромы (Remmerie A., Scott C.L., 2018).

Фиброзная покрышка атеросклеротической бляшки представлена ГМК, тонкими коллагеновыми волокнами рыхлой волокнистой соединительной ткани, макрофагами. Есть мнение, что ГМК участвуют в стабилизации атеросклеротической бляшки за счет продукции компонентов ЭЦМ (Тодоров С.С., 2019).

Напротив, накопление макрофагов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки за счет продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α). Они индуцируют развитие апоптоза ГМК или их дифференцировку в остеохондрогенный фенотип, который усиливает депозицию ионов кальция в бляшке. В последующем в фиброзной покрышке отмечается снижение синтетической функции ГМК и продукции коллагеновых волокон, что способствует ее истончению, повреждению с образованием эрозии. В этом случае происходит активная секреция эндотелиоцитами тромботических факторов (фактор Виллебранда,

тромбоксан А2) и снижение секреции антитромботических факторов (гепарин), что ведет к развитию атеротромбоза (Badimon L. et al., 2014; Bennett M.R. et al., 2016; Ridker P.M. et al., 2018; Ceneri N. et al., 2017; Wu M.D. et al., 2017).

Также, при длительном воздействии на атеросклеротические бляшки прокоагулянтных и протромботических факторов, возникает риск их разрыва, что в свою очередь ведет к опасному для жизни тромбозу и ишемии. Тромбоциты играют центральную роль в образовании тромба после разрыва бляшки. Они также являются активными иммунокомпетентными клетками и при активации системы комплемента управляют иницирующими сигналами сосудистого воспаления, имеющими решающее значение для формирования атеромы.

В физиологических условиях слой эндотелиальных клеток отделен от циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов слоем, богатым протеогликанами, который называется гликокаликсом (Machin D.R. et al., 2019). Эндотелиальные клетки также вырабатывают простагландин и оксид азота, которые служат основой для поддержания тромбоцитов в состоянии покоя (van Hinsbergh V.W., 2012).

Активация эндотелиальных клеток приводит к образованию атеромы. Активированные эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы, способствующие адгезии тромбоцитов, такие как Е-селектин и фактор Виллебранда (VWF) и высвобождают агонисты тромбоцитов, например, тромбоксан (Silva M. et al., 2017; Holthenrich A. et al., 2018; Capra V. et al., 2014). Эти молекулы служат для привлечения, активации и адгезии тромбоцитов к стенке сосуда. Активированные тромбоциты, в свою очередь, экспрессируют Р-селектин и высвобождают множество цитокинов и хемокинов, которые дополнительно индуцируют активацию эндотелиальных клеток, в результате чего увеличивается привлечение и активация тромбоцитов в месте сосудистого поражения. Если это не купировать естественными или фармакологическими вмешательствами, процесс

становится самоподдерживающимся с прогрессирующим повреждением сосудов и атерогенезом. Помимо активации эндотелиальных клеток, хемокины тромбоцитарного происхождения вовлекают моноциты, тем самым способствуя развитию атером (Fox J.M. et al., 2018; Kim H. et al., 2019).

Повреждение бляшки не ограничивается лишь участием ЭК, тромбоцитов и ГМК. Немалую роль играют макрофаги и их иммунофенотип. Так, иммунофенотип M1 макрофагов в бляшке способствует разрушению ее покрышки за счет продукции провоспалительных факторов, а значит ее нестабильности.

M4 макрофаги также содержат провоспалительные факторы, но имеют низкую фагоцитарную активность. Полагают, что они также принимают участие в развитии нестабильности атеросклеротической бляшки. Другие типы макрофагов в бляшке – M (hem), M (Hb) используют ионы железа и предотвращают образование пенистых клеток, имеют низкую способность к окислению липидов, тем самым препятствуют накоплению липидов и повреждению атеросклеротической бляшки (Erbel C. et al., 2015; Guo L. et al., 2017).

В дополнение к макрофагам, непосредственную роль в росте или регрессе атеросклеротической бляшки играют разные популяции T-лимфоцитов, при этом одни из них (Th1, Th9, Th23, NK) обладают проатерогенным эффектом, другие (Th2, Th17, Treg) – атеропротективными свойствами (Tabas I., Lichtman A. H., 2017).

Кроме того, в интиме и субинтимально наблюдается скопление новообразованных сосудов. Вероятно, неоангиогенез в структуре атеросклеротической бляшки может быть обусловлен факторами роста сосудов VEGF, трансформирующим фактором роста бета – TGF- β 1, которые продуцируются клетками эндотелия, макрофагами. Роль данных факторов в патогенезе атеросклеротической бляшки до конца не изучена.

1.2. Роль компонентов средней оболочки коронарных артерий в генезе атеросклеротической бляшки

Известно, что медиа КА состоит из множественных слоев ГМК и ЭЦМ с наличием эластических волокон, коллагена, протеогликанов. Так как КА представляет собой артерии мышечного типа, то они содержат большее количество ГМК по сравнению с эластическими волокнами. В норме толщина мышечной оболочки КА колеблется в диапазоне 125-350 нм, в тоже время при атеросклерозе отмечается ее уменьшение – 16-190 нм (Waller B.F. et al., 1992).

ГМК являются дифференцированными клеточными элементами и могут быть представлены контракильным и синтетическим фенотипами.

Контракильный фенотип ГМК экспрессирует различные типы контракильных белков, в том числе гладкомышечный альфа-актин (α -SMA, ACTA2, SM-22a, SM-миозин, тяжелые цепи SM-1, SM-2, кальпонин, смутелин). Такой иммунофенотип ГМК чувствителен к ацетилхолину, норэпинефрину, что вызывает изменение диаметра сосудов, кровотока благодаря поддержанию сосудистого тонуса в связи с контракцией или релаксацией. Данный тип ГМК участвует в синтезе тонких коллагеновых, эластических волокон, компонентов основного вещества соединительной ткани, имеет низкий индекс пролиферативной активности (Shankman L.S. et al., 2015).

Гладкомышечные клетки могут трансформироваться в связи с возможностями их фенотипической пластичности. Например, при повреждении ткани сократительный фенотип ГМК может становиться синтетическим, что сопровождается пролиферацией клеток, ремоделированием ЭЦМ. В случае атерогенеза ГМК теряют свою способность к экспрессии α -SMA и экспрессируют маркеры мезенхимальных стволовых клеток и миофибробластов (Bennett M.R. et al., 2016).

Вместе с тем, ГМК могут содержать маркеры и иметь признаки таких

клеток, как остеобласты, хондроциты, адипоциты, пенистые клетки. По мнению некоторых авторов, трансформация контрактильного типа ГМК в остеогенный (хондрогенный) фенотип ведет к кальцификации сосудистой стенки (Durham A.L. et al., 2018).

Кроме того, в 40% пенистые клетки экспрессируют маркеры ГМК АСТА2 и маркеры макрофагов CD68, поэтому до конца остается неясным, являются ли пенистые клетки производными одной или другой клеточной популяции или они имеют мультицеллюлярное происхождение (Sinha S. et al., 2014; Тодоров С.С., 2019).

Интерес представляют научные исследования, посвященные роли ГМК меди коронарных артерий в ответ на действие цитокинов (гамма-интерферон). Данный белок, продуцируемый клетками воспаления (макрофагами, Т-лимфоцитами), активирует синтез ГМК - индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO1), трансформирующего фактора β (TGF- β), небольшого количества молекул II класса гистосовместимости (HLA). IDO1 – фермент, который участвует в катаболизме триптофана, продукты распада которого оказывают влияние на Т-лимфоциты путем снижения их функциональной активности с развитием апоптоза, снижения пролиферативной активности иммунных клеток (Tellides G., Pober J.S., 2015; Metghalchi S. et al., 2015; Van de Velde L.A. et al., 2016).

Однако, до настоящего времени нет ясного представления о взаимоотношениях ГМК и клеток воспаления (Т-лимфоциты, макрофаги), как в ранние, так и в поздние сроки развития атеросклероза КА, что, несомненно, требует своего дальнейшего изучения.

В последние годы активно изучается роль и значение в генезе атеросклероза ЭЦМ, который представляет собой динамический состав множества белков, которые образуют структуры, соединяющие клетки в сети. ЭЦМ участвует в передаче механических, химических сигналов клеткам, участвует в контроле активации и биодоступности факторов роста (Ponticos M, Smith BD, 2014).

Особое внимание следует обратить на роль эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭнМП) в развитии и прогрессировании атеросклероза. ЭнМП характеризуется изменением фенотипа ЭК, которые могут трансформироваться в фибробласты, ГМК, которые, в свою очередь, являются продуцентами белков ЭЦМ – фибронектина, коллагена, различных молекул адгезии лейкоцитов. Описано, что такой феномен – ЭнМП играет большую роль в генезе легочной гипертензии, трансплантационной артериопатии, сосудистых мальформаций, инфаркта миокарда, кальцификации сосудов, сердечного фиброза. Особое внимание некоторые авторы уделяют роли ЭнМП в процессах ремоделирования сосудов и формирования неоинтимы после пересадки венозных трансплантатов в артерии (Qiao L. et al., 2014; Chen P.Y. et al., 2015; Ranchoux B. et al., 2015).

Фибробластоподобные клетки, возникшие при ЭнМП из ЭК, имеют существенное значение в образовании атеросклеротических бляшек, их дестабилизации, что может быть обусловлено участием TGF- β , окислительным стрессом, гипоксией. Кроме того, отдельными исследователями показана роль ЭнМП в прогрессии атеросклероза в связи с изменением баланса коллагена и матриксных металлопротеиназ (Chen P.Y. et al., 2012).

Описанные патологические процессы, происходящие в атеросклеротической бляшке, могут приводить к ее нестабильности, т.е. утрате полноценных структурных компонентов интимы и меди КА. Однако, понятие «нестабильность» бляшки до сих пор остается неоднозначным. В работах некоторых авторов было показано наличие нескольких типов атеросклеротических бляшек:

- 1) с преобладанием пенистых клеток (макрофагов);
- 2) с внутривенечным кровоизлиянием в бляшку;
- 3) с дистрофическими изменениями и кальцинозом бляшки;
- 4) с признаками неоангиогенеза бляшки;
- 5) с хроническим воспалением в бляшке.

Морфологическими критериями, позволяющими дифференцировать тот или иной тип атеросклеротической бляшки, были определение и оценка площадей атеромы, фиброзной покрышки, кальциноза, кровоизлияний, количество пенистых клеток (макрофагов), лимфоцитов, новообразованных кровеносных сосудов (Mushenkova N.V. et al., 2020; Nafiane A., 2019; Тодоров С.С. и др. 2021).

1.3. Роль компонентов адвентициальной оболочки и жировой ткани в генезе атеросклероза коронарных артерий

Адвентициальная оболочка (адвентиция) состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей коллагеновые, эластические волокна, vasa vasorum, адренергические нервные окончания, лимфатические сосуды. Толщина адвентиции варьирует от 300 до 500 нм. Основными клеточными компонентами адвентиции являются фибробласты, помимо них могут быть в небольшом количестве стволовые клетки, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, дендритические клетки (Waller B.F. et al., 1992).

При повреждении, в том числе при атеросклерозе, фибробласты пролиферируют, дифференцируются в миофибробласты, мигрируют в интиму. При этом данный пул клеток способен секретировать факторы роста ЭК, ГМК, клеток воспаления и их предшественников (Xu F. et al., 2015).

Кроме фибробластов соединительной ткани, в генезе атеросклероза обсуждается роль адипоцитов жировой ткани вокруг КА. По мнению некоторых авторов, данные клетки высвобождают адипонектин, который оказывает противовоспалительный и вазодилатирующий эффекты (Hong K et al., 2016; Fernandez-Alfonso MS et al., 2018).

В последнее время большое внимание при изучении атеросклероза КА как в экспериментальных моделях, так и у человека, уделяется лимфоидным органам адвентиции (так называемые третичные лимфоидные органы, ТЛО), которые представлены Т-клетками, В-клетками, антиген-презентирующими

дендритическими клетками, лимфатическими сосудами и венулами. (Watanabe M. et al., 2007). В проведенном эксперименте на мышах было показано, что гены-регуляторы, цитокины и их рецепторы ассоциированы с формированием ТЛО и атеросклероза. В эксперименте на мышах линии Арое-/ было показано, что наиболее выраженные изменения при атеросклерозе были в интиме аорты (Zhang X. et al., 2019).

С учетом изменений в ТЛО авторами были предложены следующие стадии: 1 – ТЛО с агрегатами лимфоцитов; 2 – смешанноклеточный вариант Т, В-клеточный; 3 – ТЛО с герминативными центрами. С учетом представленных данных, Akhavanpoor M. et al., дополнил данную классификацию данными об исследовании 72 коронарных артерий от пациентов при дилатационной кардиомиопатии, ишемической кардиомиопатии, инфаркте миокарда: 1 – низкое количество клеток, в том числе Т-клеток; 2 – отдельные агрегаты из Т-клеток и В-клеток; 3 – фолликулярные дендритические сети, состоящие из Т-клеток и В-клеток. Автор полагает, что данная классификация ТЛО коррелирует с размером атеросклеротической бляшки и ее нестабильностью (разрыв) (Akhavanpoor M. et al., 2018).

Резюме

В ранние сроки развития атеросклероза венечных артерий важное значение играют ЭК. В динамике заболевания отмечается миграция ГМК в интиму с развитием изменений фенотипа клеток (сократительный на синтетический), эндотелиальной дисфункции, питающих сосудов адвентициальной оболочки.

Помимо трансформаций ГМК, возникают фенотипические модуляции макрофагов – важных участников процесса фагоцитоза липидных частиц, ЛПНП, холестерина – с развитием дисбаланса М1 и М2 макрофагов. Все это, несомненно, ведет к нарушению регуляции секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в стенке КА при атеросклерозе, что с

одной стороны, усиливает воспалительный ответ (с участием Т-клеток, В-клеток), с другой стороны – вызывает процессы апоптоза и минерализации (кальциноза). До конца малоизученным является вопрос о роли ТЛО в генезе атеросклероза, так как компоненты его могут участвовать в секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Не вполне изученным остается вопрос о динамике развития атеросклеротической бляшки – от стабильной к нестабильной, при этом не описаны важные морфологические процессы, происходящие в ней по продолжению КА.

Все эти вопросы представляют как фундаментальный, так и практический интерес в связи с правильной интерпретацией патологических процессов в стенке КА в динамике атеросклероза, что позволит определить наиболее значимые маркеры клеточного повреждения.

1.4. Морфологические изменения в коронарных артериях после стентирования при ишемической болезни сердца

В настоящее время хирургическое лечение ИБС представлено стентированными и шунтирующими операциями на сердце. Стентированные операции при ИБС, которые выполняются с 1986 года, получили название чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА). Впоследствии, в 1980-1990-ых гг., термин ЧТКА был заменен на ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство), что знаменовало собой наступление новой эры в развитии интервенционной кардиологии (Rayne M. M, 2001; Barton M., 2014).

В современных кардиологических и кардиохирургических стационарах, крупных сосудистых центрах применяются стенты с наличием биологически рассасывающихся систем. Однако, ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов после выполнения процедуры стентирования коронарных артерий при ИБС не всегда можно прогнозировать, а значит оценить риск

развития осложнений. Среди осложнений при ЧКВ выделяют ранние и поздние, которые представлены тромбозом стента, рестенозом в области установки стента, возникновением неоатеросклероза. По мнению некоторых авторов, наличие рестеноза в стенте является противопоказанием к выполнению ЧКВ (Natsuaki M., 2015, Столяров А.П. и соавт., 2018).

ЧКВ представляет собой, с одной стороны, высокотехнологичную процедуру на КА сердца с последующим улучшением кровотока в бассейне стенозированной артерии, а с другой, может предупредить структурно-функциональные изменения в стенке и просвете КА, возникающие при этой манипуляции.

Несомненно, что стенты, применяемые в сегодняшней повседневной практике, имеют лекарственное покрытие, которое препятствует развитию гиперплазии неоинтимы в зоне его установки. Гиперплазия неоинтимы может возникать под действием ряда факторов, среди которых важную роль играют повреждение эндотелия распорками стента, сдвиг ЭК (механическое смещение клеток эндотелия при установке стента). Возможно, данные факторы имеют значение в развитии дисфункции эндотелия с последующим развитием неоатеросклероза (Cornelissen A., Vogt F. J., 2019).

Представленные в литературе данные указывают, что в стентированных КА наблюдаются процессы повреждения клеток эндотелия с воспалительной реакцией и тромбозом. Как результат, в дальнейшем возникает пролиферативное воспаление, активация и миграция ГМК, с активацией синтетической функции данных клеток и развитием фиброза (Otsuka F. et al., 2012, Shishido K. et al., 2016).

Существует мнение, что внутрисосудистые операции, такие как баллонная ангиопластика и установка стента КА может быть причиной разрушения атеросклеротической бляшки за счет расширения просвета сосуда и может вызывать некроз ГМК средней и адвентициальной оболочек сосуда (Indolfi C. et al., 2000).

Такие патологические изменения в стенках КА были

продемонстрированы как на животных моделях, так и на посмертном материале у человека. Одним из важных морфологических признаков, возникающих при ЧКВ, авторы полагают, лежит повреждение ЭК, которое сопровождается повышением сосудистой проницаемости (Wilentz J.R. et al., 1987; Liu M.W. et al., 1989; Indolfi C. et al., 2000).

При проведении исследования в сканирующем микроскопе было показано, что альтерация ЭК в зонах локализации стентов была представлена ретракцией клеток с выраженными поверхностными складками, на поверхности которых имелись лейкоциты (Pasternak R.C. et al., 1980).

Кроме того, имплантация стента может приводить к десквамации ЭК, что нарушает процессы регенерации, способствует снижению экспрессии антитромботических молекул, в том числе оксида азота. Повреждение ЭК в связи с ЧКВ вызывает локальные расстройства кровотока, тем самым повышает тромбогенность клеток интимы. В последующем, регенерация ЭК характеризуется врастанием клеток из оставшихся в пределах имплантируемого сегмента, из проксимальных и дистальных участков, а также из устьев латеральных ветвей КА (Reidy M.A. et al., 1983).

С другой стороны, циркулирующие предшественники ЭК также могут способствовать реэндартализации. В эксперименте было показано, что спустя 6-10 недель в стенках артерий наблюдалось завершение процессов реэндартализации (Asahara T. et al., 1999).

В то же время у человека процесс реэндартализации в КА после ЧКВ в динамике мало изучен, однако есть данные (Finn A.V. et al., 2007; Otsuka F. et al., 2012; Morino Y. et al., 2019) о нарушении процессов эндотелизации после ЧКВ стентами, покрытыми лекарственными препаратами по сравнению с голометаллическими.

Поврежденный эндотелий запускает каскад различных факторов, среди которых провоспалительные, тромбогенные, запускающие коагуляцию, активацию тромбоцитов. Среди инициирующих факторов тромбообразования важную роль играет фактор Виллебранда (фактор VIII), который в норме

содержится в тромбоцитах, ЭК. Взаимодействие фактора VIII и тромбоцитов осуществляется с помощью гликопротеинов, в частности GP Ib-IX-V. Инициация тромбообразования осуществляется за счет альтерации ЭК, что ведет к адгезии тромбоцитов за счет комплекса GP IIb-IIIa (J. Evan Sadler., 1998).

В то же время, повреждение ЭК, адгезия тромбоцитов, тромбоцитарный тромб в просвете стента являются важными факторами для активации нейтрофилов, что запускает каскад воспалительной клеточной реакции (Freedman J.E., 2003).

Кроме того, в стентированных артериях развитие тромбоза при атеросклерозе КА возникает в присутствии активированного тромбопластина в результате разрушения самой бляшки. Было показано, что источником тромбопластина могут служить нейтрофилы и моноциты при участии рецептора CD15, которые способствуют образованию прокоагуляционных агрегатов из тромбоцитов.

Дальнейшая судьба тромба в стенке КА определяется участием в нем эндотелиоподобных клеток, наличием лимфоцитов и моноцитов. Факторы, экспрессируемые ЭК, такие как фактор Виллебранда, эндотелин-1, эндотелиальная NO-синтаза являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Образование смешанного тромба за счет активации тромбоцитов, фибриногена и фибрина в области стента КА происходит при участии лимфоцитов, макрофагов, однако динамика развития этих патологических изменений мало описан (Speidl W.S. et al., 2010).

Развитие и степень выраженности клеточно-воспалительной реакции, обусловлены активацией отдельных компонентов системы комплемента – C3a, C5a, лимфоцитов – Th1, Th2, моноцитов, нейтрофилов, которые секретируют фактор некроза опухолей (ФНО-а), интерлейкины 1, 3, 33. Вместе с тем усиливается экспрессия лейкоцитарного интегрина белка – MAC-1, что усиливает вторичную адгезию лейкоцитов к поврежденной сосудистой стенке, поддерживая при этом воспаление. При этом роль клеток

и компонентов гуморального или тканевого иммунитета, таких как CD3, CD4, CD8, CD11, CD15, CD20, CD68 в местах стентирования мало изучены (Тарасов А.А. и др., 2014).

Таким образом, в КА после стентирования несомненным является участие различных клеточных компонентов сосудистой стенки – ЭК, ГМК, адвентициальных фибробластов, а также других клеточных популяций – моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и цитокинов.

1.5. Роль клеток эндотелия в коронарных артериях после стентирования

Эндотелиальные клетки (ЭК) в КА представляют собой однослойный плоский эпителий, которые выполняет разные функции. К их числу можно отнести:

- 1) поддержание внутрисосудистого гемостаза;
- 2) наличие полноценного структурного клеточного барьера;
- 3) секреторную функцию;
- 4) интегративную функцию;
- 5) участие в процессе регенерации и перестройки сосудистой стенки.

Понимая, что ЭК представляют собой один слой плоского эпителия, формирующий внутреннюю оболочку сосудов, в том числе КА, важно иметь точное представление о его структурно-функциональных особенностях.

В поддержании структурной целостности между соседними ЭК сосудов важное значение имеет наличие клеточных и клеточно-межклеточных контактов по типу десмосом, щелевых контактов, а с компонентами интимы с помощью белков фибронектина, ламинина.

В функциональном отношении ЭК сосудов способны синтезировать биологически активные вещества, регулирующие тонус (оксид азота, эндотелиальная NOS синтаза, эндотелин-1,2), свертываемость крови (молекула PECAM-1 или CD31, фактор фон Виллебранда), проницаемость сосудистой стенки (Е-селектины) и процессы регенерации (сосудистый

эндотелиальный фактор роста – VEGF) (Caligiuri G., 2020).

Среди представленных факторов, важное значение в поддержании вазотонуса в виде вазодилатации или вазоконстрикции играет оксид азота. Любое повреждение ЭК, в том числе при использовании стентов, может вызвать изменение секреторной активности этих клеток, что может повлечь за собой вазоспазм.

И, напротив, дефицит или утрата ЭК в зоне стентирования в связи с атеросклеротическим поражением КА может послужить причиной нарушенного тонуса сосудистой стенки с последующим повышением сосудистой проницаемости и тромбоза (Otsuka F. et al., 2012).

Научные исследования, посвященные изучению роли ЭК коронарных артерий после стентирования, в основном, содержат сведения о результатах экспериментальных исследований. Морфологическая характеристика атеросклеротически измененных КА после стентирования при этом подробно не описана.

Кроме того, нет данных об особенностях регенерации ЭК в динамике после стентирования КА у человека. В доступной литературе имеются указания о регенерации, реэндотелизации ЭК в сроки 28 суток и более, полученные в эксперименте, что, по-видимому, связано с наличием структурно полноценных клеток в зонах стентирования (Ijichi T. et al., 2019; Torii S. et al., 2020; Kawagoe Y., Otsuka F. et al., 2023).

Еще одним важным аспектом структурно-функциональной перестройки ЭК в КА после стентирования является формирование неоинтимы, что имеет важное патогенетическое значение в перспективе развития стеноза. Однако, в ранние сроки после стентирования, в доступной литературе отсутствуют сведения о динамике реэндотелизации и перестройки эндотелия.

Процессы реэндотелизации, репаративной регенерации с развитием фиброза сосудистой стенки КА, нарушений свертываемости крови в виде тромбоза необходимо оценивать с учетом фактора фон Виллебранда, молекулы CD31, так как данные молекулы отражают структурно-

функциональное состояние первичного (эндотелиально-тромбоцитарного) звена гемостаза.

В тоже время, стенты КА с лекарственным покрытием – лимусы, могут влиять на структуру и функции ЭК. Известно, что лимусы являются ингибиторами транскрипционного фактора – mTOR, который участвует в процессах пролиферации и миграции клеток эндотелия с помощью двух рецепторов – TORC 1, TORC 2.

TORC 1 влияет на секреторную активность HIF-1 α фактора, важного для активации VEGF, который принимает активное участие в процессах регенерации клеток. TORC 2, в свою очередь, влияет на миграцию, пролиферацию, регенерацию ЭК коронарных артерий, усиливает синтез эндотелиального NOS. Таким образом, при действии лимусов возникает ингибирование mTOR и его рецепторов, что ведет к процессу регенерации эндотелиоцитов.

Однако, функциональная активность ЭК после регенерации в стентированных КА неполноценная. Так, по данным отдельных авторов (Коррага G.L. et al, 2015), ЭК не содержали тромбомодулин в эксперименте на сосудах крыс, что, по-видимому, может приводить к развитию раннего тромбоза сосудов. Однако, данные вопросы в литературе до конца не изучены. Важным аспектом в оценке функционального состояния ЭК в зонах стентирования КА служит наличие полноценного клеточно-межклеточного барьера, который поддерживает нормальную проницаемость сосудистой стенки.

В эксперименте, проведенным на крысах, Коррага et al, было показано, что при введении стентов, покрытых сиролимусом, паклитакселом в просветы подвздошных артерий, к 28 суткам отмечалось формирование новообразованных ЭК, при этом экспрессия белка PECAM-1 (CD31) была снижена. Авторы полагают, что это, вероятно, обусловлено отсутствием созревания и дифференцировки ЭК в эти сроки или формирования новых клеточных популяций.

В последние годы появляются новые исследования, посвященные изучению состояния ЭК стенок артерий под действием стентов, покрытых некоторыми белками – анти - CD34, анти - CD31, анти – VE-кадгерин, которые могут препятствовать пролиферации ЭК с формированием неоинтимы и ремоделированию сосудистой стенки (Song CL, Li Q, 2016). Однако, данные работы основаны на изучении ЭК в экспериментах на животных моделях.

Таким образом, перспективным направлением интервенционной сердечно-сосудистой хирургии КА с применением стентов, покрытых специальными лекарственными веществами, должна являться своевременная и современная морфологическая оценка состояния ЭК в разные сроки после операций для прогнозирования риска развития тромбоза, эндотелиальной дисфункции, неоинтимальной гиперплазии, ремоделирования сосудов с развитием стеноза. Кроме того, важно принимать во внимание роль атеросклеротического поражения стенок КА в местах расположения стентов, что может изменять динамику патоморфологических изменений со стороны интимы в виде развития раннего тромбоза, неоангиогенеза, компенсаторной перестройки сосудистой стенки.

1.6. Роль гладкомышечных клеток в коронарных артериях после стентирования

ГМК представляют собой важную клеточную популяцию сосудов, т.к. участвуют в контракции и релаксации просветов КА, оказывают влияние на реологические свойства крови. В последние годы было показано, что ГМК сосудов имеют мультифункциональные потенции. В частности, ГМК могут принимать участие в поддержании тонуса сосудов, синтезировать компоненты ЭЦМ, а также факторы роста и цитокины. Под влиянием разных вазотонических факторов ГМК обладают способностью к миграции, пролиферации, что может повлечь за собой ремоделирование сосудов. В

зависимости от морфофункционального состояния ГМК сосудов могут быть представлены двумя подтипами – контрактильным и синтетическим (секреторным) (Harman J. L., Jørgensen H. F., 2019; Yurdagul A., 2022).

Контрактильный подтип (вариант) ГМК характеризуется наличием в цитоплазме клеток большого количества миофиламентов, сократительного аппарата, немногочисленных синтетических органелл. В зависимости от состояния сосудистого тонуса и ремоделирования КА происходит модуляция, т.е. переход из контрактильного в синтетический подтип (вариант) ГМК, как правило, обусловленное перерастяжением сосудов или повреждением клеток. Тогда ГМК приобретают свойства миофибробластов, которые способны к пролиферации, могут потенцировать рост и прогрессию атеросклеротических бляшек (Austin G.E. et al, 1985; Yurdagul A., 2022).

Синтетический подтип (вариант) ГМК характеризуется наличием крупных светлых эпителиоидных клеток, которые обладают рядом признаков. Данная популяция клеток имеет высокий синтетический потенциал, находятся в состоянии митоза. В этой связи эти клетки могут мигрировать в разные оболочки артерий и синтезировать протеолитические ферменты. Кроме того, данный вариант ГМК является демонстративным для таких патологических процессов, как атеросклероз, рестеноз после ангиопластики, шунтирования (Тодоров С.С., 2019).

Несомненно, наиболее актуальной проблемой развития сосудистых нарушений в КА в поздние сроки после стентирования остается развитие рестенозных процессов. В работах отдельных авторов есть указание о роли ГМК в продукции факторов пролиферации, таких как пролиферин-1 (PLF-1), которые данные клетки синтезируют при повреждении стенок сосудов. В дальнейшем PLF-1 стимулирует рост ГМК путем активации PI3K/Akt/p38MAPK, что влечет за собой развитие рестеноза или сосудистой перестройки. Предполагается, что белок PLF-1 может быть блокирован с помощью нейтрализующего антитела, что предупреждает образование неоинтимы и ремоделирование (Atsushi K. et al, 2023).

Важную роль в процессах формирования того или иного иммунофенотипа ГМК играет TGF- β 1, который может секретироваться ЭК и тромбоцитами. При этом происходит образование секреторных миофибробластов – ГМК, которые продуцируют компоненты соединительной ткани, коллагеновые волокна, различные виды протеогликанов, что, несомненно, ведет к развитию рестеноза КА после стентирования. Структурная перестройка КА при этом описана мало.

TGF- β 1 обладает мультимодальными свойствами, при этом может вызывает модуляцию контрактильного подтипа ГМК в секреторные ГМК, миофибробласты. Известно, что механизм миграции клеток и их трансформация происходит благодаря TGF- β 1-индуцированным увеличением экспрессии интегрин α β 3, MMP-2 MMP-9 со снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP).

Пролиферация и миграция ГМК усиливается за счет TGF- β 1-опосредованной экспрессии факторов - PDGF-A, PDGF-B, EGF, FGF-2, увеличивается продолжительность жизни этих клеток. При этом может наблюдаться увеличение периваскулярного содержания коллагена. Вследствие этих клеточно-матриксных взаимодействий (Рисунок 1) происходит ремоделирование и утолщение неоинтимы, что приводит к рестенозу (Khan R. et al., 2007).

По мнению Gennaro G. et al, степень выраженности рестенозов в области установки коронарных стентов остается высоким (5-10%-ов), что обусловлено развитием неоинтимальной гиперплазии с небольшим количеством ГМК. Кроме рестенозических изменений, в стенке КА после стентирования возникает неоатеросклероз, который может встречаться до 33%-ов в случаях рестеноза сосуда после имплантации СЛП, до 7%-ов в рестенозической ткани после установки непокрытых стентов.

Возникновение неоатеросклероза КА сопровождается ускоренным ростом атеросклеротических бляшек (в течение одного года) с накоплением пенистых макрофагов. Интересным представляется тот факт, что между

неоатеросклерозом и предшествующим атеросклерозом КА не было обнаружено связи, что требует дальнейшего изучения.

Неоатеросклероз КА характеризуется накоплением пенистых макрофагов в интиме и формированием неоинтимы, при этом отмечается резкое истончение фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. По-видимому, этот процесс может лежать в основе разрыва бляшки и формирования пристеночного тромбоза, а в дальнейшем приводить к формированию плотной соединительной ткани – фиброзу, рестенозу, что ведет к хронической ишемии стенок сосудов и их перестройке.

Следует отметить, что до настоящего времени плохо изучены механизмы развития неоатеросклероза в стентированных участках, что имеет большое фундаментальное и прикладное значение.



Рисунок 1 – Роль TGF-β1 в патогенезе повреждения сосудистой стенки (по Khan R et al., 2007)

1.7. Роль макрофагов в коронарных артериях после стентирования

Известно, что выполнение самой процедуры стентирования КА, в том числе стентов, покрытых лекарственными препаратами, может послужить причиной альтерации ЭК с нарушением сосудистой проницаемости и воспалительной реакции. Однако, тонкие механизмы развития процессов воспаления в стенках КА после установки стентов до конца не изучены.

Ключевой клеткой воспаления, реагирующей на повреждение и способной регулировать клеточные взаимодействия, является макрофаг. В настоящее время получены данные о наличии двух принципиальных типов макрофагов – M1 и M2. Первые, M1 макрофаги, являются популяцией клеток, участвующих в реакциях воспаления (провоспалительные макрофаги). Вторые, M2 макрофаги, выполняют противовоспалительную функцию, ингибируют процессы клеточно-межклеточных взаимодействий в зоне воспаления.

Регулирование процессов воспаления и его инактивация осуществляется с помощью цитокинов. Так, по мнению Xianglan Liu, наибольшее значение в стенках КА после стентирования играет интерлейкин-35 (IL-35), который может способствовать эндотелизации в области стента, что было подтверждено с помощью оптико-когерентной томографии сосудов. Основным механизмом действия IL-35 заключается в активации противовоспалительных M2 макрофагов за счет активации транскрипционного пути STAT $\frac{1}{4}$, что ведет к усилению пролиферации ЭК и восстановлению их функции.

Авторы в эксперименте на белых кроликах New Zealand показали, что стенты, покрытые IL-35, вызывают интимальную гиперплазию и ингибируют воспалительную реакцию. Можно полагать, что применение данного интерлейкина представляет собой новое стратегическое направление для полноценной эндотелизации стенок КА.

С другой стороны, участие M1 популяции макрофагов может усиливать

развитие атеросклероза после стентирования. Так, в исследовании Philipp N. (2021) было показано, что в стентированных КА возникали скопления пенистых макрофагов, производных M1 макрофагов, которые приводили к развитию неоатеросклероза. Данные об изменениях КА после стентирования были получены с помощью интраваскулярной оптико-когерентной томографии. Наличие пенистых макрофагов в зоне стента сочеталось с неоинтимальной гиперплазией, что вероятно было обусловлено участием макрофагов с продукцией цитокинов или факторов роста. Однако, это требует дальнейшего исследования.

В одном исследовании, выполненном Rika Kawakami et al., 2018 было показано, что вокруг стентов 2 поколения в КА, полученных во время аутопсии, отмечалась менее выраженная воспалительная инфильтрация, в том числе макрофагов, наличие фибрина на поверхности интимы, что сочеталось с сохранением просвета артерии.

Резюме

В настоящее время состояние стенок КА после стентирования в разные сроки до конца не изучено. По данным литературы становится очевидным, что морфологические изменения в КА в ранние сроки после стентирования изучены недостаточно. В процессе установки стентов КА важное значение играют ЭК, ГМК, макрофаги, однако роль каждого из них до конца не изучена.

С учетом проведенного поиска литературных данных можно считать доказанным тот факт, что в ранние сроки после стентирования наблюдается повреждение ЭК, что может служить пусковым «крючком» развития раннего тромбообразования. И в этих процессах важное значение приобретают молекулы межклеточной адгезии (ЭК, тромбоцитов), которые участвуют в первичном гемостазе (фактор Виллебранда, CD31). Кроме того, ЭК могут участвовать в процессах регенерации и гиперплазии ЭК, с возможной трансформацией их в ГМК, миофибробласты, что является важным звеном

пато- и морфогенеза развития неоинтимы, ремоделирования и последующего стеноза КА. Немаловажное значение приобретают цитокины (IL-1,3,33, С3а, С5а), продуцируемые лимфоцитами, макрофагами, которые также могут инициировать развитие тромбоза КА.

Процессы трансдифференцировки ГМК, преобладание контрактильного или секреторного подтипов в стенках артерий после стентирования, роль разных типов макрофагов (M1, M2), мало описано в доступной нам литературе.

Следует отметить, что большинство научных исследований при стентировании КА была выполнена и проанализирована на экспериментальном материале, в то время как результаты аутопсийных наблюдений представлены только единичными случаями.

Несомненно, уточнение морфо- и патогенеза изменений КА в ранние сроки после стентирования позволит по-новому оценить степень выраженности эндотелиального повреждения, тромбообразования, регенерации клеток интимы, что позволит высказать суждение о наиболее значимых патологических процессах, приводящих в дальнейшем к перестройке сосудов и неоатеросклерозу.

ГЛАВА 2. 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 п. 4, ст. 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 2).



Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.1. Характеристика материала

Биоматериал был получен во время аутопсии умерших при ИБС. Контрольную группу составили 10 аутопсийных наблюдений с признаками атеросклероза КА разной степени выраженности (мужчин – 7, средний возраст 66 ± 9 лет, женщин – 3, средний возраст 68 ± 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 ± 9	68 ± 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 (мужчин – 19, средний возраст 69 ± 11 лет, женщин – 16, средний возраст 76 ± 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 клинко-патологоанатомическую оценку состояния коронарного кровотока, уточнить наиболее значимые места повреждения сосудистой стенки.

Анализ историй болезни умерших пациентов контрольной 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.

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.

Таблица 2 – Характеристика пациентов основной группы

Характеристика пациентов		Мужчины (n= 19)	Женщины (n = 16)
1		2	3
Возраст (годы)		69±11	76±7
Гипертония		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%)

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. Для последующего гистологического исследования стенки КА вскрывали вдоль артерий, используя при этом глазные ножницы, вырезали наиболее измененные участки в области устья, проксимальной и дистальной частей.

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

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.

Степень поражения КА сердца выполнялась с учетом разработанной нами шкалы полуколичественной оценки следующих признаков: альтерация (дистрофия и некроз), десквамация и 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%), 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.

2.2. Методы морфологического исследования

Вскрытие коронарных артерий после стентирования осуществлялось по запатентованной авторами методике (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 / С. С. Тодоров, Р. В. Сидоров, Д. П. Березовский [и др.]. – EDN SKGMKP). Полученные фрагменты КА выдерживали в течение 24 часов

в растворе нейтрального забуференного формалина 10%-го, 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).

2.3. Иммуногистохимические методы

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы толщиной 3 мкм монтировали на предметные стекла с гидрофильным адгезивным покрытием PCI (Citotest, Китай). Далее проводили окраску, по протоколу производителя 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-и минут, затем, промывали буфером TBS, после чего приступали к этапу визуализации с использованием двухступенчатой безбиотиновой системы детекции HRP HiDef (Cell Marque Corporation, США). 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 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 структурных изменений было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD3, CD45, CD68, CD31, CD34, vWF, SMA.

CD3 – пан-Т клеточный антиген, который является основным корцептором Т-клеточного рецептора TCR. Высокоспецифичный маркер Т-лимфоцитов (Криволапов Ю. А., Леенман Е.Е., 2006).

CD45 LCA – изоформа общего лейкоцитарного антигена, антитела к CD45 реагируют с поверхностными гликопротеинами В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и реже, гранулоцитов. Экспрессия мембранная (Криволапов Ю. А., Леенман Е.Е., 2006).

CD68 – маркер моноцитов и гистиоцитов, относится к интегральным трансмембранным белкам, который экспрессируется на их поверхности. Антитела к CD 68 используются для выявления реактивных макрофагов в тканевых срезах в норме и при патологии. Характер окрашивания – внутрицитоплазматический, гранулярный (Криволапов Ю. А., Леенман Е.Е., 2006).

CD31 (PECAM-1) относится к гликопротеинам из суперсемейства

иммуноглобулинов, участвующих в процессах клеточной адгезии, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, ангиогенезе, активации интегринов. Данный белок является маркером клеток эндотелия кровеносных сосудов (Caligiuri G., 2020).

CD34 антиген гемопоэтических клеток-предшественников, экспрессирующийся в норме, а также в клетках эндотелия, имеет мембранное окрашивание (Криволапов Ю. А., Леенман Е.Е., 2006).

Фактор Виллебранда представляет собой сложный мультимерный белок, который синтезируется эндотелиоцитами из телец Вейбеля-Паладе и тромбоцитами. Данный протеин принимает участие в процессах регуляции свертывающей системы крови и является маркером эндотелиальной дисфункции (Алексеева И.В., 20022).

SMA (гладкомышечный актин) – специфический протеин, экспрессирующийся в гладкомышечных клетках сосудов и внутренних органов, участвует в контракции.

2.4. Компьютерная морфометрия

Морфометрический анализ проводился с использованием программы ImageJ (US National Institutes of Health, США). Микрофотографирование гистологических препаратов осуществлялось при увеличении объектива x10, x20, x40. Подсчет клеточных элементов в микропрепаратах в окраске гематоксилином-эозином проводилось в интима КА в 5 полях зрения при увеличении 200 микроскопа.

После выполнения иммуногистохимических реакций определяли площадь среза и площадь, занимаемую иммунореактивным продуктом в тканевой структуре. Далее, рассчитывали коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение площади, занимаемой цветным иммунореактивным продуктом, к площади среза (Веревкин А.А. и соавт., 2020). Алгоритм компьютерной морфометрии представлен на Рисунке 3.

АЛГОРИТМ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ



Рисунок 3 – Алгоритм компьютерной морфометрии

2.5. Статистический анализ

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.

ГЛАВА 3. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Проведено морфологическое исследование нестабильных атеросклеротических бляшек КА, полученных во время выполнения аутопсий у 10 пациентов. Среди умерших было 7 мужчин и 3 женщины, средний возраст которых составил 67 ± 10 лет. Из истории болезни умерших было известно, что больные поступали в кардиологическое отделение клиники РостГМУ с признаками острого инфаркта миокарда (ОИМ) с поражением передней, боковой стенок (8 наблюдений, 80%-ов), в двух наблюдениях – задней стенки левого желудочка сердца (2 наблюдения, 20%-ов). Фоновыми заболеваниями, способствующими развитию ОИМ были: сахарный диабет II-го типа (5 случаев, 50%-ов), артериальная гипертензия (7 наблюдений, 70%-ов). Непосредственной причиной смерти был кардиогенный шок (60%-ов), отек легких (40%-ов). Среди сопутствующих заболеваний имелись локальный неметастатический рак простаты (2 наблюдения), кровоизлияние в головной мозг (1 наблюдение), инфаркт головного мозга (1 наблюдение), рак яичника после проведенной полихимиотерапии (1 наблюдение). Общая характеристика умерших пациентов контрольной группы представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Общая характеристика умерших пациентов контрольной группы

Пол	Возраст	СД II	АГ	Основное заболевание	Непосредственная причина смерти	Сопутствующее
1	2	3	4	5	6	7
м	67	-	+	ОИМ передней стенки, МЖП	Кардиогенный шок	Рак предстательной железы
ж	84	+	-	ОИМ передней стенки, боковой стенки	Кардиогенный шок	-
м	68	н/д	н/д	ПИМ передней стенки, боковой стенки	Отек легких	Рак предстательной железы

Продолжение Таблицы 4 – Общая характеристика умерших пациентов контрольной группы

Пол	Возраст	СД II	АГ	Основное заболевание	Непосредственная причина смерти	Сопутствующее
1	2	3	4	5	6	7
м	61	+	+	ОИМ передней стенки, боковой стенки	Отек легких	-
м	83	+	-	ПИМ передней стенки, боковой стенки	Кардиогенный шок	-
м	68	+	+	ОИМ передней стенки	Отек легких	-
м	62	-	+	ПИМ передней стенки, МЖП	Кардиогенный шок	-
м	54	-	+	ОИМ передней стенки, МЖП	Кардиогенный шок	Кровоизлияние в головной мозг
ж	63	-	+	ОИМ задней стенки	Кардиогенный шок	Рак яичника + ПХТ
ж	57	+	+	ОИМ задней стенки	Отек легких	Инфаркт мозга

При макроскопическом исследовании коронарных артерий сердца нами были обнаружены следующие изменения (Таблица 5).

Таблица 5 – Макроскопическая характеристика коронарных артерий сердца при атеросклерозе

Топография поражения коронарной артерии	Диаметр коронарной артерии (мм)	Степень выраженности стеноза (%)	Размеры АБ (мм)	Вторичные изменения в АБ
1	2	3	4	5
ПКА	3,1 мм	42% (p<0.05)	1,5-1,6 мм	нет
ЛКА	2,1-2,2 мм	75% (p<0.05)	2,3-2,4 мм	есть
ПМЖВ	2,2-2,3 мм	80% (p<0.05)	2,4-2,5 мм	есть
ОВ	1,8-1,9 мм	67% (p<0.05)	1,8-1,9 мм	нет

Примечание – ПКА – правая коронарная артерия, ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя ветвь левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии. Приведены средние значения.

Как видно из Таблицы 5, наиболее выраженные признаки атеросклеротического поражения были в левой коронарной артерии в области устья и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, что сопровождалось развитием выраженного стеноза данных артерий (75%-ов, 80%-ов соответственно), большими размерами АБ (2,3 - 2,5 мм в среднем), наличием вторичных изменений в бляшке (кровоизлияния, кальциноз).

Гистологическое исследование АБ позволило уточнить морфологические особенности их строения. В 8 наблюдениях (40%-ов) в стенках коронарных артерий обнаруживались нестабильные АБ, представленные крупными атеромами (Рисунок 4). Атерома занимала более 2/3 стенки артерии, содержала тонкую фиброзную покрышку с участками резкого истончения коллагеновых волокон. В отдельных участках интимы встречались очаги расслоения и повреждения со скоплением пенистых клеток (макрофагов, наполненных липидами), немногочисленных лимфоцитов (количество макрофагов 40-42, количество лимфоцитов 5-7).

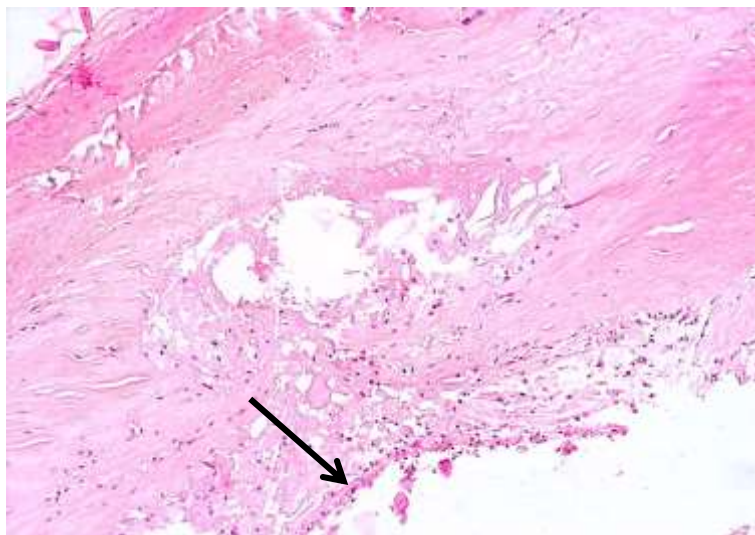


Рисунок 4 – Нестабильная бляшка коронарной артерии с поражением интимы вокруг атеромы (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x 100

В 3 наблюдениях (30%-ов) в стенках коронарных артерий под

истонченной фиброзной покрышкой, представленной тонкими коллагеновыми волокнами, имелось скопление пенистых клеток (макрофагов), с очаговым повреждением фиброзной покрышки АБ (количество макрофагов 50-53). Субэндотелиально в стенке коронарной артерии обнаруживали субэндотелиальное кровоизлияние, представленное лизированными эритроцитами, с деформацией и резким сдавлением мышечной оболочки (Рисунок 5).

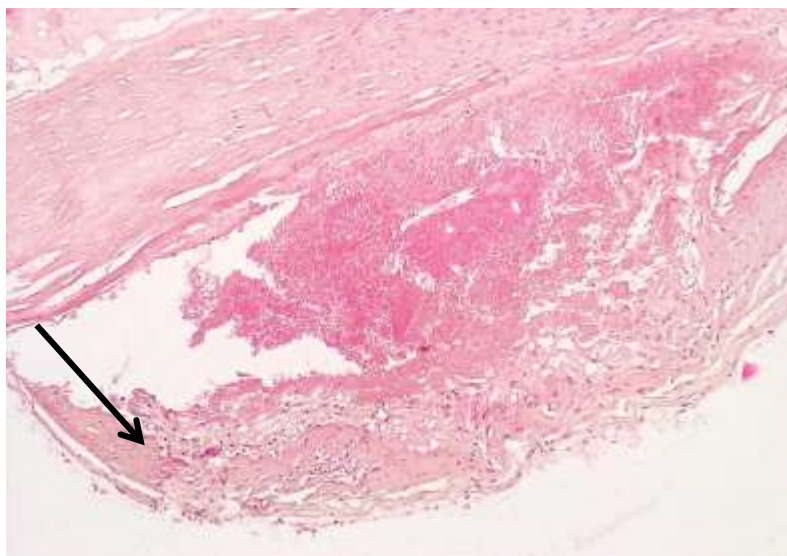


Рисунок 5 – Нестабильная бляшка коронарной артерии с интрамуральным кровоизлиянием. Стрелка – участок повреждения интимы с выходом пенистых клеток. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x 100

В 3 случаях (30%-ов) просвет коронарных артерий был резко сужен до 85%-ов, имел вид щелевидного отверстия за счет резковыраженного атероматоза, атерокальциноза (Рисунок 6). Строение стенок коронарных артерий было нарушено в связи с отложением липидных масс и крупных депозитов солей кальция, которые локализовались субинтимально, в меди, со сдавлением и выраженной атрофией гладкомышечных клеток. В этих же участках встречались скопления кислых мукополисахаридов (ШИК+), что указывало на повышение сосудистой проницаемости стенок коронарных артерий.

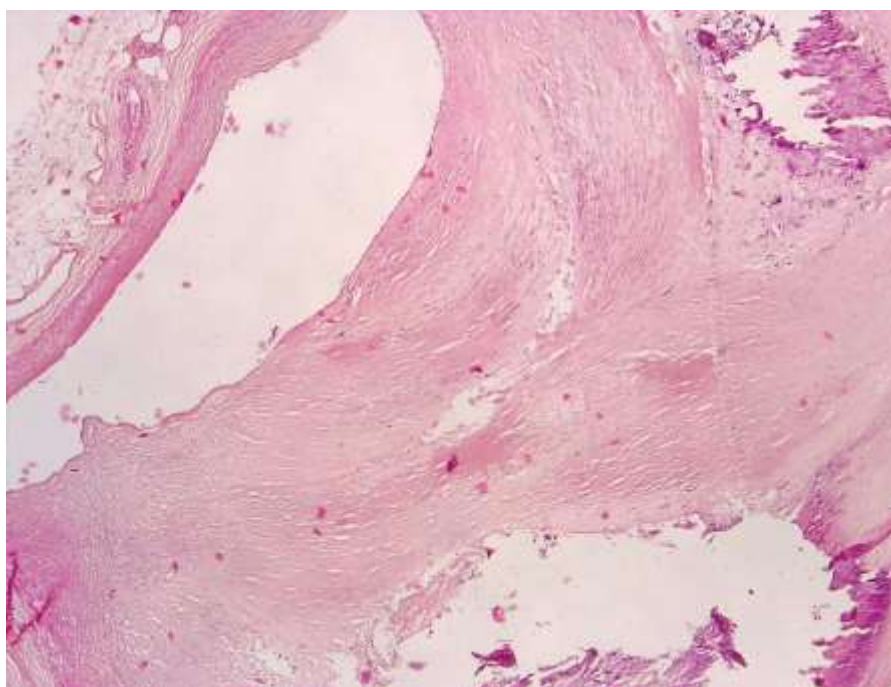


Рисунок 6 – Нестабильная бляшка коронарной артерии со стенозом просвета и крупными депозитами солей кальция в меди. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x 100

В 2 случаях (20%-ов) мы наблюдали своеобразные морфологические изменения в стенках коронарных артерий при атеросклерозе. Просветы коронарных артерий были неравномерно сужены за счет резко утолщенной интимы, содержащей массы липидов, некротизированные клеточные элементы, с резкой атрофией фиброзной покрывки и меди. В глубоких отделах АБ имелись новообразованные тонкостенные сосуды капиллярного типа, что указывало на неоангиогенез бляшки (Рисунок 7).

В 2 наблюдениях (20%-ов) в нестабильных АБ имелись признаки хронического воспаления с наличием лимфоцитарной инфильтрации. При этом атерома, представленная массами липидов, занимала на всем протяжении интиму, вовлекала мышечную оболочку с выраженной атрофией гладкомышечных клеток (Рисунок 8). Лимфоцитарная воспалительная инфильтрация отмечалась как в поверхностных слоях атеромы, так и в глубоких отделах стенки артерии (медия, адвентиция), распространялась на окружающую жировую клетчатку (количество лимфоцитов 95-98).

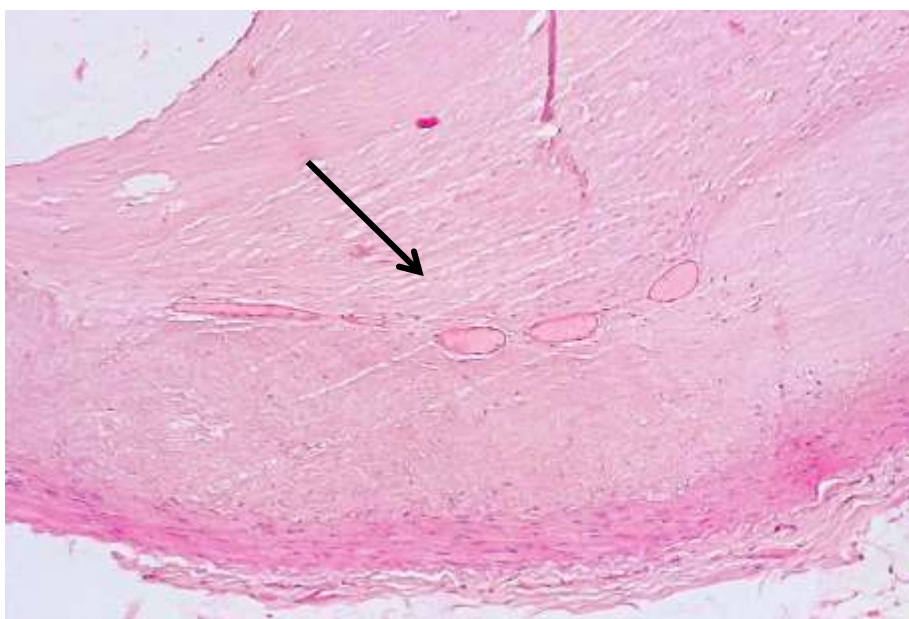


Рисунок 7 – Нестабильная бляшка коронарной артерии с неоангиогенезом атеромы (стрелка).
Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x 100

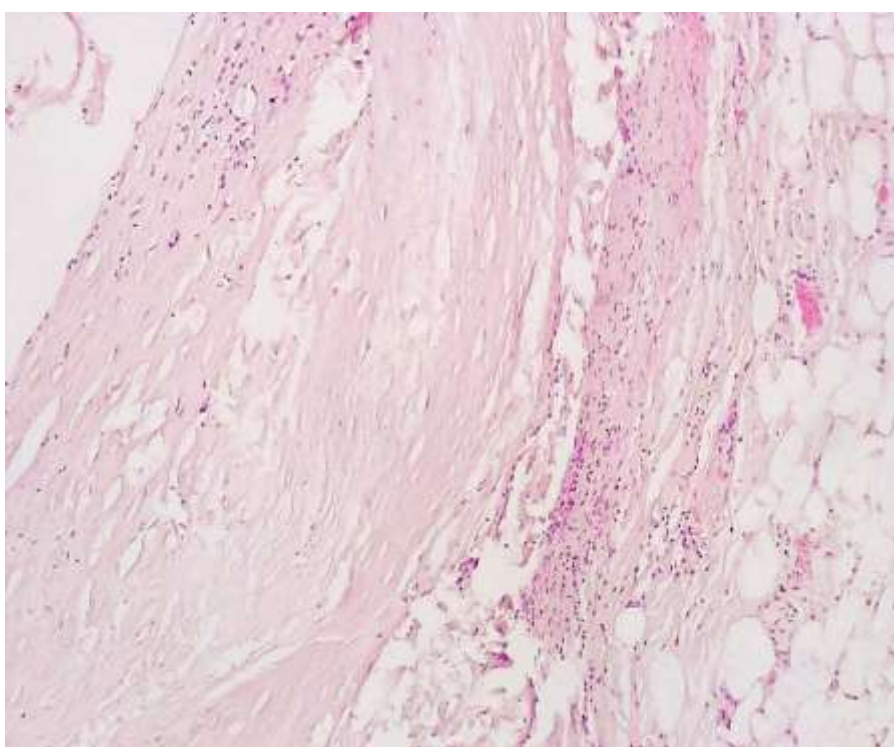


Рисунок 8 – Нестабильная атеросклеротическая бляшка коронарной артерии с лимфоцитарной инфильтрацией окружающих слоёв. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x 100

Полученные морфологические данные об особенностях строения нестабильных АБ коронарных артерий сердца обобщены в Таблице 6.

Таблица 6 – Морфологические особенности строения нестабильных бляшек коронарных артерий сердца

Тип нестабильной АБ с преобладанием	Площадь патологических изменений				Кол-во пенистых клеток	Кол-во лимфоцитов	Кол-во сосудов
	Атерома	Фиброзная покрышка	Кальциноз	Кровоизлияния			
1	2	3	4	5	6	7	8
пенистых клеток	54	14	-	-	40-42	5-7	-
кровоизлияний	62	15	-	47	50-53	-	-
кальциноза	95	4-5	75	-	-	-	-
неоангиогенеза	63	3-4	-	-	4-5	-	8-9
хронического воспаления	85	4-5	-	-	-	95-98	-
Примечание – площадь поражения представлена в процентах от площади среза.							

Полученные морфологические данные позволили выделить пять вариантов нестабильных 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 неоангиогенеза бляшки;
- 5) с хроническим воспалением в бляшке.

Основными морфологическими 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 (Nafiane A., 2019; Mushenkova N.V. et al., 2020) и помогает по-новому взглянуть на их структурные особенности.

Для иммуногистохимической оценки структуры КА контрольной группы были использованы маркеры клеток эндотелия (CD31), тромбоцитов (фактор фон Виллебранда – vWF), гладких миоцитов стенок артерий (SMA),

Т-лимфоцитов (CD3), макрофагов (CD68). Результаты иммуногистохимических реакций представлены на Рисунках 9-17.

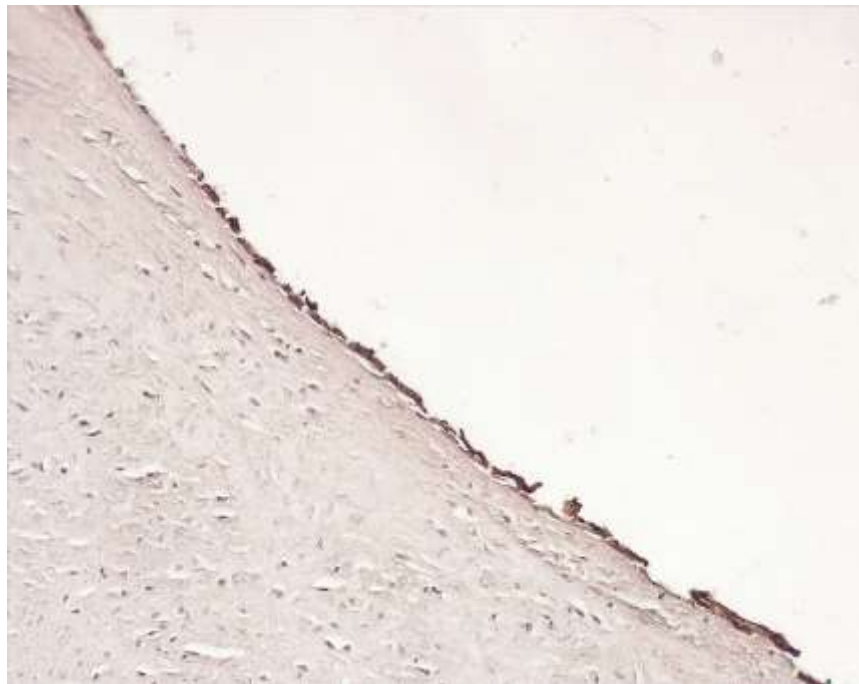


Рисунок 9 – В клетках эндотелия в области бляшки умеренная линейная экспрессия белка CD31. ИГХ-реакция. Увеличение: x 200

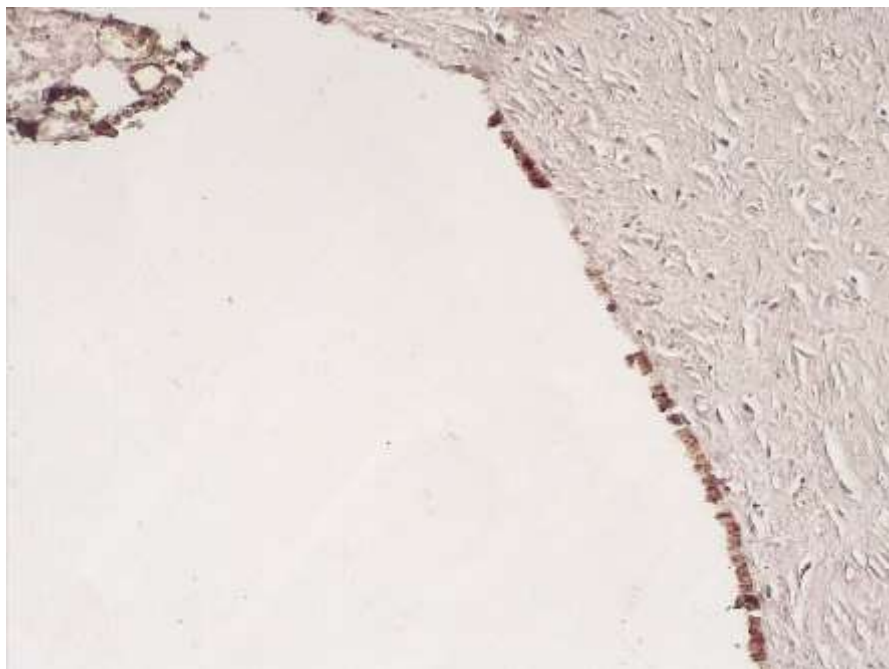


Рисунок 10 – Линейно-дискретная экспрессия белка CD31 в клетках эндотелия артерии в области бляшки. ИГХ-реакция. Увеличение x 200

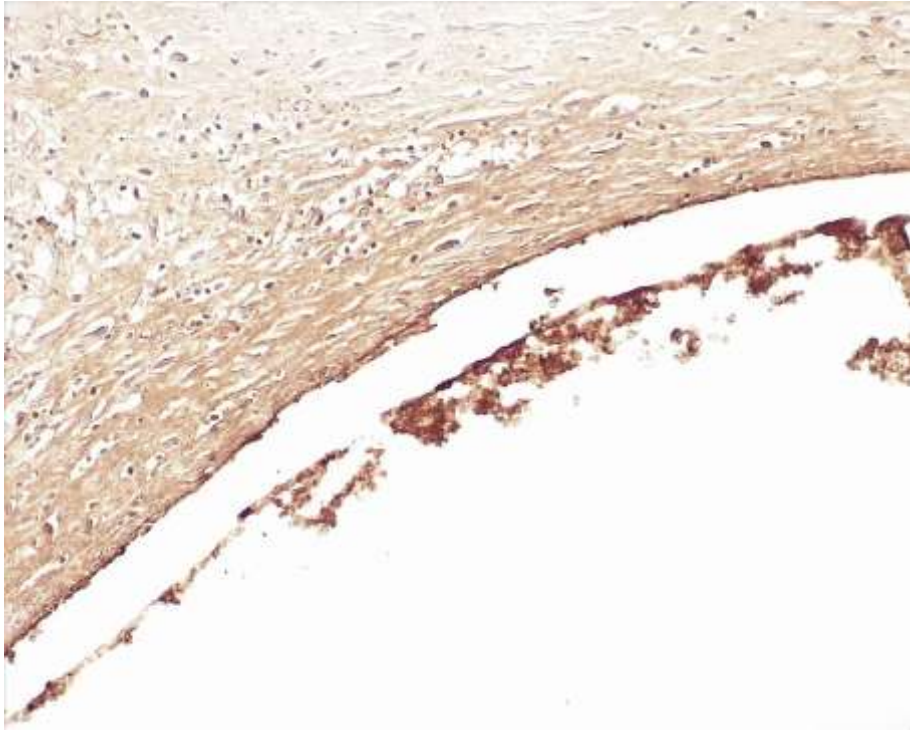


Рисунок 11 – Яркая цитоплазматическая экспрессия белка vWF в эндотелии и тромбоцитах артерии в области бляшки. ИГХ-реакция. Увеличение x 200

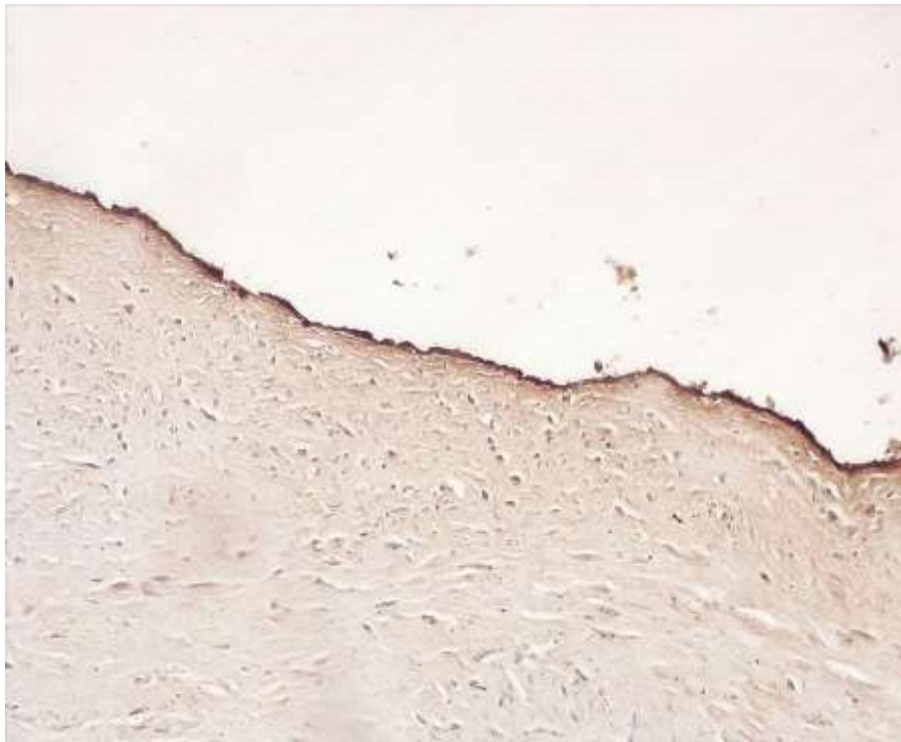


Рисунок 12 – Линейная экспрессия белка vWF в клетках в клетках эндотелия артерии в области бляшки. ИГХ-реакция. Увеличение x 200

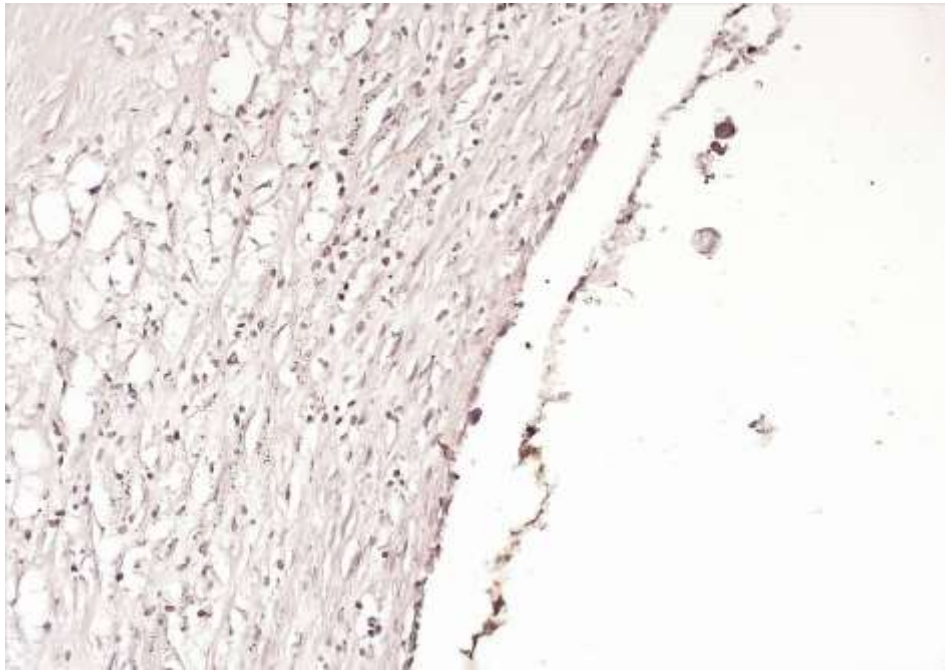


Рисунок 13 – Умеренная цитоплазматическая экспрессия белка CD3 в поверхностных слоях интимы. ИГХ-реакция. Увеличение x 200



Рисунок 14 – Очаговая цитоплазматическая экспрессия белка CD68 в глубоких слоях интимы КА в области АБ. ИГХ-реакция. Увеличение x 50

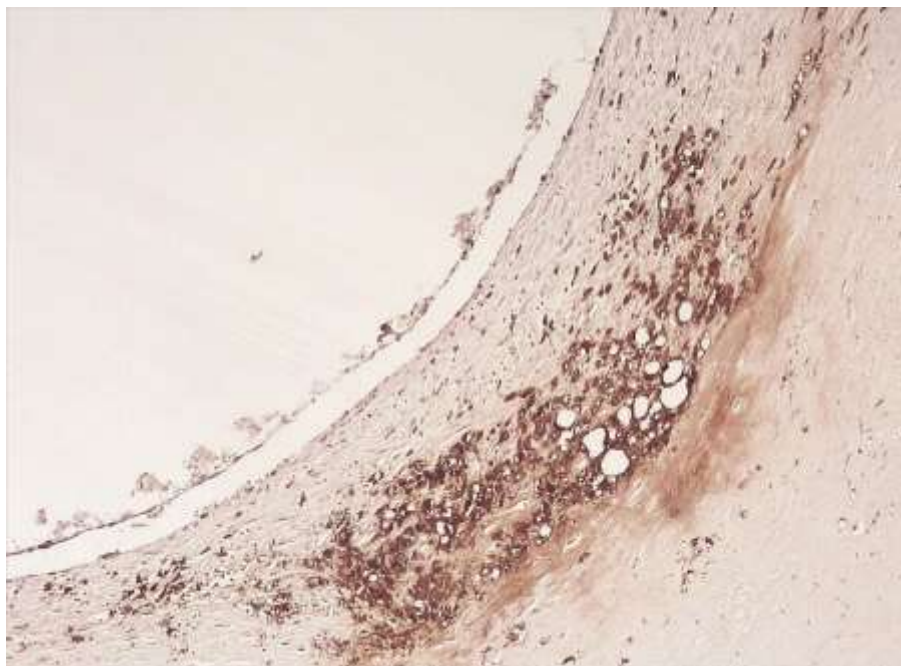


Рисунок 15 – Субинтимальное расположение CD68-макрофагов с образованием отдельных пенистых клеток. ИГХ-реакция. Увеличение x 100

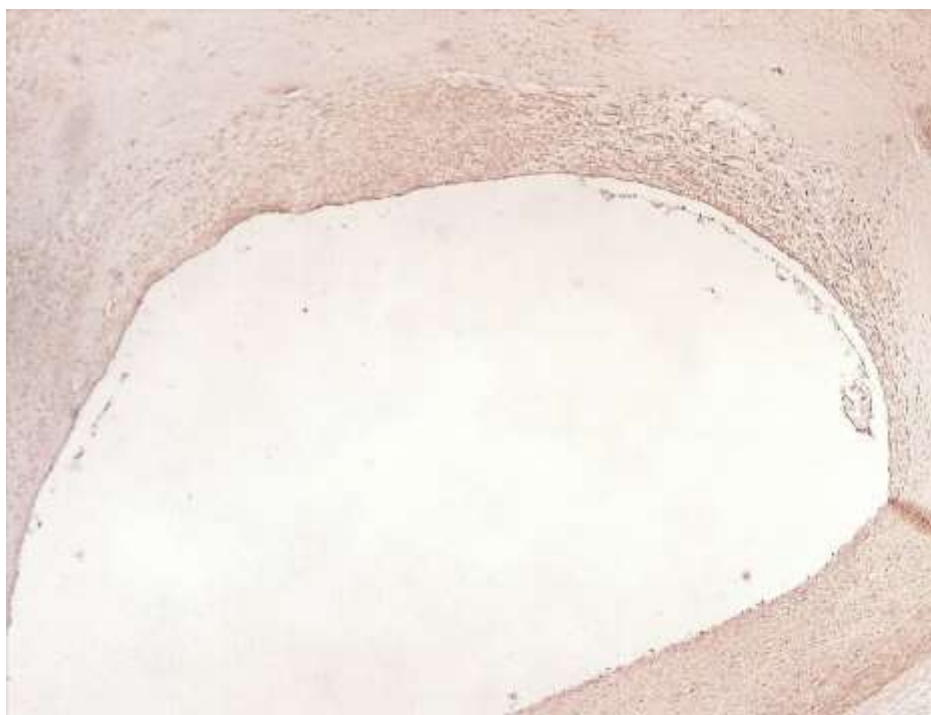


Рисунок 16 – Неравномерная экспрессия белка SMA в интима и субинтимально в области АБ. ИГХ-реакция. Увеличение x 50

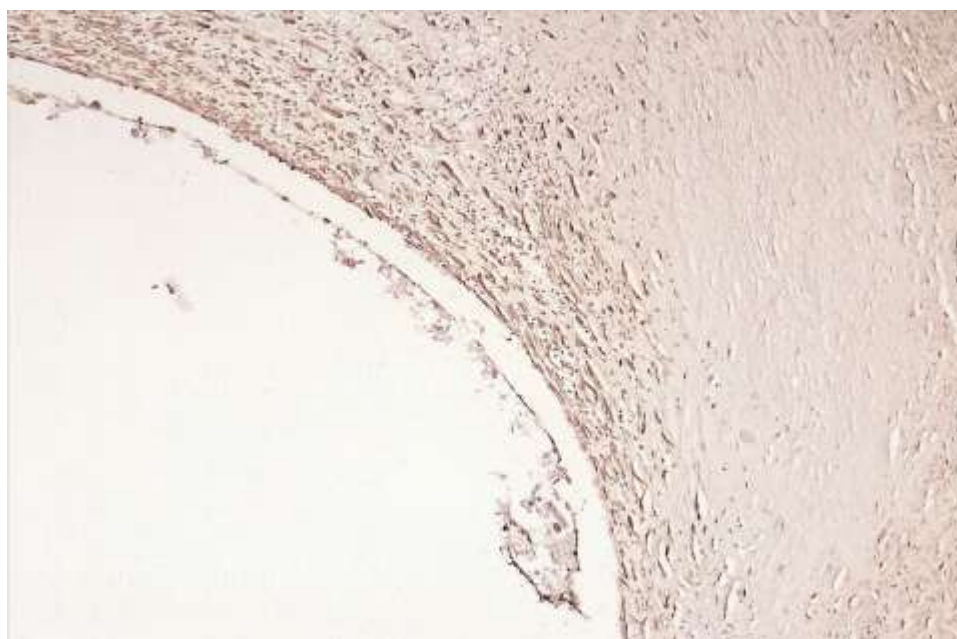


Рисунок 17 – Неравномерно-очаговая экспрессия белка SMA в интимае и субинтимально КА в области АБ. ИГХ-реакция. Увеличение x 100

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, локализующихся, в основном, в поверхностных слоях интимы и субинтимально. Кроме того, среди CD68+ макрофагов присутствовали пенистые макрофаги, указывающие на наличие атеромы в стенке КА.

Маркер гладкомышечных клеток – SMA выявлялся неравномерно в интимае и субинтимально, с гипоэкспрессией его в мышечной оболочке КА, что, возможно, указывало на изменение 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

выявленные 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 K.J., Geissmann F., 2010; Тодоров С.С., 2019; Пигаревский П.В. и соавт., 2021).

По-видимому, пенистые клетки могут не только выступать в роли фагоцитов, захватывающих липидных частиц, 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 ферментов 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.

Резюме

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.

ГЛАВА 4. 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).

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Термин ОКС используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины ИМ и НС используются при формулировании заключительного диагноза.

Соответственно, термин ОКС может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз острый ИМ, НС, либо, по результатам дифференциальной диагностики в любой другой диагноз, в том числе не кардиологический.

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 (Рисунок 18) с ультратонкими балками и биорастворимым покрытием на основе полимеров молочной кислоты.



Рисунок 18 – 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 – сиролimus;
- время разложения полимера и высвобождения лекарственного вещества – 3-4 месяца.

В качестве примеров приведем ряд клинических наблюдений.

Пример 1 – Пациентка С., 70 лет, поступила по СМП в кардиологическое отделение Центра кардиологии и ССХ в 07:35 с направительным диагнозом: ОКС с подъемом сегмента ST. Состояние больной крайне тяжелое, уровень сознания оглушение I, положение пассивное (доставлена на каталке).

Ввиду тяжести состояния сбор жалоб и анамнестических данных затруднен. Жалобы и анамнез собраны со слов родственников.

Из анамнеза жизни и заболевания было установлено, что пациентка страдала гипертонической болезнью III-ей стадии, 3-й степени, риск ССО IV (очень высокий), при этом максимальные цифры артериального давления были 180/110 мм.рт.ст., антигипертензивные препараты больная регулярно

не принимала. Объективно отмечалась избыточная масса тела (ИМТ 29,5 кг/м²). 23.07.2021 в 12:00 у пациентки возникли давящие боли в грудной клетке, которые затем купировались, появилась одышка при минимальной физической нагрузке, а также 1 эпизод истинных галлюцинаций, падение артериального давления до 80/60 мм. рт. ст., однако за медицинской помощью пациентка не обратилась.

24.07.2021 с 01:00 рецидив дискомфорта в грудной клетке, усиление одышки. Общее состояние пациентки прогрессивно ухудшалось (стремительно нарастала одышка, выраженная слабость, появился акроцианоз, на фоне чего зарегистрировано резкое падение артериального давления до 60/50 мм рт ст). Вызвана бригада СМП. Данные ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки очаговых изменений миокарда нижней стенки левого желудочка (патологический зубец Q в III, AVF стандартных отведениях, подъем сегмента ST в III, AVF стандартных отведениях до 2 мм). Рубцовые изменения миокарда предне-перегородочной области левого желудочка. Клинический диагноз: ИБС, ОКС с подъемом сегмента ST.

Оказана помощь (брилинта 180 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг, гепарин 5 тыс ед в/в, начата инфузия допамина). Бригадой СМП пациентка была транспортирована в ЦК и ССХ РостГМУ, госпитализирована в кардиологическое отделение по экстренным показаниям.

При первичном осмотре кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски. Выраженный цианоз головы, шеи, верхней половины грудной клетки. Аускультативно тоны сердца ритмичные, диастолический шум во втором межреберье справа, пульс 78 в минуту. ЧСС 78 уд в мин. АД 70/50 мм.рт.ст. (на инфузии допамина). Границы легких в пределах нормы. Аускультативно: дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 32 в 1 минуту. SpO₂ 70% (на фоне инсуффляции кислорода со скоростью 5 литров в минуту). При пальпации - живот мягкий, безболезненный.

Учитывая тяжесть состояния, нестабильность гемодинамики на фоне

ЭКГ-признаков ОКС с подъемом сегмента ST, выбрана немедленная инвазивная стратегия, в связи с чем пациентка экстренно транспортирована в рентген-операционную, с целью выполнения КАГ и ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии.

С момента поступления пациентки в рентген-операционную отделения РХМДиЛ были экстренно начаты мероприятия интенсивной терапии и реанимации. Пациентке выполнена КАГ (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Окклюзия проксимальной трети ПМЖВ с заполнением дистального русла по внутрисистемным коллатералям. кровотоков TIMI 0, стеноз ВТК в проксимальной трети 80%-ов

Принято решение о реваскуляризации ПКА как симптом-зависимой артерии, выполнена операция ТЛБАП со стентированием ПКА (3 стента). Коронароангиограмма после стентирования представлена на Рисунке 20. С целью исключения ТЭЛА была выполнена ангиопульмонография, которая не выявила признаков тромбоза легочной артерии.

Во время выполнения КАГ и стентирования КА состояние пациентки

резко ухудшилось с переходом в терминальное: уровень сознания – кома 3. Гемодинамика нестабильная, поддерживается микроструйным введением допамина 10 мкг/кг/мин, норэпинефрина 1,5 мкг/кг/мин, на этом фоне АД 105/56 мм.рт.ст. На кардиомониторе синусовый ритм с частыми желудочковыми экстрасистолами, с дальнейшим переходом в идиовентрикулярный ритм, электромеханическую диссоциацию.



Рисунок 20 – Коронарография после стентирования правой венечной артерии

В 18:30 состояние пациентки терминальное: зрачки Д=S, мидриаз, фотореакции нет, пульс на общей сонной (бедренной) артериях не определяется, на ЭКМ – асистолия, продолжается ИВЛ в режиме VCV, экстренно начаты сердечно-легочно-церебральные реанимационные мероприятия в полном объеме. Реанимационные мероприятия без эффекта.

На основании клинических признаков, таких как отсутствие сердечной деятельности, ЭКГ - изолиния, зрачки Д=С, максимальный мидриаз,

отсутствие фотореакции, мышечная атония, арефлексия, гипостатические пятна на теле, и в соответствии с постановлением правительства РФ от 20 сентября 2012 г. № 950 «Об утверждении правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека», в соответствии со статьей 66 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» реанимационные мероприятия решено прекратить. Констатирована биологическая смерть в 19:00.

Пример 2 – Пациентка Г., 72 г. поступила по СМП в кардиологическое отделение Центра кардиологии и ССХ клиники РостГМУ в крайне тяжелом состоянии с жалобами на боли в загрудинной области давящего характера, сопровождающиеся общей слабостью, чувством нехватки воздуха. При поступлении в стационар болевой синдром носил «остаточный» характер.

При первичном осмотре общее состояние крайне тяжелое. Тоны сердца приглушены, аритмичны (экстрасистолия до 7 в мин), патологических тонов и шумов нет, ЧСС 57 в мин, PS 57 в минуту. АД 120/80 мм.рт.ст. (на дофамине). В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД 19 в 1 минуту. SpO₂ 97%-ов. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. Периферических отеков нет. ИМТ 21 кг/м².

Из анамнеза заболевания было установлено, что пациентка длительно страдала артериальной гипертензией с максимальным повышением АД до 150/90 мм.рт.ст., регулярно гипотензивную терапию не принимала, «ситуационно» принимала лизиноприл (доза неизвестна). Боли в загрудинной области при ходьбе, купирующиеся в покое через несколько минут, стала отмечать в течение последних нескольких месяцев. За медицинской помощью не обращалась.

Резкое ухудшение состояния отмечает с 18:00 25.07.2022, когда в покое появились боли в загрудинной области давящего характера.

После впрыскивания двух доз изокета под язык боли купировались,

однако, в дальнейшем рецидивировали, приняли затяжной характер, сопровождались общей слабостью, чувством нехватки воздуха. Родственниками вызвана бригада СМП, по приезду которой зафиксировано АД 80/40 мм.рт.ст., выполнена ЭКГ, тропониновый тест (отрицательный), Бригадой СМП были введены морфин 1 мл 1%-ый, брилинта 180мг перорально, гепарин 5 тыс, дофамин 0,5%-ый 10 мл + 250 мл физиологического раствора.

После выполненных манипуляций пациентка экстренно транспортирована в Центр кардиологии и ССХ клиники РостГМУ, госпитализирована в кардиологическое отделение Центра кардиологии и ССХ с целью выполнения КАГ и определения дальнейшей тактики лечения больной. В связи с наличием острой коронарной патологии, пациентке экстренно была выполнена коронароангиография (ЭЭД 9,87 мЗв). Результат КАГ представлен на Рисунке 21.



Рисунок 21 – Окклюзия ПМЖВ в проксимальной трети. Стеноз ПКА в проксимальной трети 70%-ов, в средней трети 50%-ов

Принято решение об этапности хирургической реваскуляризации миокарда (1-м этапом стентирование ПМЖВ, как симптом-зависимой артерии; 2-м этапом – стентирование ПКА). Выполнена операция ТЛБАП со стентированием ПМЖВ (1 стент). Коронароангиограмма после стентирования представлена на Рисунке 22. В связи с тяжестью состояния, сроками оперативного вмешательства больная была переведена в АРО. Несмотря на проводимое лечение состояние пациентки оставалось тяжелым.



Рисунок 22 – Коронарография после стентирования венечной артерии

Спустя 14 часов после операции состояние пациентки внезапно ухудшилось, произошла остановка сердечной деятельности: уровень сознания – кома 3 (ШКГ = 3), зрачки D=S, мидриаз, фотореакции нет; пульс на общей сонной (бедренной) артериях не определяется, спонтанные дыхательные движения грудной клетки отсутствуют. На кардиомониторе – асистолия, АД не определяется. Начаты сердечно-легочно-церебральные реанимационные мероприятия. В условиях продолжающейся сердечно-

легочной реанимации – ИВЛ транспортным аппаратом в режиме IPPV с FiO₂ – 100%, непрямой массаж сердца с частотой 100 раз в минуту с глубиной компрессий 5 см, вазопрессорной поддержкой инфузия допамина 20 мкг/кг/мин, транспортирована в рентген-операционную. В рентген-операционной на фоне продолжающейся сердечно-легочной реанимации выполнена контрольная коронароангиография (3,14 мЗв). На кардиомониторе – асистолия. Реанимационные мероприятия без эффекта. В 14:30 констатирована смерть.

Пример 3 – Больной И. 52-х лет поступил в кардиологическое отделение с жалобами на интенсивные пекущие боли за грудиной по СМП. Из анамнеза заболевания: более 10-и лет страдает АГ (АД до 180/100 мм рт ст), антигипертензивную терапию не принимал. Давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке появились 3 недели назад. За помощью не обращался. Накануне при физической нагрузке развились вышеуказанные жалобы, бригада СМП диагностировала ОКС. В кардиологическом отделении пациенту в экстренном порядке выполнена КАГ (Рисунок 23).

Выполнена операция ТЛБАП со стентированием ПМЖВ ЛКА (2 стента). Коронароангиограмма после стентирования представлена на Рисунке 24.



Рисунок 23 – Стеноз ПКА в проксимальной трети 70%, в средней трети 50%. Стаз контрастного вещества в коронарных артериях и восходящей аорте



Рисунок 24 – Коронарография после стентирования КА

Послеоперационный период и ранний постинфарктный период протекали без особенностей, ангинозные приступы не отмечал, осложнений инфаркта миокарда не было.

На 6 сутки после операции (127 ч) больному резко стало плохо, он посинел, на вопросы не отвечал. Состояние пациента крайне тяжелое. Уровень сознания Кома III. Объективно: кожные покровы цианотичные. Пульс, артериальное давление не определяются. На кардиомониторе фибрилляция желудочков. Проведена электрическая кардиоверсия дефибриллятором разряд 160 Джоулей. Восстановлена проходимость верхних дыхательных путей. Начата сердечно-легочная реанимация. Восстановлен синусовый ритм. Больной переведен был в ПИТ АРО № 1.

В момент переключивания на функциональную кровать состояние больного резко ухудшилось. Уровень сознания кома 3 (3 балла по шкале Глазго), зрачки D=S, фотореакция отсутствует; пульс на общей сонной артерии не определяется, спонтанные дыхательные движения с ЧДД 5 в мин. На кардиомониторе – фибрилляция желудочков. Начаты сердечно-легочно-

церебральные реанимационные мероприятия.

Была выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ. На 27 минуте у больного на кардиомониторе отмечался идивентрикулярный ритм с частотой желудочковых сокращений 40 в мин. АД 20/10 мм.рт.ст., затем был 3кратно введен атропин без должного клинического эффекта. Была предпринята попытка имплантации временного ЭКС, однако ритм ЭКС не навязывался и затем у больного развилась асистолия.

Начаты сердечно-легочно-церебральные реанимационные мероприятия. Реанимационные мероприятия признаны неэффективными. Констатирована биологическая смерть.

Пример 4 – Пациент К. 87 лет поступил с жалобами на боли давящего характера за грудиной в покое, усиливающиеся при ходьбе, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость. На момент поступления дискомфорта в грудной клетке нет (СП введен Морфин 1%-ый – 1 мл).

Со слов пациента в течение 3 лет страдал постоянной формой трепетания предсердий. Постоянно медикаментозно не лечился. Около 2 дней назад стал отмечать появление давящих болей в грудной клетке при повседневной физической нагрузке, купируемые прекращением нагрузки. Около 06:00 у пациента возникли пекущие боли за грудиной в покое, не купирующиеся двухкратным приемом нитроглицерина. Больной вызвал бригаду скорой помощи, выставлен диагноз: ОКС с подъемом сегмента ST, принято решение экстренно госпитализировать пациента в ЦК и ССХ РостГМУ.

Бригадой СМП оказана медицинская помощь: ЭКГ (электрическая ось сердца отклонена вправо, трепетание предсердий с проведением 2:1. Полная блокада правой ножки пучка Гиса, очаговые изменения по передние стенки миокарда левого желудочка). Выполнены лечебные мероприятия - морфин 1%-ый – 1 мл в/в стр., ацетилсалициловая кислота 500 мг, клопидогрель 600 мг, нитроминт 0,8 мг сублингвально, гепарин 5000 ЕД в/в стр. Больной госпитализирован в кардиологическое отделение ЦК и ССХ РостГМУ

22.03.2023 в неотложном порядке с целью выполнения экстренной КАГ (Рисунок 25) и определения дальнейшей тактики ведения.



Рисунок 25 – Окклюзия от проксимальной трети ПМЖВ, кровотока TIMI 0. Стеноз ОВ ЛКА в средней трети 40%-ов. Стеноз устья ВТК1 50%-ов

Выполнена Операция ТЛБАП со стентированием ПМЖВ (2 стента). Имплантировано 2 коронарных стента. Коронароангиограмма после стентирования представлена на Рисунке 26.

Несмотря на проводимое лечение (консервативное, операция: ТЛБАП со стентированием ПМЖВ (2 стента), состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали явления полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной). На 4 сутки после операции на ЭКГ – асистолия. Начаты реанимационные мероприятия, без положительного эффекта. В 02:20 констатирована биологическая смерть.



Рисунок 26 – Коронарография после стентирования КА

Пример 5 – Пациент К, 66 лет поступил с жалобами на интенсивные давящие, пекущие, раздражающие боли в грудной клетке, не купирующиеся после приема нитроглицерина.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, длительно страдает артериальной гипертензией (в течение 10 лет), АД максимальное 200/110 мм. рт. ст., по поводу которой регулярно принимал эналаприл 10 мг 2 раза в день, каптоприл и моксонидин по необходимости. Сахарный диабет II-го типа в течении последних 12 лет, в связи с чем регулярно принимал диабетон 60 мг/сут. В течение последних 11 лет отмечал давящие боли в грудной клетке при сильной физической нагрузке. В день госпитализации около 04:00 у больного возникли интенсивные давящие, пекущие, раздражающие боли в грудной клетке, которые не купировались после приема нитроглицерина, вызвал бригаду СМП, на ЭКГ фибрилляция предсердий с ЧСС 88 уд/мин., нормальное положение электрической оси сердца. Очаговые изменения

миокарда передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка (зубец Q от V1 до V5, подъем ST от V1 до V5 до 5-6 мм), единичная желудочковая экстрасистолия. Выставлен диагноз ОКС с подъемом сегмента ST. Оказана лечебная помощь: морфин 1 мл, нитроглицерин 0,8 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг, эниксум 0.8 мл подкожно, зилт 300 мг.

После проведенных мероприятий больной отмечал уменьшение болевого синдрома. Пациент был направлен в центр кардиологии в сопровождении бригады СМП. По экстренным показаниям госпитализирован в Центр кардиологии и ССХ РостГМУ с целью выполнения КАГ (Рисунок 27), и определения дальнейшей тактики лечения больного.

Выполнена Операция ТЛБАП со стентированием ПМЖВ ЛКА (3 стента) от 10.02.2021. Коронароангиограмма после стентирования представлена на Рисунке 28.



Рисунок 27 – Окклюзия ПМЖВ в проксимальной трети, окклюзия ОВ ЛКА в проксимальной трети, дистальная треть заполняется по межсистемным коллатералям. Поражение ПКА со стенозом в проксимальной трети 50%-ов



Рисунок 28 – Коронарография КА после стентирования

В рентгеноперационной у больного развилась острая дыхательная недостаточность, по поводу которой была выполнена интубация трахеи и начата искусственная вентиляция легких. Во время введения проводников в ПМЖВ развилась брадикардия, были начаты реанимационные мероприятия на 15 минуте был восстановлен синусовый ритм.

Однако, в связи с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности больному была начата инфузия норадреналина, больной был переведен в реанимацию. Уровень сознания (сопор-кома 1). Позднее у больного развились острое повреждение печени, поджелудочной железы в результате ишемических, реперфузионных изменений и острое почечное повреждение прerenального генеза. Периодически отмечалась фибрилляция предсердий с переходом в синусовый ритм. Больной был неоднократно осмотрен неврологом, нефрологом, гастроэнтерологом. Проводилась нейропротективная, гастропротективная, нефропротективная, гепатопротективная терапия, антиаритмическая терапия, гипогликемическая, антибактериальная терапия для профилактики вторичной бактериальной

инфекции.

На фоне проводимого лечения отмечалось уменьшение уровня креатинина (с 294 до 125 мкмоль/л), АЛТ (с 1430 до 202 ед/л), АСТ (с 981 до 150 ед/л), амилазы (с 592 до 166 ед/л). Несмотря на проводимое лечение (консервативное, операция - ТЛБАП со стентированием ПМЖВ ЛКА (3 стента), состояние больного прогрессивно ухудшалось.

На 12 день после операции narosли явления сердечно-сосудистой недостаточности, была увеличена дозировка норадреналина и к терапии добавлен допамин. На 14 день после операции состояние пациента резко ухудшилось, уровень сознания кома 3. На кардиомониторе асистолия. Начаты сердечно-легочно-церебральные реанимационные мероприятия, без положительного эффекта, констатирована биологическая смерть.

Пример 6 – Пациент П. 50 лет при поступлении предъявляет жалобы на раздирающие боль за грудиной, чувство страха смерти. Из анамнеза заболевания было установлено, что в течение 5 лет больной страдал артериальной гипертензией с подъемами до 180/100 мм.рт.ст., по поводу чего принимал амлодипин. В течение последних двух дней отмечал подъем АД до указанных цифр, который не купировался приемом обычных препаратов, в связи с чем была вызвана бригада СМП, АД купировано.

На следующий день вновь отметил повышение АД до 180/100, был вызван участковый терапевт, назначена антигипертензивная терапия.

В день госпитализации утром появились давящие боли за грудиной. Вызвана бригада СМП, на ЭКГ – ОКС с подъемом сегмента ST. Выполнены лечебные мероприятия: брилинта 180 мг, аспирин 250 мг, нитроминт 0.8 мг, метопролол 2.5 мл, эниксум 0.8 мл подкожно. После проведенных мероприятий больной отмечает уменьшение болевого синдрома. Пациент направлен в центр кардиологии в сопровождении бригады СМП.

Больной госпитализирован в Центр кардиологии и ССХ РостГМУ с целью выполнения КАГ и определения дальнейшей тактики лечения больного (Рисунок 29).



Рисунок 29 – Тандем стенозы средней трети ПМЖВ 40-60%. Стеноз проксимальной трети ПКА 90 % переходящий в окклюзию, дистальная треть ПКА скудно заполняется по межсистемным коллатералям

Выполнена операция ТЛБАП со стентированием ПКА (2 стента). Коронароангиограмма после стентирования представлена на Рисунке 30.

После стентирования КА у пациента отмечалась положительная динамика, запланирована выписка. Однако, на 8 день госпитализации в 06:27 состояние пациента резко ухудшилось до терминального, уровень сознания кома 3, на кардиомониторе фибрилляция желудочков, выполнена электрическая кардиоверсия, ЧСС 72 уд/мин., АД 100/80, АВ блокада 3-й степени. В 06:30 вновь фибрилляция желудочков с переходом в асистолию, реанимация без эффекта, в 07:00 констатирована смерть.

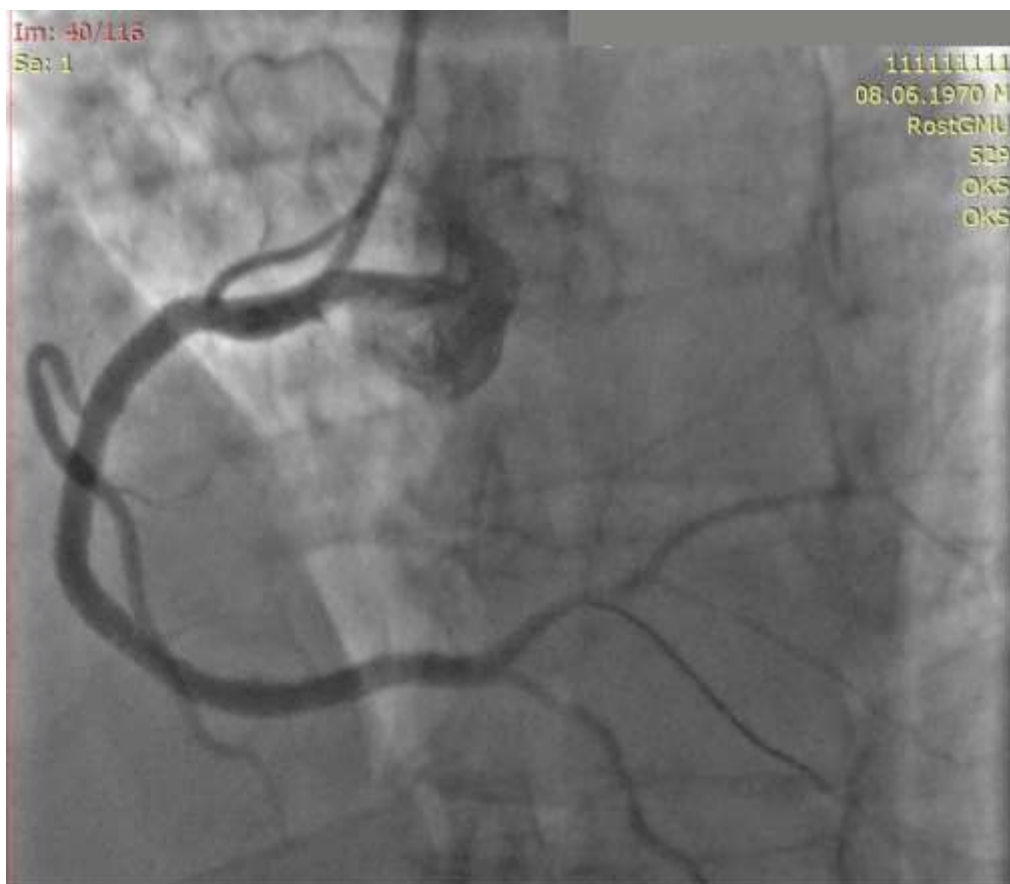


Рисунок 30 – Коронарография после стентирования

Резюме

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

Принимая во внимание, что осложнения после стентирования КА возникали в ранние сроки (в первые 15 суток от начала манифестации заболевания), а также отсутствие визуализации признаков стенозирования просветов КА за счет атеросклеротических бляшек или тромбов на контрольных коронарограммах, 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.

ГЛАВА 5. МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ВСКРЫТИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

Современные методы интервенционной кардиохирургии включают в себя применение эндоваскулярного стентирования и аортокоронарного шунтирования. В пред- и послеоперационном периодах золотым стандартом оценки состояния коронарного кровотока служат коронарографическое, доплерографическое исследования для уточнения степени стеноза сосудов и наличия коллатерального кровоснабжения сердца.

Однако результаты коронарографического исследования не позволяют в полной мере дать морфологическую характеристику состояния клеток эндотелия, интимы после стентирующих операций. Немногочисленные работы посвящены морфологической оценке КА после стентирования только в отдаленном послеоперационном периоде, через 3, 6, 12 месяцев и даже лет (Осиев А. Г. и соавт., 2012; Р. С. Голощапов-Аксенов, 2012).

Патологоанатомические изменения в КА, возникающие в раннем послеоперационном периоде, мало изучены. В этой связи, при летальных исходах, крайне важным становится правильное макроскопическое исследование и описание состояния КА в местах установки стентов и на остальном протяжении, для получения комплексного представления о пато- и танатогенезе осложнений.

В настоящее время при аутопсии умерших при острой сердечной патологии широко применяется методика вскрытия КА по Автандилову Г.Г. Данная методика заключается в выполнении поперечных срезов КА сердца с шагом 5 мм, а затем продольное вскрытие сосудов. Важно отметить, что в случае локализации стентов в КА, данная методика не может быть применена, так как это может привести к значительному разрушению как самой сосудистой стенки, так и не безопасно для врача-патологоанатома, выполняющего аутопсию.

В этой связи нами был запатентован способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий после стентирования (Тодоров С.С. и соавт., 2020, Патент РФ №2020106337).

В основе нашей методики лежит использование прямых сосудистых ножниц и малого анатомического пинцета, с помощью которых осуществляют продольный надрез и вскрытие вдоль КА дистальнее места локализации стента. При этом, удаление стента происходит без значительного повреждения интимы КА, что позволяет в полной мере оценить его топографические особенности, наличие тромбов, стеноза (Рисунок 31).

Далее проводят фотофиксацию макроскопических изменений в области стента КА, а также в проксимальных и дистальных участках артерии, проводят морфометрию, и извлекают сам стент из просвета (Рисунки 32, 33).



Рисунок 31 – Техника вскрытия коронарной артерии в местах локализации стента (патент на изобретение №2020106337)



Рисунок 32 – Макроскопическая оценка локализации и отношения стента к просвету КА (патент на изобретение №2020106337)



Рисунок 33 – Процесс извлечения стента из коронарной артерии после ее вскрытия (патент на изобретение №2020106337)

После чего 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. Реализуемость заявляемого способа подтверждается клиническими примерами:

Пример 1. Больной Д., 1959 года рождения, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на боли пекущего характера в покое, отдающие в левую руку, слабость.

На ЭКГ был установлен острый инфаркт миокарда, который был подтвержден с помощью тропонинового теста. Коронарография выявила наличие окклюзии правой коронарной артерии, стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии средней трети.

В этой связи было выполнено стентирование правой коронарной артерии, однако, в раннем послеоперационном периоде возник тромбоз стента. Проведенная реканализация стента не улучшила состояние больного и на 2 сутки от момента поступления в стационар больной умер.

Патологоанатомическое исследование коронарных артерий было выполнено по предлагаемому способу, который позволил выявить тромб в стенте, расположенном на расстоянии 1,5 см от устья правой коронарной артерии на протяжении 2 см, полностью перекрывающий просвет стента. Дистальнее и проксимальнее локализации стента просветы правой коронарной артерии были свободно проходимы (Тодоров С.С. и соавт., 2020, Патент РФ №2020106337).

Пример 2. Больной М., 1950 года рождения, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на боли в груди в течение последних 2 недель, одышку, отеки нижних конечностей.

Данные ЭКГ и тропониновый тест позволили установить острый инфаркт миокарда. Коронарография выявила признаки стенозирующего атеросклероза преимущественно правой коронарной артерии, что послужило основанием для установления двух стентов в ее устье и по продолжению.

После установления стентов у больного на вторые сутки возникла дыхательная недостаточность, а на 6 день – клиническая смерть при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Патологоанатомическое исследование коронарных артерий было выполнено по предлагаемому способу, который позволил выявить два стента, локализующихся на расстоянии 1 см от устья правой коронарной артерии и расположенных друг за другом. Размеры стентов были: проксимальный - длиной 16 мм, дистальный – длиной 20 мм. Просвет проксимального стента был обтурирован тромбом, просвет дистального стента был свободно проходим. Дистальнее и проксимальнее локализации стентов просветы правой коронарной артерии были свободно проходимы (Тодоров С.С. и соавт., 2020, Патент РФ №2020106337).

Таким способом было выполнено вскрытие коронарных артерий сердца в 35 секционных наблюдениях умерших после стентирования сосудов сердца.

Применение данного способа вскрытия КА после стентирования позволяет сопоставить данные аутопсии с данными КАГ и получить адекватные фрагменты артерий с максимальным сохранением интимы для дальнейшего детального морфологического изучения.

ГЛАВА 6. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ (0-3 СУТОК)

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование стентированных участков КА, полученных во время выполнения аутопсий у 23 пациентов (65,7%-ов), умерших в сроки 0-3 суток после стентирования (рисунки 34-39). Среди умерших было 8 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составил 73 ± 8 лет. Характеристика пациентов приведена в Таблице 7. Из истории болезни умерших было известно, что больные поступали в кардиологическое отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета с признаками острого инфаркта миокарда.

Таблица 7 - Общая характеристика умерших 1-ой группы

Пол	Количество	Возраст, г	СД II-го типа	АГ
1	2	3	4	5
Женщины	15	76 ± 7	5 (33,3%)	12 (85,7%)
Мужчины	8	69 ± 10	4 (50%)	6 (75%)

Со стороны интимы КА обращало внимание повреждение клеток эндотелия и деэндотелизация с формированием мелких агрегатов эритроцитов, тонких структур фибрина, локализующихся в местах «распорок» стентов. Вокруг зон альтерации клеток эндотелия отмечалась умеренновыраженная нейтрофильная инфильтрация, мелкие внутрстеночные кровоизлияния. Со стороны меди имелись очаговые интрамуральные кровоизлияния, представленные лизированными эритроцитами, нитями и волокнами фибрина, окруженные атеросклеротическими бляшками с очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией стенки. В отдельных участках, в местах кровоизлияний в стенку КА, имелись скопления пенистых макрофагов, единичных многоядерных гигантских клеток (Рисунки 34-39).

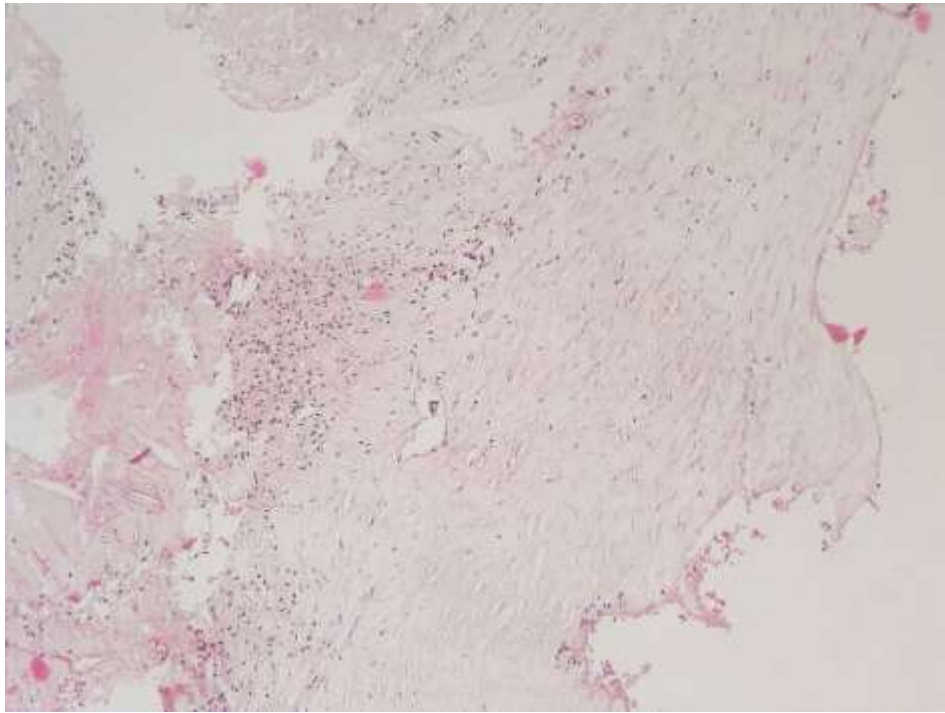


Рисунок 34 – В зоне стента деэндотелизация интимы и мелкие агрегаты эритроцитов Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x100

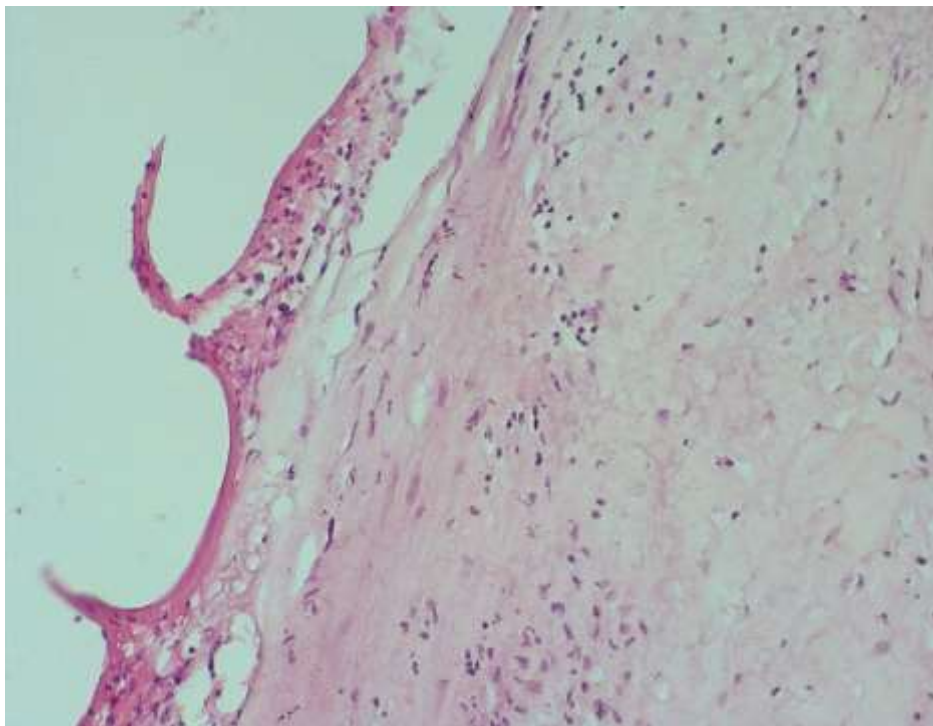


Рисунок 35 – В интиме после удаления стента фибриновые агрегаты с нейтрофильной инфильтрацией, Гематоксилин-эозин. Увеличение x 200

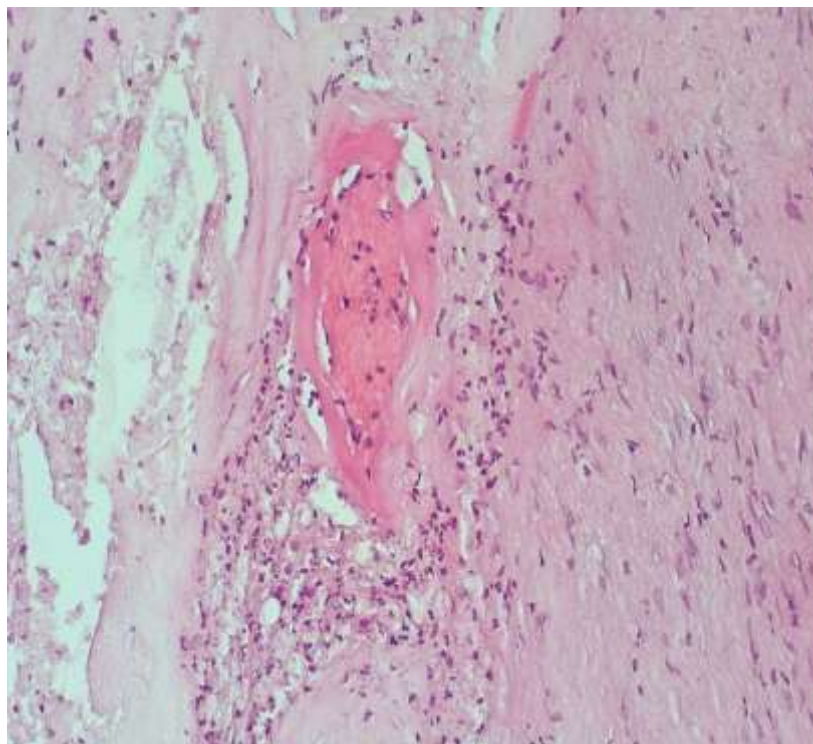


Рисунок 36 – В области стента имеется очаговое интрамуральное кровоизлияние с нейтрофильной инфильтрацией стромы, наличием атеромы с пенстыми клетками.

Гематоксилин-эозин. Увеличение x 200

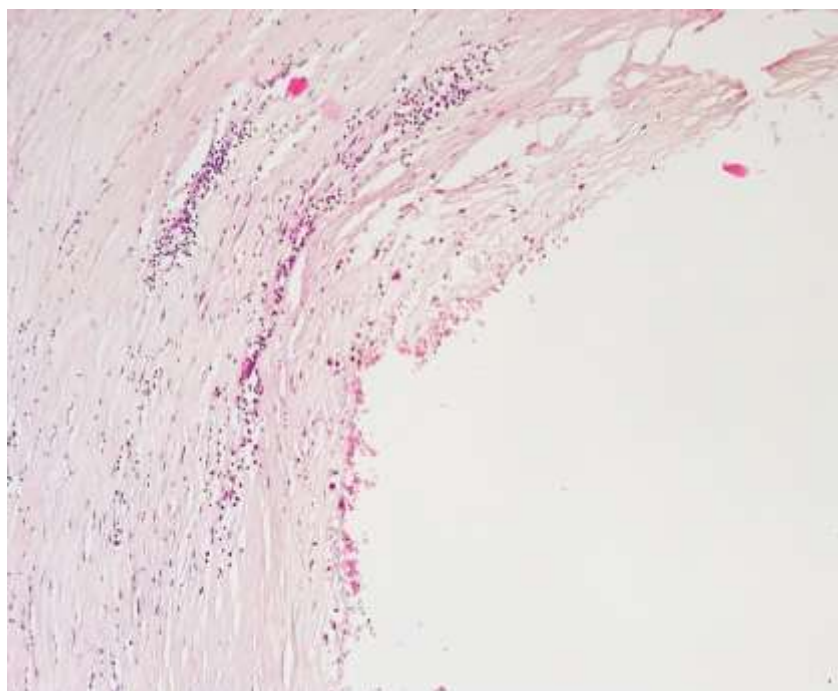


Рисунок 37. Нестабильная бляшка коронарной артерии сердца в зоне стента: скопление липидов, пенстых макрофагов в интимае, умеренная лимфоцитарная инфильтрация стенок, агрегаты эритроцитов. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x 100

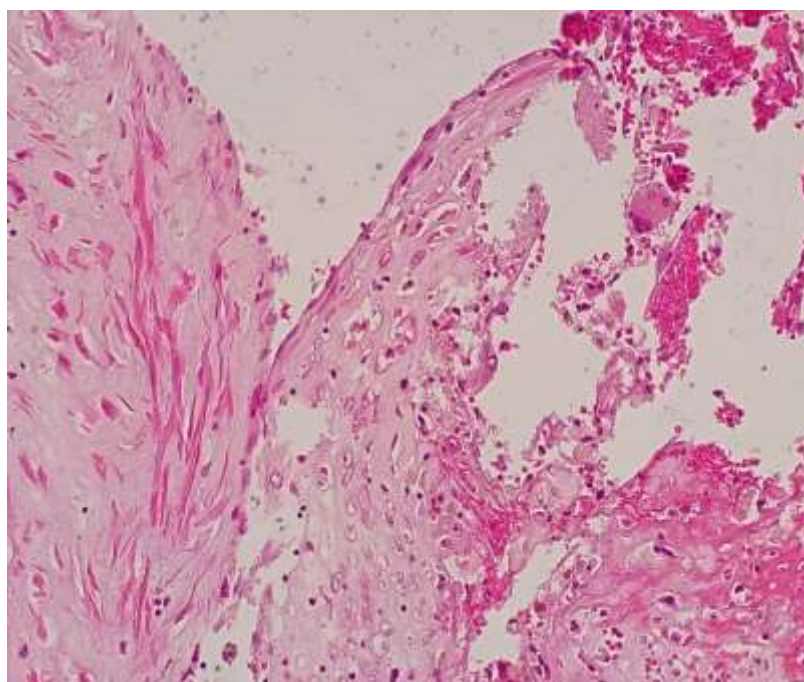


Рисунок 38 – В области стента кровоизлияние в атероме с наличием в ней пенистых клеток и единичных многоядерных клеток. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x200

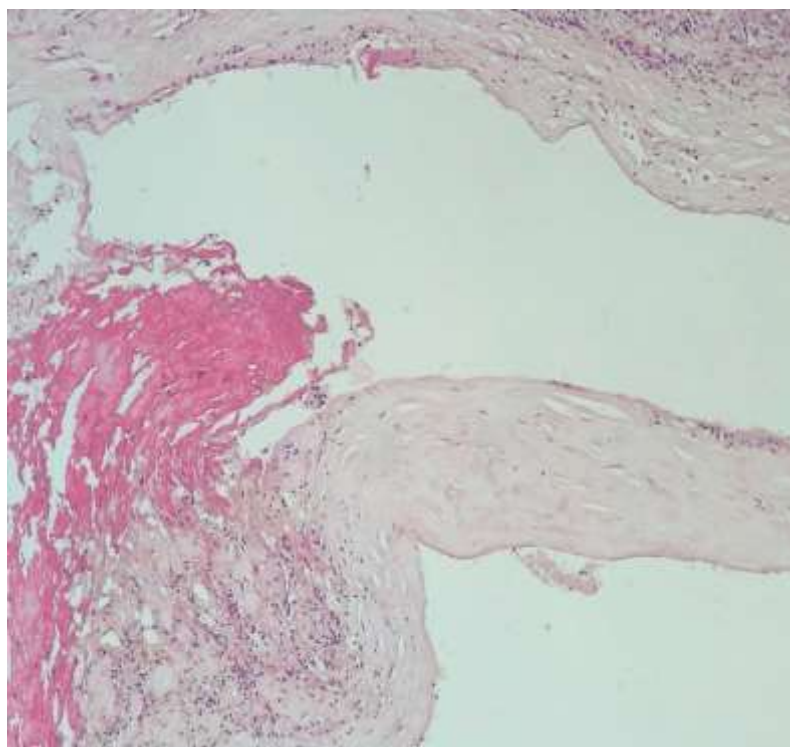


Рисунок 39 – Интрамуральное кровоизлияние в стенку артерии в области стента с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение x100

Результаты иммуногистохимической реакции с белками CD31, CD34, vWF, SMA, CD3 и CD68 представлены на Рисунках 40-49.

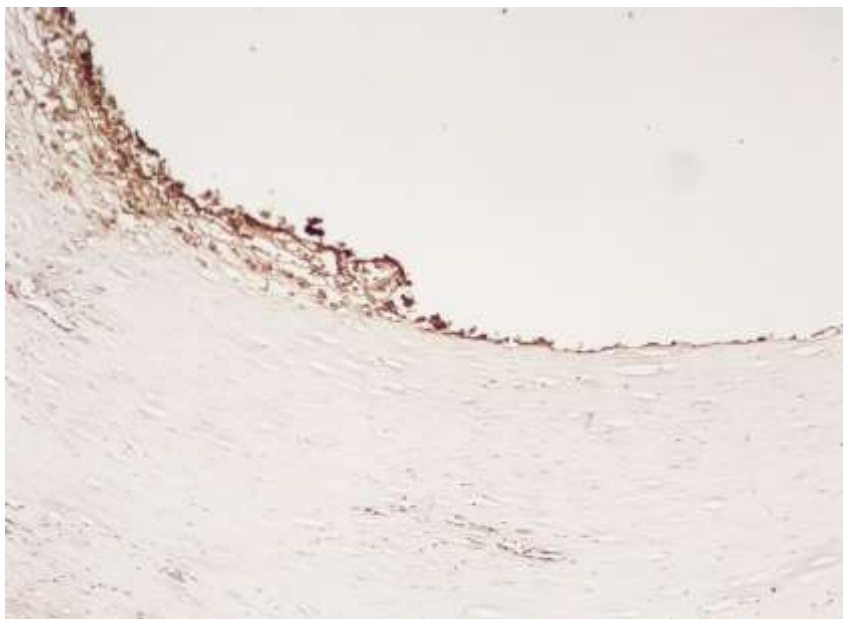


Рисунок 40 – Экспрессия ФВ в эндотелиальных клетках интимы артерии в зоне стента.
Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x100

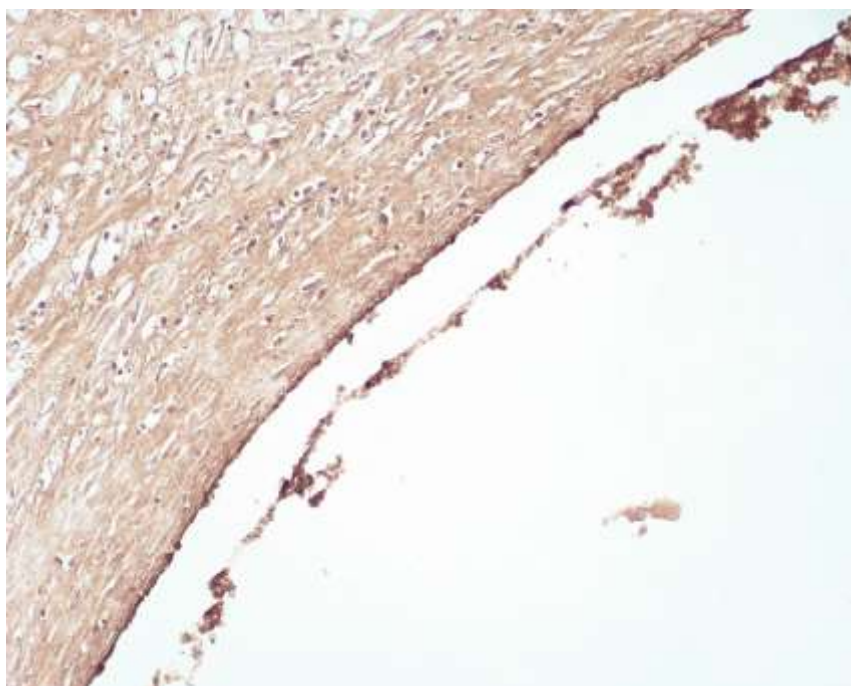


Рисунок 41 – Яркая линейная экспрессия фактора Виллебранда в клетках эндотелия интимы,
тромбоцитах артерии с образованием пристеночного тромба в зоне стента.
Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x200

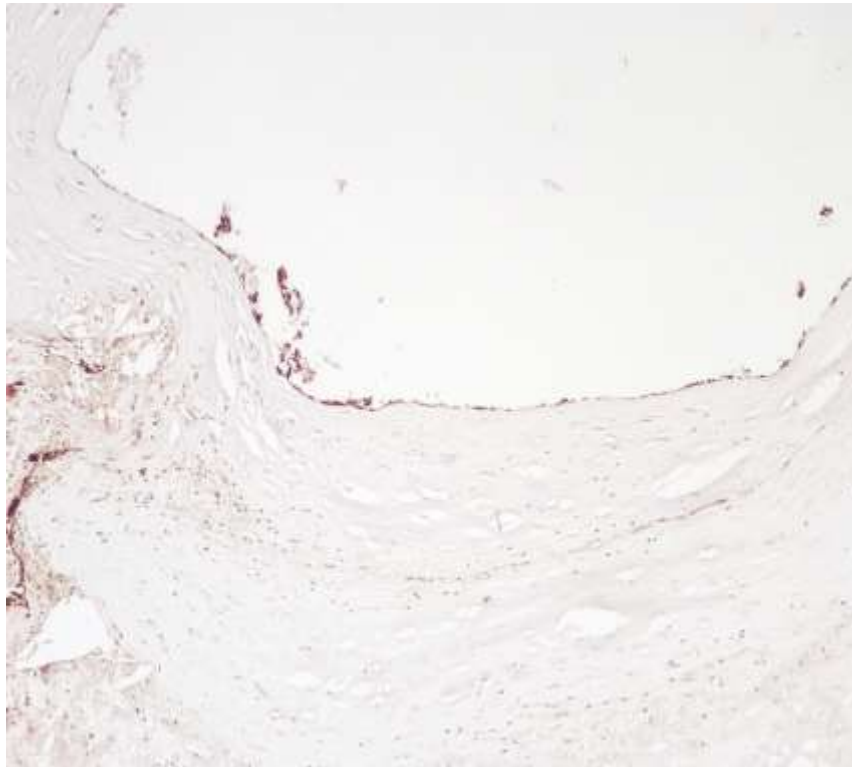


Рисунок 42 – Слабая экспрессия CD31 в клетках эндотелия интимы в зоне стента.
Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x100

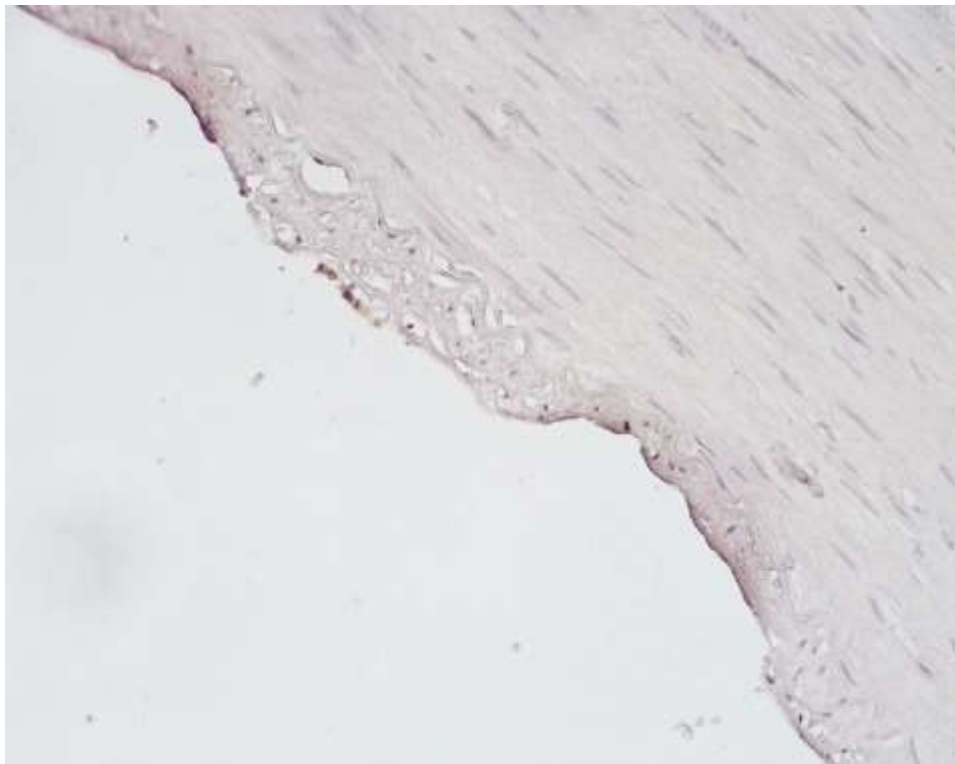


Рисунок 43 – Слабая экспрессия CD31 в единичных клетках эндотелия в зоне стента.
Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x200

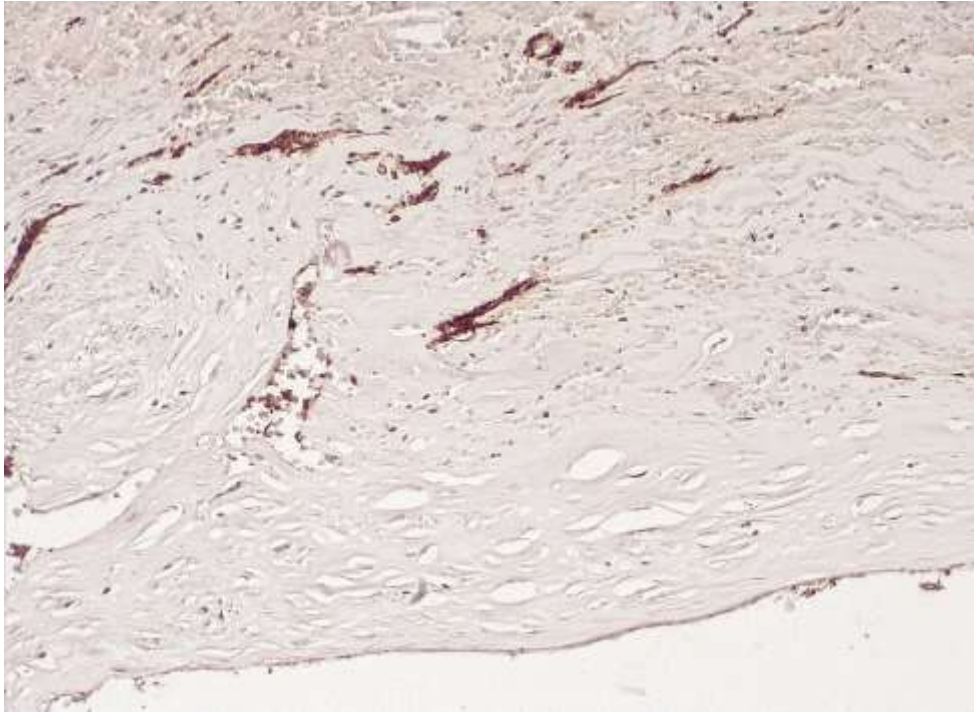


Рисунок 44 – В области стента – неравномерная экспрессия белка CD34: слабая клеток эндотелия интимы, выраженная в новообразованных сосудах стенки артерии.

Иммуногистохимическая реакция x100

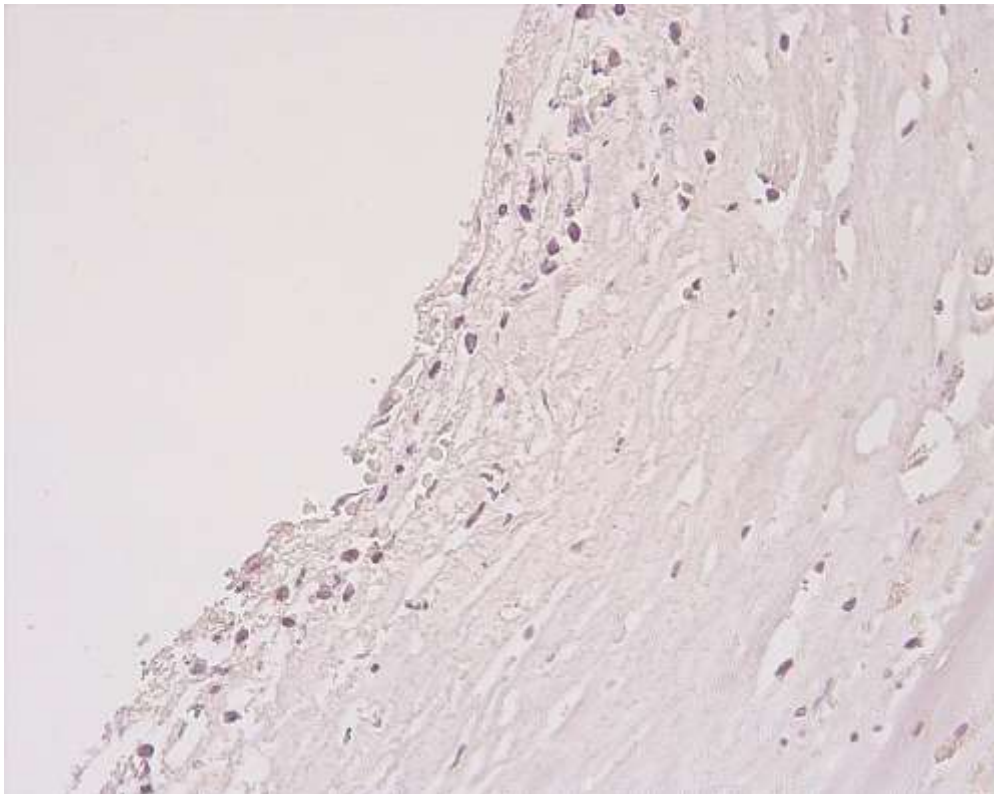


Рисунок 45 – В области стента в интима отмечаются единичные CD3+ Т-лимфоциты.

Иммуногистохимическая реакция x200

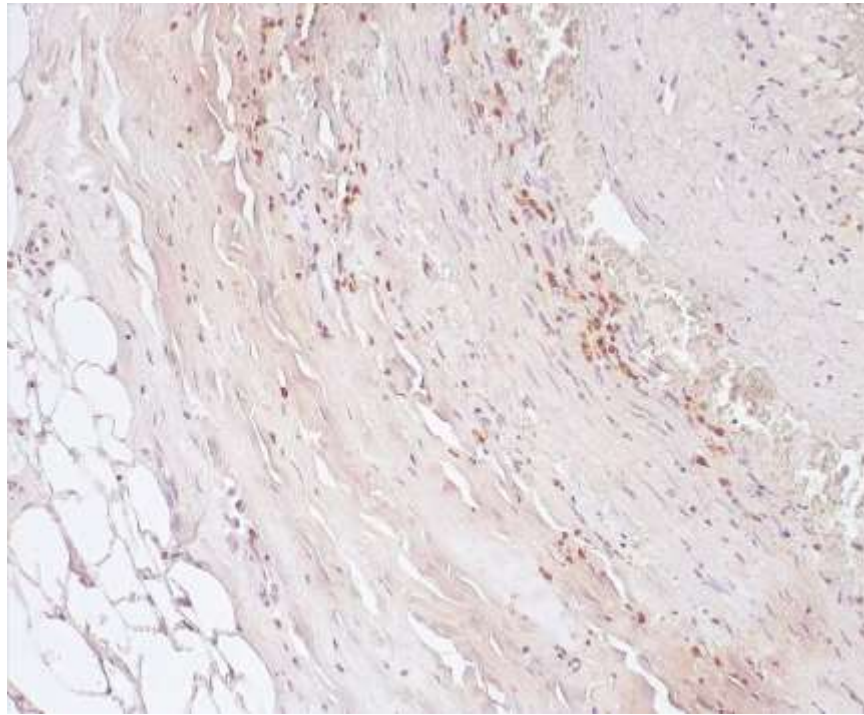


Рисунок 46 – Экспрессия белка CD3 в стенке артерии в ранние сроки после стентирования (первые трое суток). Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 100

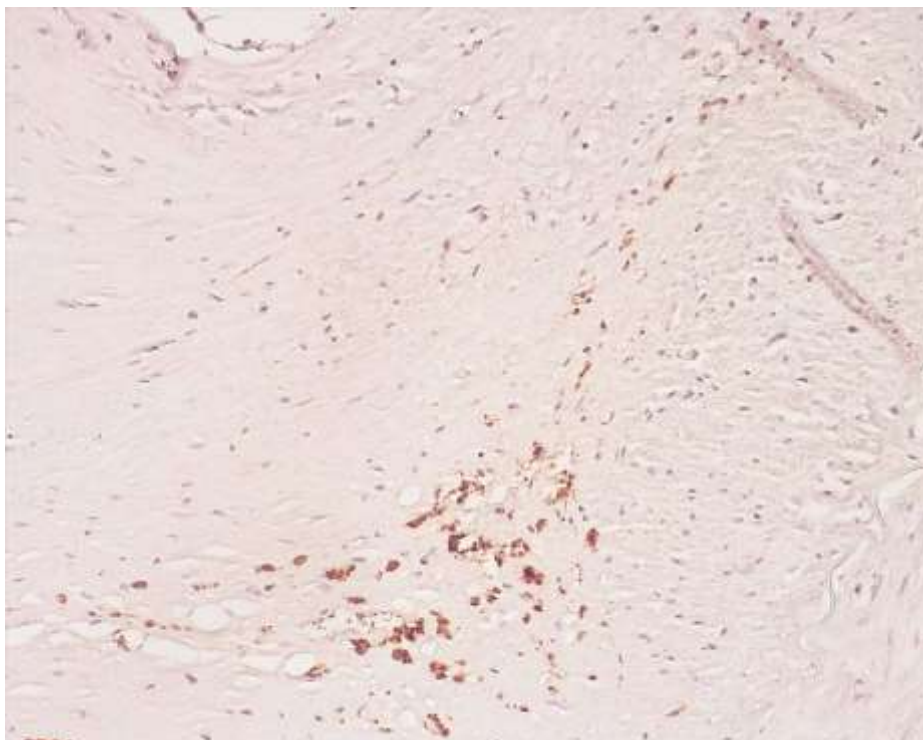


Рисунок 47 – Очаговая экспрессия белка CD68 в стенке КА в области атеросклеротической бляшки (0-3 суток после стентирования). Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

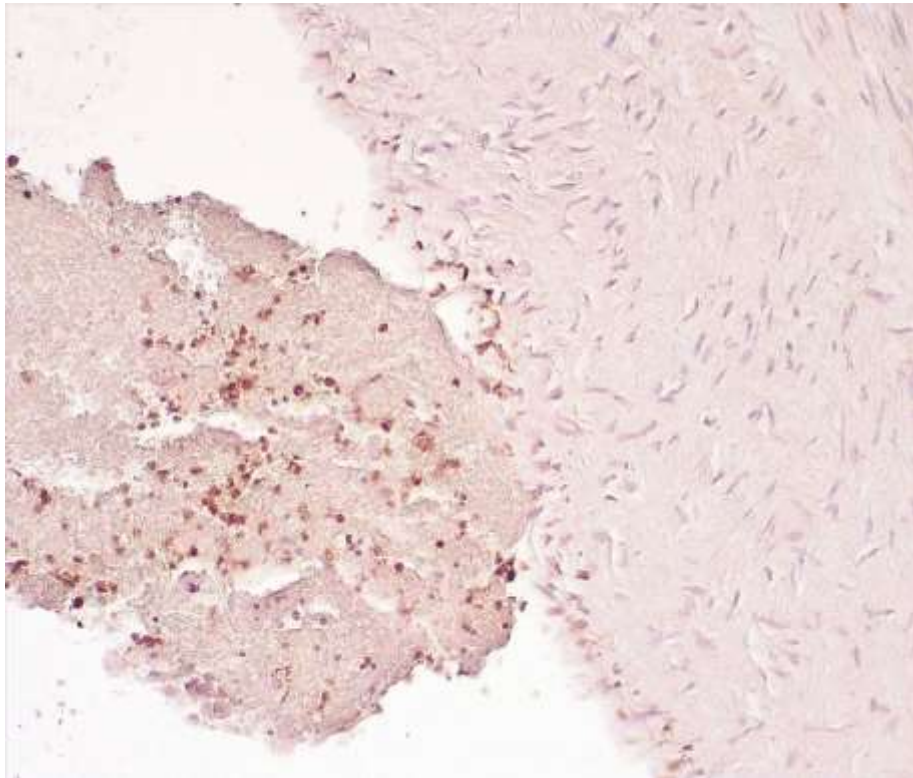


Рисунок 48 – Экспрессия белка CD68 в области интимы (очаговая реакция), пристеночном мелком тромбе. Иммуногистохимическая реакция x200

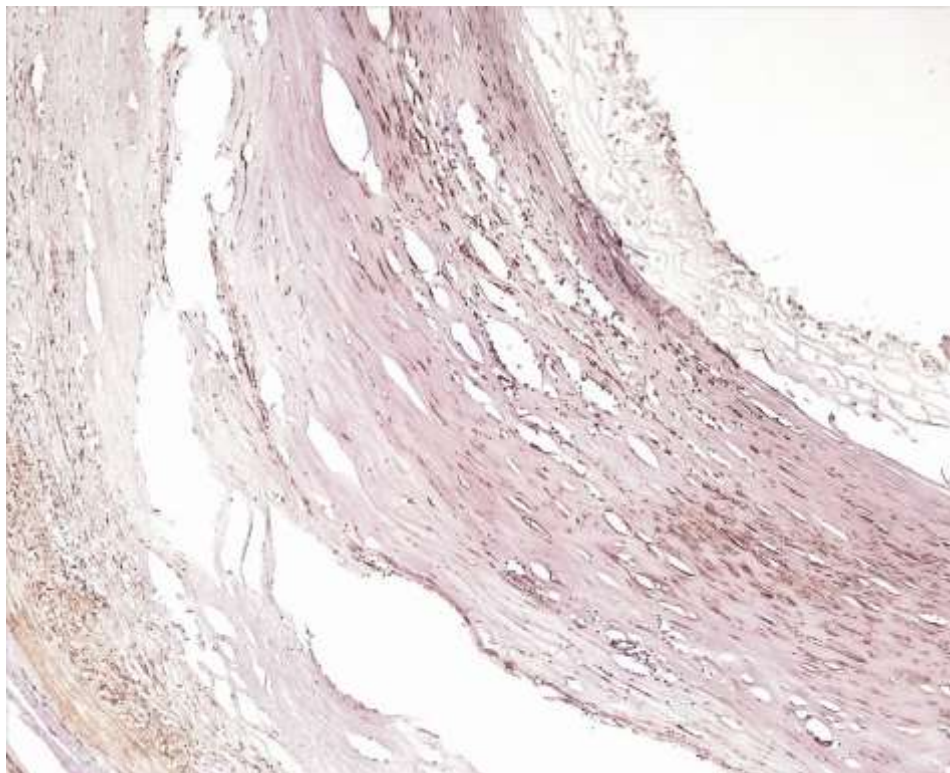


Рисунок 49 – Очагово-дискретная экспрессия белка SMA в отдельных группах гладкомышечных клеток меди. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 100

Иммуногистохимическое исследование стенок КА в области стентов выявила линейно-сетчатую экспрессию ФВ, которая была яркой, умеренной и резковыраженной (++/+++). Обращало внимание, что на остальном протяжении экспрессия ФВ в стенках КА не была выявлена.

Кроме того, яркая линейная экспрессия ФВ в клетках эндотелия в области стента свидетельствовала об экспрессии тромбоцитов, местами с формированием пристеночного тромбоцитарного тромба.

Маркер клеток эндотелия – CD31 в стенках КА в области стентов экспрессировался слабо и в отдельных участках (очаговая реакция).

Имелись немногочисленные эндотелиальные клетки, сохранявшие экспрессию белка, на большем протяжении реакция в них была негативной. В то же время, экспрессия белка CD34 в зоне стентирования КА была неодинаковой – слабовыраженной в клетках эндотелия, выраженной в немногочисленных тонкостенных новообразованных сосудах артериолярного типа в стенках артерий.

Клеточная воспалительная реакция в стенках КА в области стентов была представлена CD3 Т-лимфоцитами, CD68 макрофагами, которая была слабовыраженной, с преимущественной локализацией в субинтимальных слоях КА. Экспрессия гладкомышечного актина SMA в стенках КА была очагово-дискретной, что указывало на резковыраженную атрофию гладкомышечных клеток.

Резюме

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.

ГЛАВА 7. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ (3-7 СУТОК)

Среди умерших в данной группе было 8 больных, что составило 22,8%-ов всех аутопсий основной группы, среди них 7 мужчин, 1 женщина, средний возраст больных составил 74 ± 12 лет. Сводные данные о пациентах приведены в Таблице 8.

Таблица 8 – Общая характеристика умерших 2 группы

Пол	Количество	Возраст	СД II-го типа	АГ
1	2	3	4	5
Женщины	1	81	1	1
Мужчины	7	73 ± 12	3 (43%)	5 (71%)

Во время проведения аутопсии умерших во второй группе по предложенной нами методике, проводилось макроскопическое описание удаленного стента, степень сужения просвета КА, наличие в ней тромбоза, атеросклероза.

Патогистологическое исследование участков КА в области стентов выявило следующие изменения. Просветы КА в области стентов были свободно проходимы, строение слоев артерий было различным. Со стороны интимы отмечалось неравномерное утолщение (интимальная гиперплазия), в субинтимальных отделах и средней оболочке имелась атерома, представленная кристаллами холестерина, жиро-белковыми массами, в адвентиции вокруг мелких питающих артерий имелись мелкие лимфоцитарные инфильтраты (Рисунок 50). В субинтимальных отделах КА местами встречались мелкие лимфоцитарные инфильтраты, кристаллы солей кальция (Рисунок 51).

При подробном изучении стенок КА на всем протяжении локализации стентов мы обнаружили пристеночные тромбы, содержащие нити и волокна фибрина, лизированные эритроциты, немногочисленные нейтрофилы, которые локализовались вдоль атероматозных бляшек (Рисунок 52). В отдельных участках

стенит прилежал к атеросклеротической бляшке (атероме) с признаками деэндотелизации (дистрофии, некроза клеток эндотелия), умеренно и резко выраженной нейтрофильной инфильтрацией стенки (Рисунок 53).

Иммуногистохимическое исследование позволило обнаружить интересные изменения со стороны интимы. Так, отмечалась гипоекспрессия белка CD31 на всем протяжении интимы КА, с очагово-дискретной экспрессией в составе кровяных свертков в просветах сосудов (Рисунки 54-56). Эти изменения указывали на деэндотелизацию интимы КА, в основе которой была дистрофия и некроз клеток эндотелия.

Для уточнения степени повреждения клеток эндотелия мы провели иммуногистохимическое исследование с белком CD34, отражающим структурно-функциональное состояние клеток эндотелия. Однако, экспрессия белка CD34 отмечалась преимущественно в субинтимальных отделах КА, в стенках мелких новообразованных кровеносных сосудов капиллярного типа в области ангиоматоза атеросклеротической бляшки (Рисунок 57).

Для оценки степени повреждения клеток эндотелия интимы КА в области стентирования полезным оказался фактор Виллебранда, экспрессия которого была резко выраженной в составе пристеночного смешанного тромба (Рисунки 58-59).

Оценка других компонентов стенки КА в области стента позволила выявить признаки слабовыраженного хронического продуктивного воспаления, представленного очаговой лимфоцитарной инфильтрацией за счет CD3 Т-лимфоцитов, CD68 макрофагов, локализующихся в субинтимальных отделах артерий (Рисунки 60-61). Кроме того, в стенке КА имелась неравномерная атрофия гладкомышечных клеток, о чем свидетельствовала умеренная экспрессия белка SMA в субинтимальных отделах (Рисунок 62).

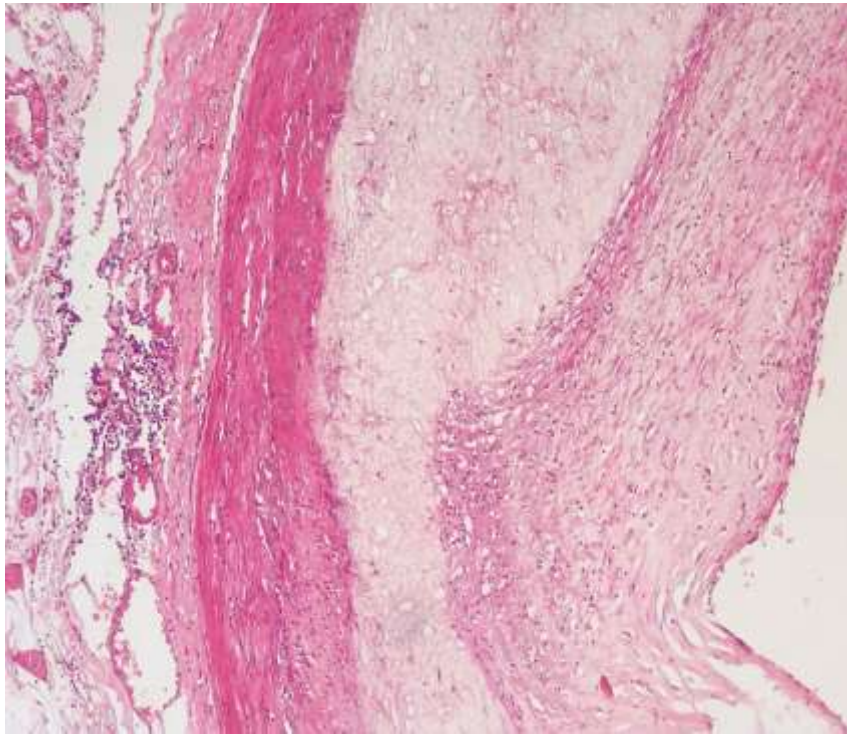


Рисунок 50 – В области стента – интимальная гиперплазия, атерома, мелкие лимфоцитарные инфильтраты в адвентиции. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 100

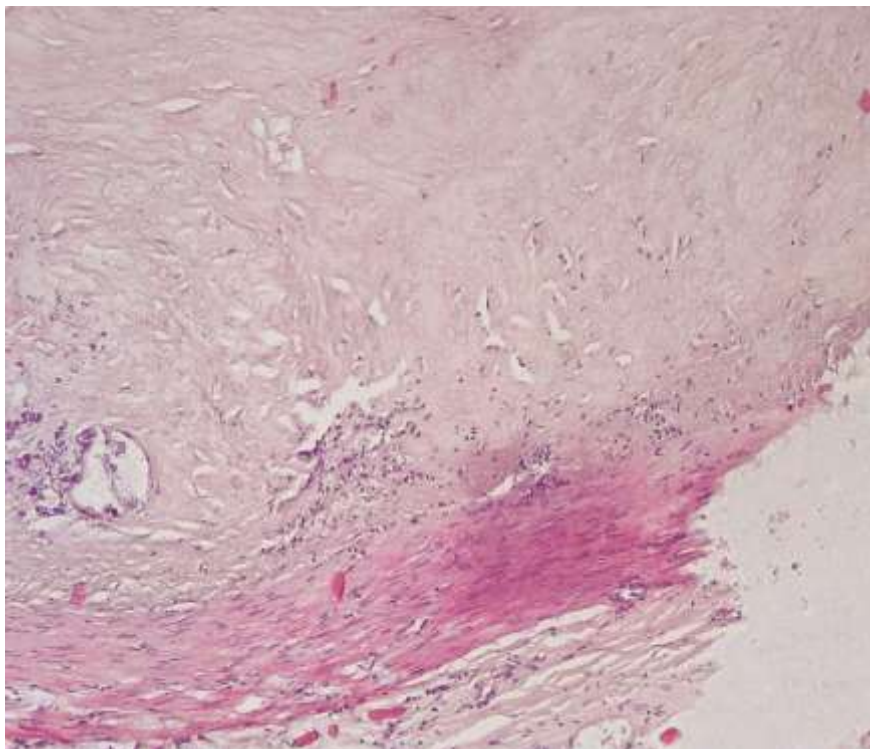


Рисунок 51 – В области стента – выраженный атеросклероз с мелкими петрификатами, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией интимы и меди. Гематоксилин-эозин. Увеличение x

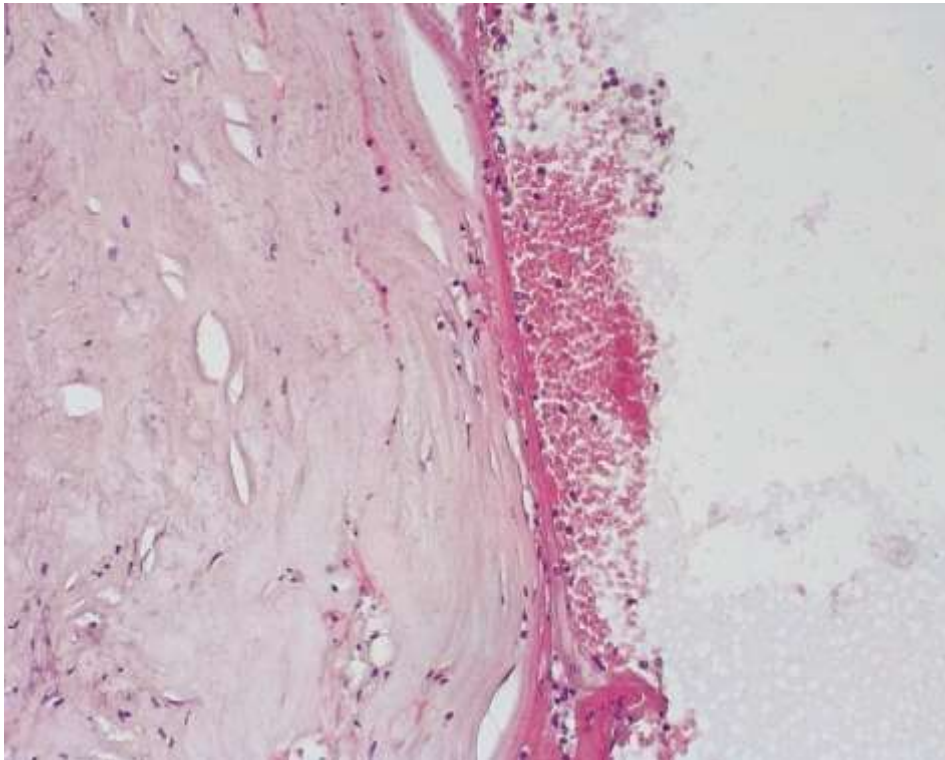


Рисунок 52 – В области стента – пристеночный смешанный тромб на поверхности атеромы, представленный волокнами фибрина, лизированными эритроцитами и нейтрофилами.

Гематоксилин-эозин. Увеличение x 200

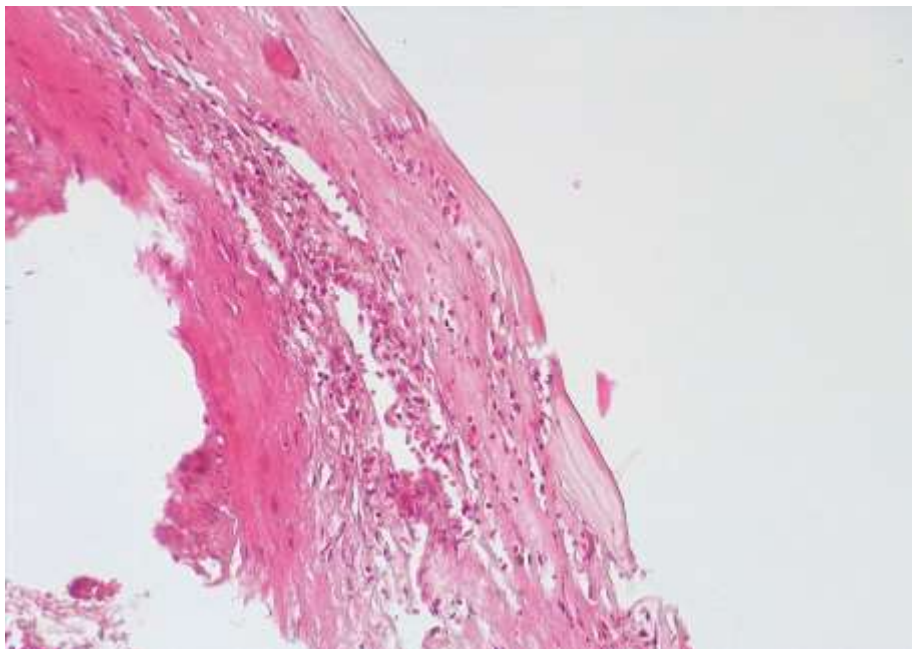


Рисунок 53 – В области стента – атеросклеротическая бляшка с умеренно- и местами резковыраженной нейтрофильной инфильтрацией, участками деэндотелизации. Гематоксилин-

эозин. Увеличение x 200

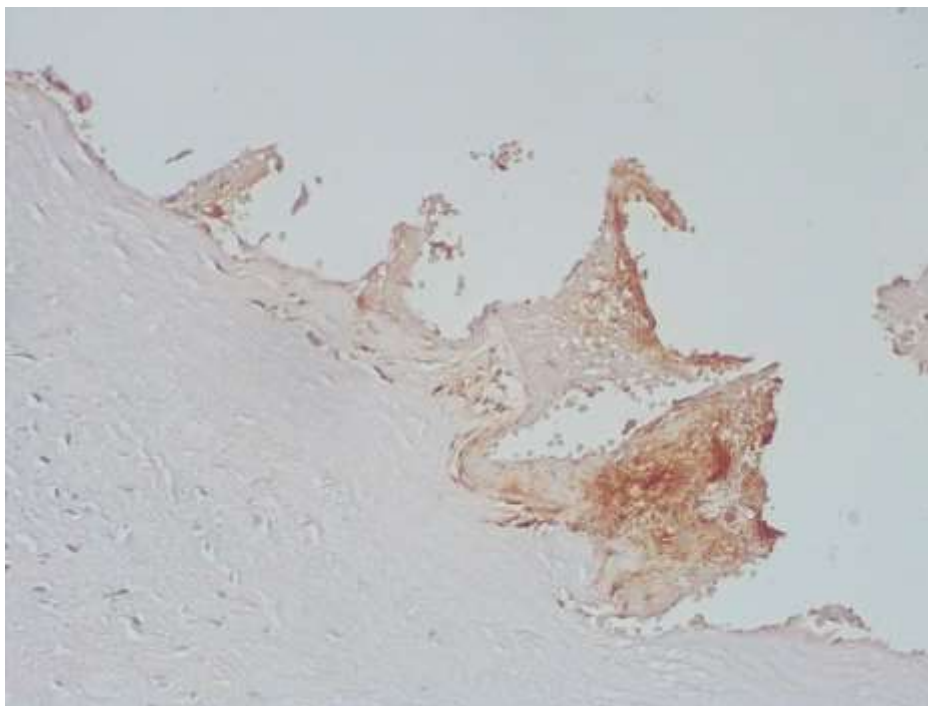


Рисунок 54 – Очагово-дискретная цитоплазматическая экспрессия белка CD31 в клетках эндотелия в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

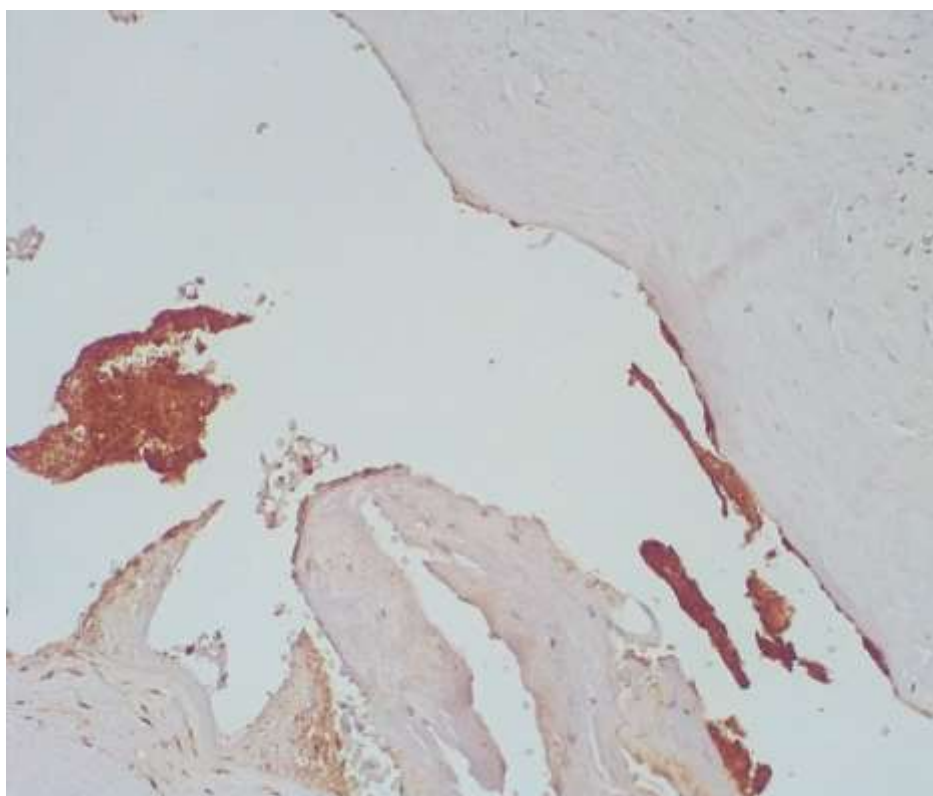


Рисунок 55 – В просвете артерии в области стента – очаговая экспрессия белка CD31 среди кровяных свертков, очаговая экспрессия в клетках эндотелия. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

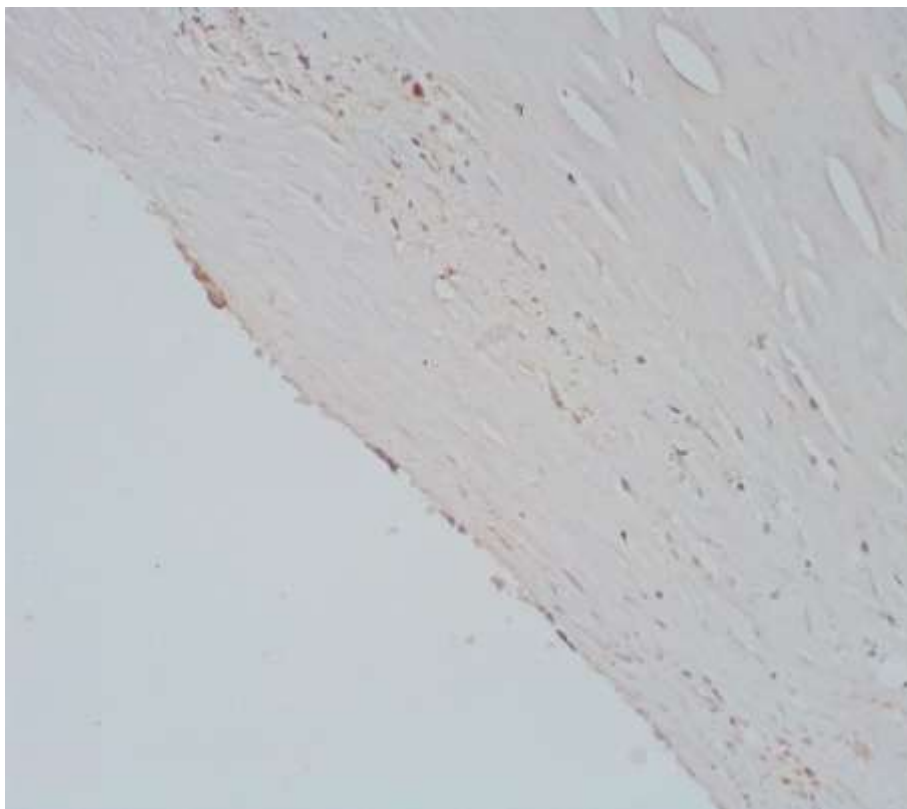


Рисунок 56 – Единичные сохранившиеся клетки эндотелия интимы, экспрессирующие белок CD31. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

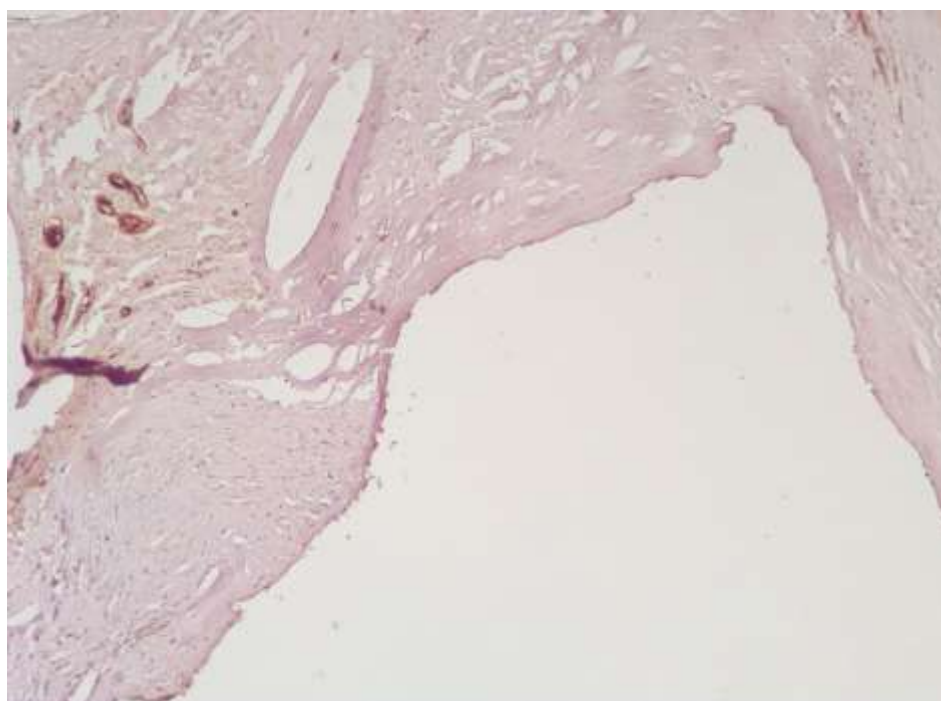


Рисунок 57 – Гипоэкспрессия белка CD34 в интимае, яркая экспрессия в единичных новообразованных кровеносных сосудах бляшки. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 100

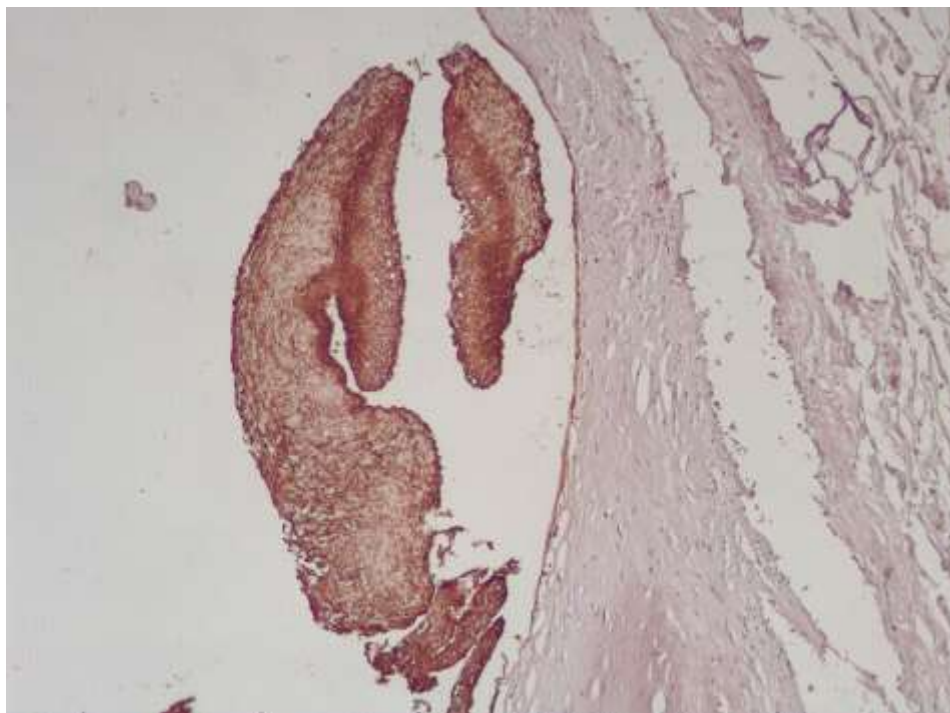


Рисунок 58 – Яркая экспрессия фактора Виллебранда в составе пристеночного смешанного тромба, гипоэкспрессия в клетках эндотелия. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x

100

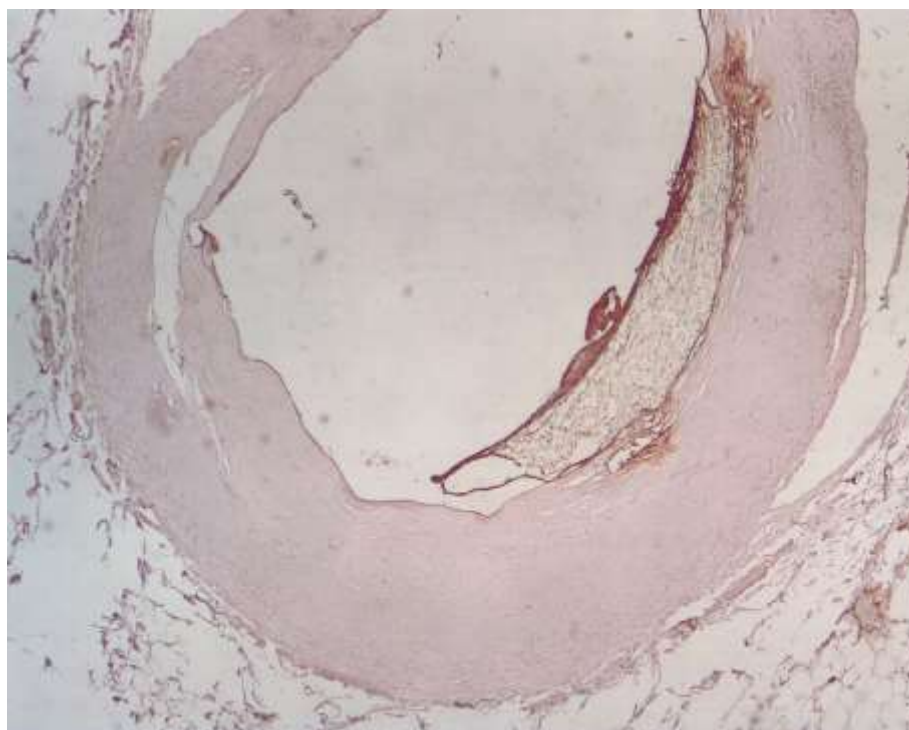


Рисунок 59 – Яркая экспрессия ФВ в составе пристеночного тромба в просвете артерии в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 100

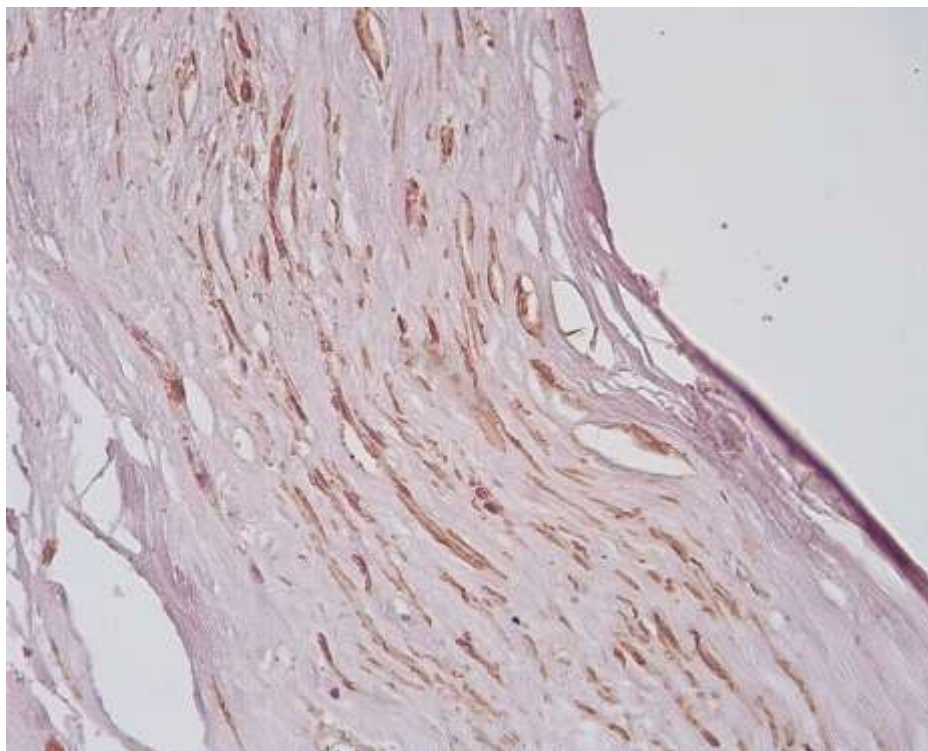


Рисунок 60 – В области стента – субинтимальная умеренная экспрессия гладкомышечного актина. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

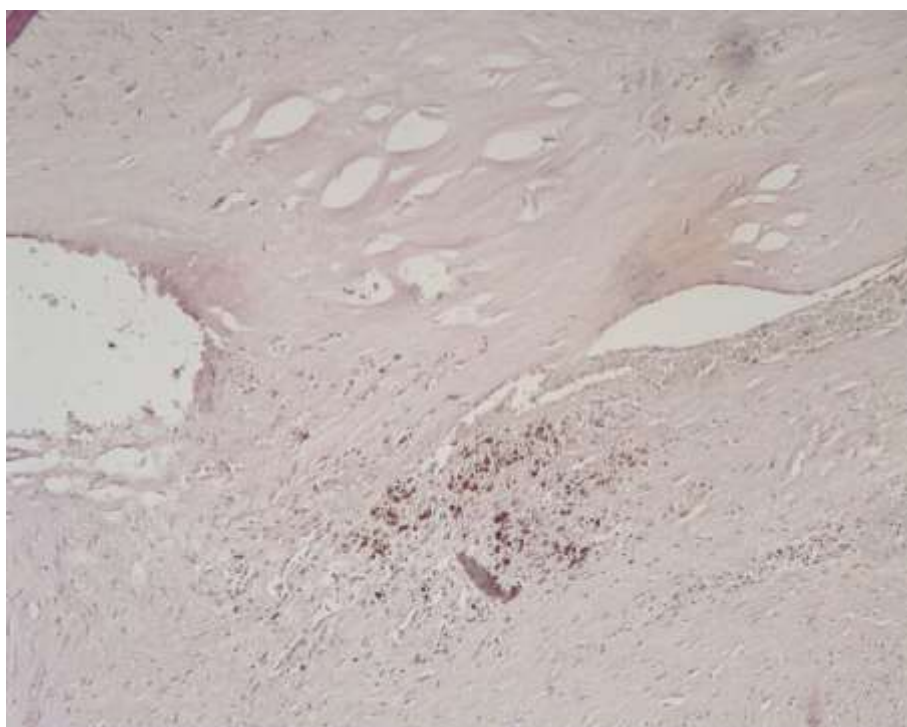


Рисунок 61 – Очаговая цитоплазматическая экспрессия белка CD3 в субинтимальных отделах артерии в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

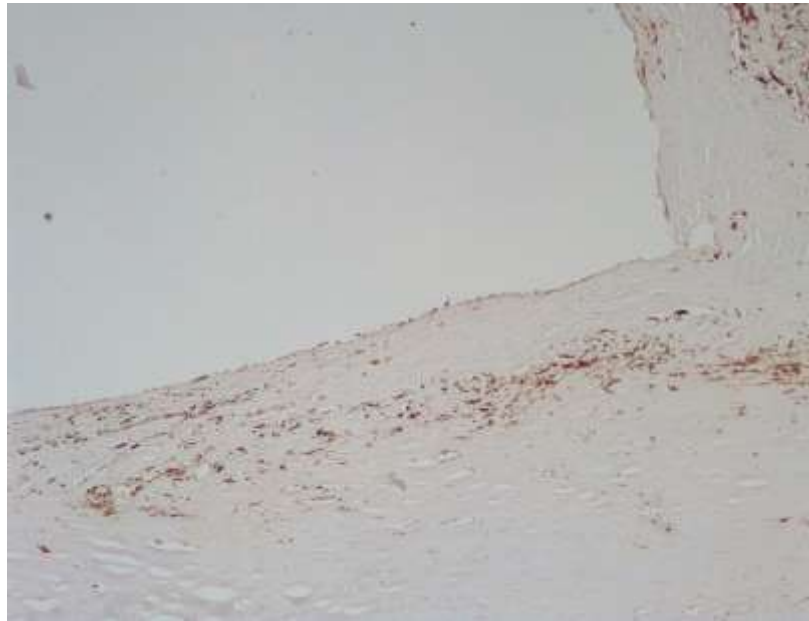


Рисунок 62 – Диффузно-очаговая цитоплазматическая экспрессия CD68 в субинтимальных отделах артерии в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

Резюме

Таким образом, 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.

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 макрофагов, с распространением в субинтимальный слой и вокруг атеросклеротических бляшек стенок КА. Структурный каркас стенок КА представлен дистрофически измененными гладкомышечными клетками, экспрессирующими SMA, преимущественно в субинтимальном слое и средней оболочке артерий, что обусловлено наличием атеросклеротических бляшек в них.

ГЛАВА 8. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ (7-15 СУТОК)

Среди умерших в данной группе было 4 пациента мужского пола, что составило 11,4%-ов всех аутопсий, средний возраст больных составил $65,25 \pm 13$ лет. Среди сопутствующих заболеваний у всех пациентов была артериальная гипертензия (100%-ов), в 2 наблюдениях – сахарный диабет II-го типа (50%-ов).

Гистологическое исследование стенок КА в области стентов позволили обнаружить особенности поражения. В интима и субинтимально в КА имелись признаки атеросклеротической бляшки, представленной липидными массами. На поверхности интимы, со стороны клеток эндотелия имелись мелкие тромбоцитарные и эритроцитарные агрегаты, формирующие пристеночные тромбы (Рисунки 63-64). 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 (Рисунок 65), местами с участками их репаративной регенерации (Рисунок 66). Фактор Виллебранда ярко экспрессировался на всем протяжении в клетках эндотелия, при этом он не обнаруживался в тромбоцитах (Рисунок 67).

При использовании другого маркера эндотелиального повреждения, дисфункции, CD34, обнаруживалась очаговая экспрессия за счет компенсаторной гиперплазии клеток эндотелия и репаративной регенерации (Рисунок 68).

Обращало внимание, что воспалительная инфильтрация, представленная CD3+ и CD68+ клетками, была очаговой, умеренновыраженной, с локализацией в субинтимальных отделах стенок КА в области стента, вокруг расположения атеросклеротических бляшек (Рисунки 69-70). Кроме того, со стороны субинтимальных отделов атеросклеротических бляшек и в интима встречались

участки неравномерной экспрессии белка SMA, который указывал на отсутствие повреждений стенок КА в области стентов (Рисунок 71).

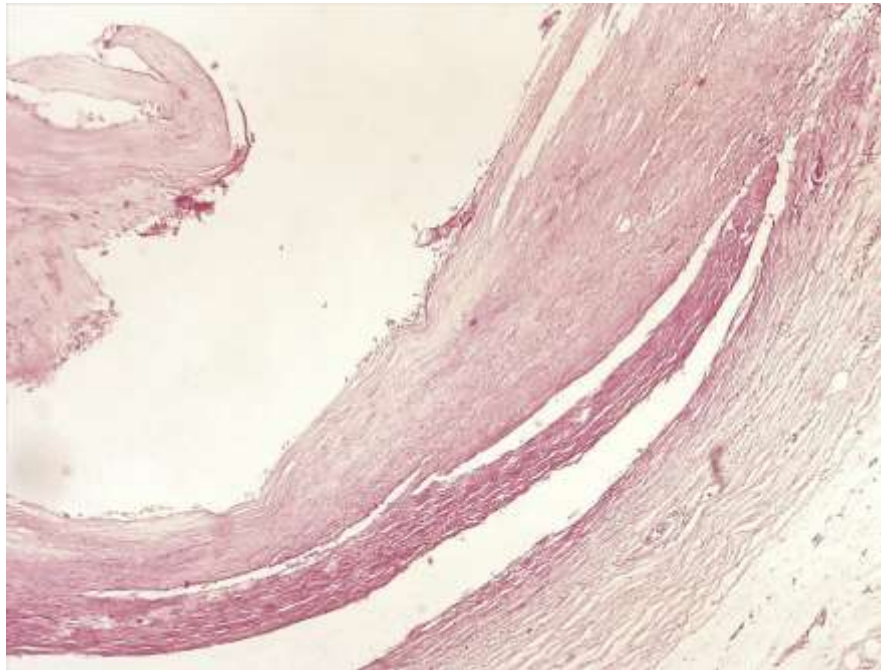


Рисунок 63 – Стент в коронарной артерии: атеросклеротическая бляшка с мелким пристеночным тромбом. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 100

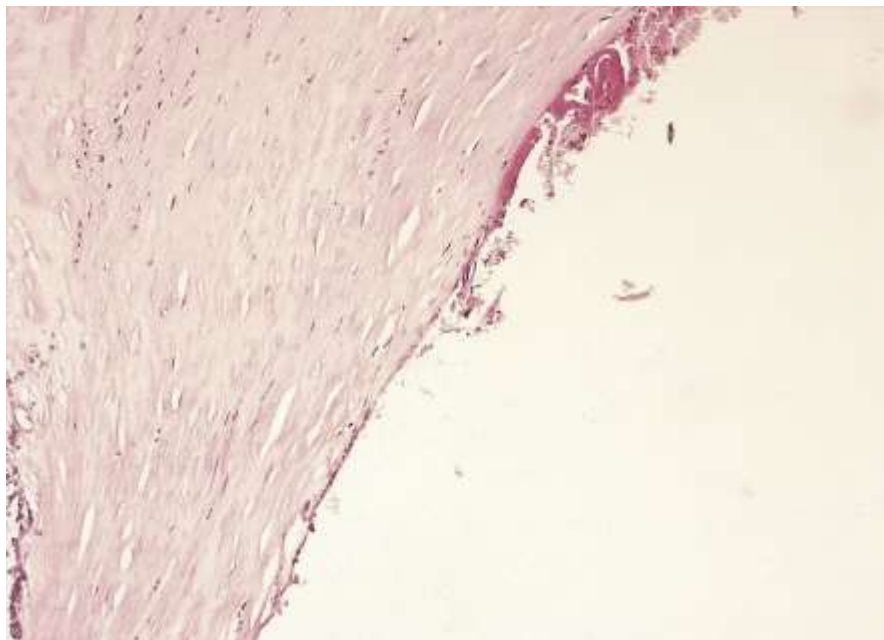


Рисунок 64 – Пристеночный тромбоцитарный тромб без признаков организации в области стента. Гематоксилин-эозин. Увеличение x 200

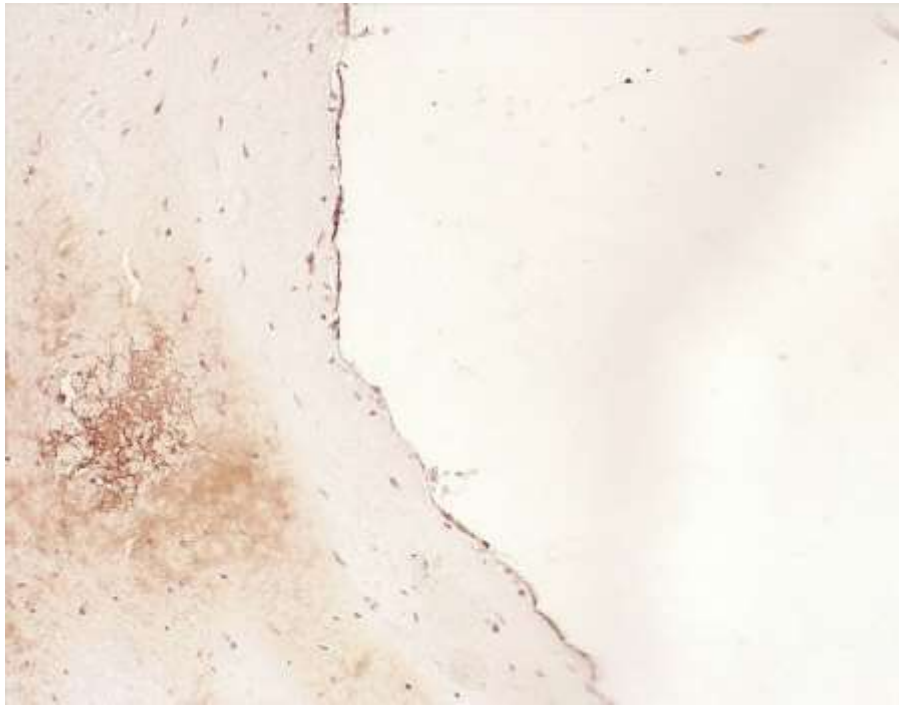


Рисунок 65 – Умеренная линейная экспрессия белка CD31 в клетках эндотелия интимы в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

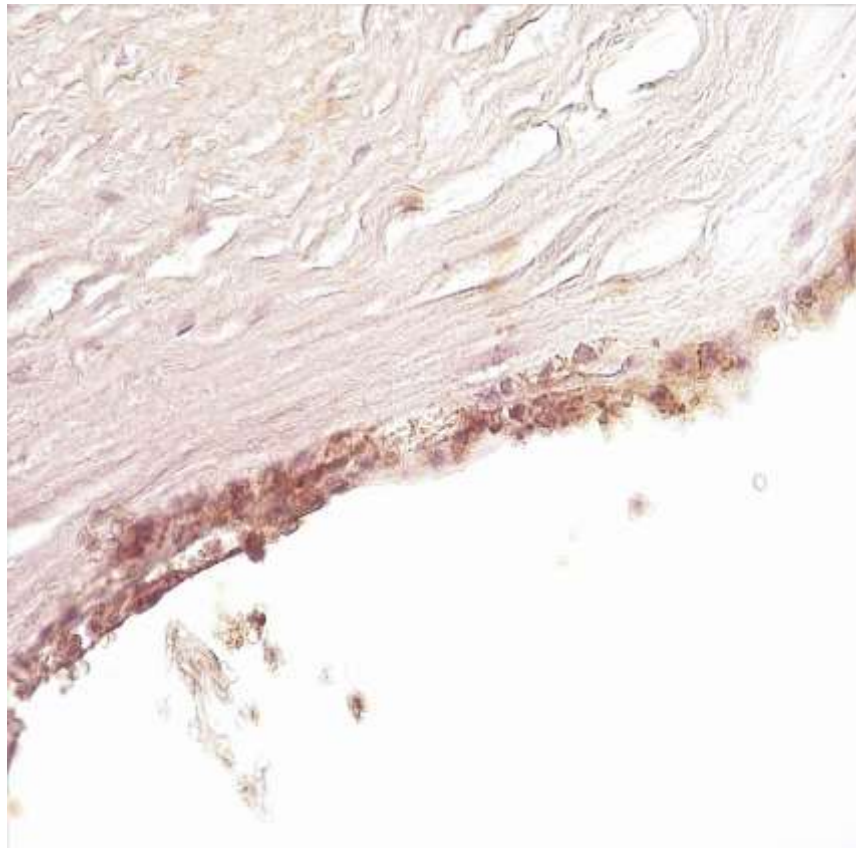


Рисунок 66 – Яркая цитоплазматическая экспрессия белка CD31 в клетках эндотелия интимы. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 400

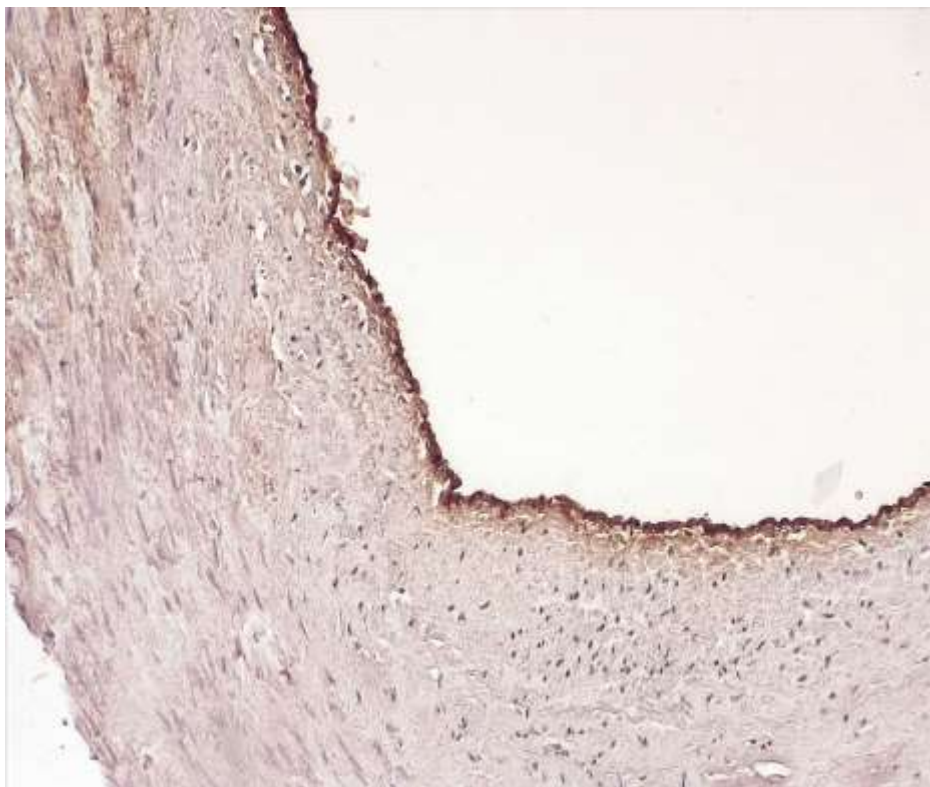


Рисунок 67 – Яркая экспрессия фактора фон Виллебранда в клетках регенерирующего эндотелия в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

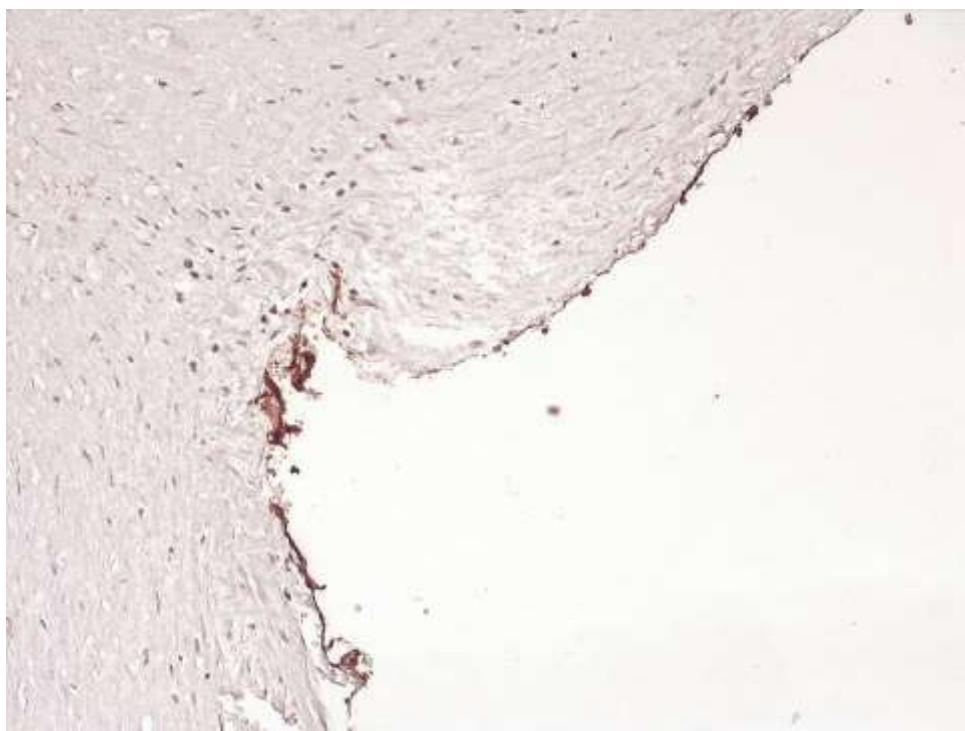


Рисунок 68 – Линейная яркая экспрессия белка CD34 в регенерирующем эндотелии интимы в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

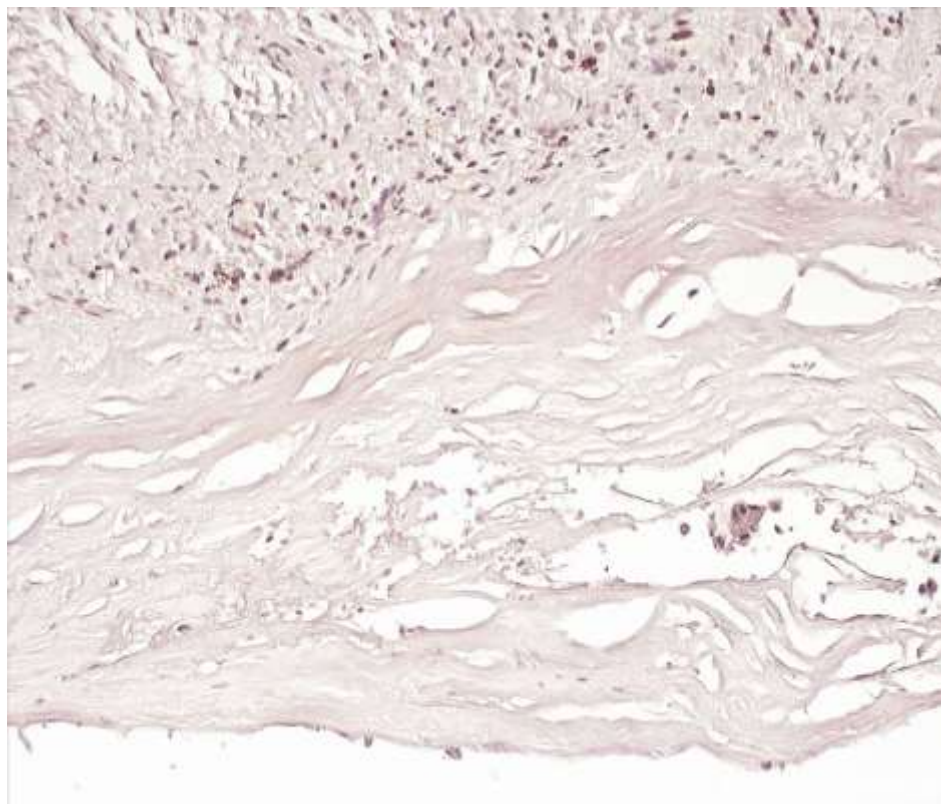


Рисунок 69 – Очаговая цитоплазматическая экспрессия белка CD3 в стенке атеросклеротической бляшки под интимой. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 200

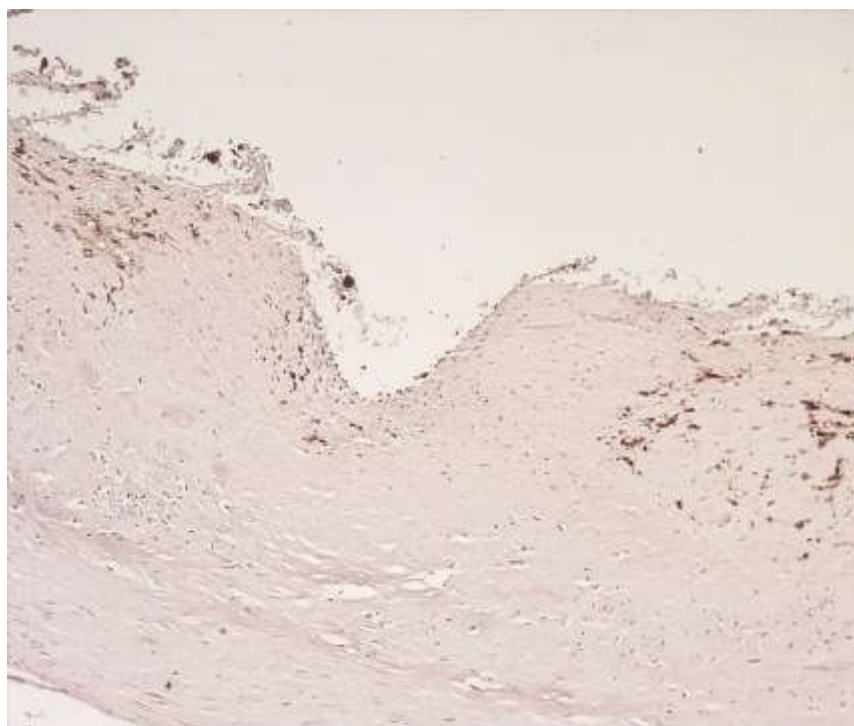


Рисунок 70 – Очагово-дискретная цитоплазматическая реакция белка CD68 в интима и субинтимально в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 100

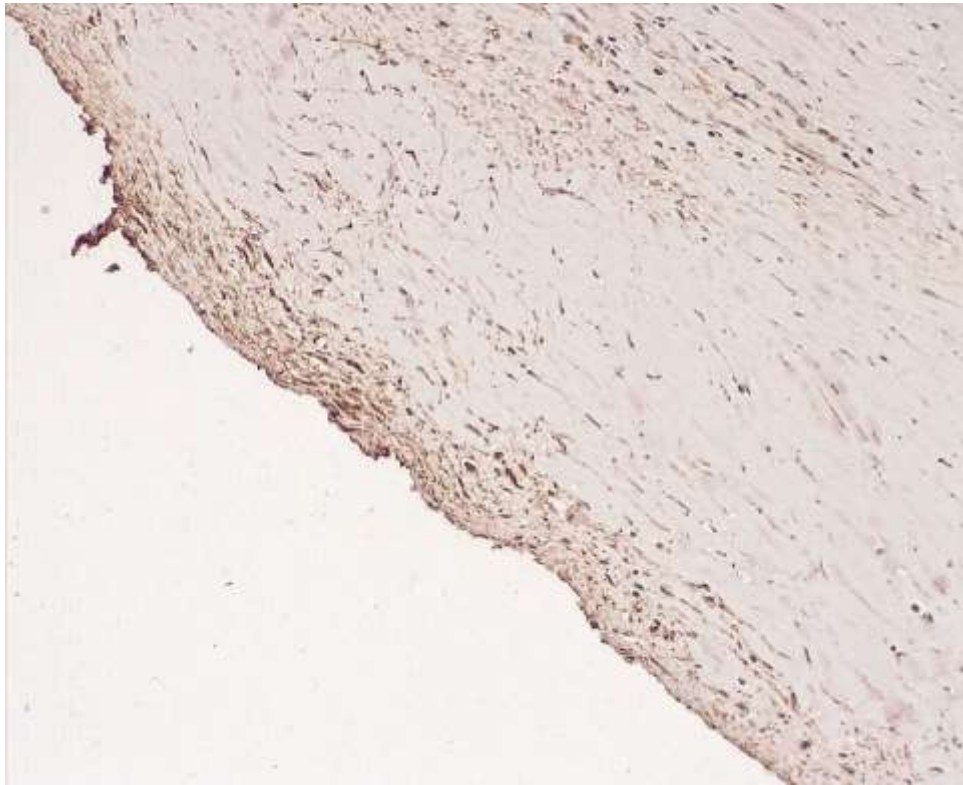


Рисунок 71 – Экспрессия гладкомышечного актина в субинтимальных отделах коронарной артерии в области стента. Иммуногистохимическая реакция. Увеличение x 100

Резюме

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.

ГЛАВА 9. 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 гистологическом 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 эндотелиоцитов, некроз эндотелиоцитов, пристеночные тромбы (фибриновые, смешанные), нейтрофильная реакция, лимфо-макрофагальная инфильтрация, интрамуральное кровоизлияние, регенерация эндотелиоцитов (Рисунок 72).

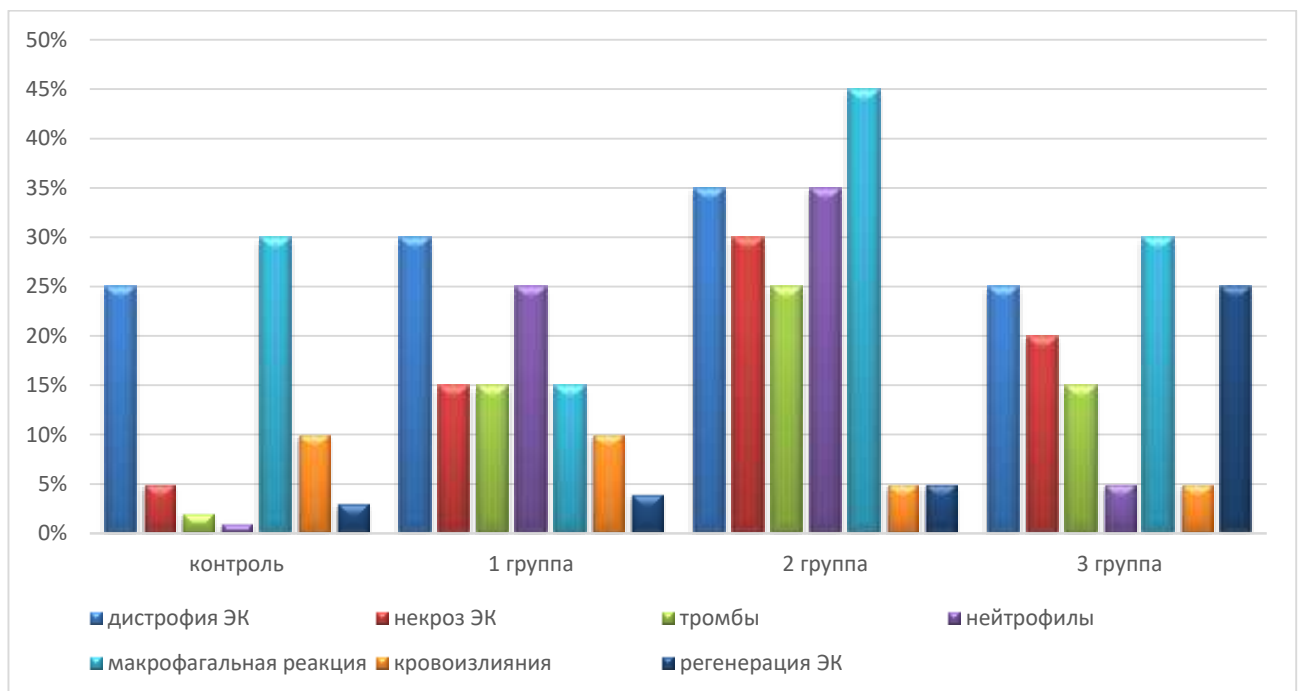


Рисунок 72 – Сравнительная характеристика основных морфологических изменений в стенках КА после стентирования в ранние сроки

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения, обусловленные дистрофией и некрозом клеток эндотелия, формированием пристеночных тромбов с окружающей лейкоцитарной (нейтрофильной) реакцией, были во второй основной группе пациентов (3-7 суток после стентирования), в то же время признаки регенерации клеток эндотелия были отмечены в третьей основной группе (7-15 суток после стентирования).

Учитывая, что наиболее важными для диагностики и оценки эндотелиальной дисфункции являются иммуногистохимические маркеры CD31, фактор Виллебранда, мы провели компьютерную морфометрию с использованием программы «Image J» с последующей математической обработкой полученных данных (Таблица 9).

Таблица 9 – Компьютерная морфометрическая оценка показателей CD31, фактора Виллебранда в разные сроки после стентирования

Маркер	Контроль, %	Группа 1, %	Группа 2, %	Группа 3, %	Коэф. корреляции a/b
1	2	3	4	5	6
CD31 (a)	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 (b)	5,14 [4,99; 5,30]	3,32 [3,21; 3,41]*	1,24 [1,19; 1,30]*#	2,68 [2,57; 2,76]*##	
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.					

Компьютерный анализ экспрессии фактора Виллебранда показал, что в контрольной группе среднее значение КПО составило 5,14%-ов, с постепенным снижением его экспрессии в первой (3,32%-ов), третьей (2,68%-ов), а особенно во второй (1,24%-ов) группах (Рисунок 73). Это дает основание считать, что гипоэкспрессия фактора Виллебранда, который содержится в тромбоцитах, эндотелиоцитах стенок артерий, в том числе КА, указывает на гиперкоагуляцию с

формированием тромбоцитарных или смешанных тромбов в сроки 3-7 дней после стентирования.

При анализе другого показателя эндотелиального повреждения и дисфункции, белка CD31, в сравнительном аспекте было обнаружено, что КПО в контрольной группе составил 4,76%-ов, с последующим снижением показателя до 2,12%-ов в первой группе, 3,55%-ов в третьей группе, и наиболее выраженной депрессией признака во второй группе, где он составил 1,8%-ов (Рисунок 74). Подобная низкая коэкспрессия данных факторов эндотелиальной дисфункции во второй группе пациентов после стентирования КА (через 3-7 суток), указывает на повреждение как клеток эндотелия, так и тромбоцитов.

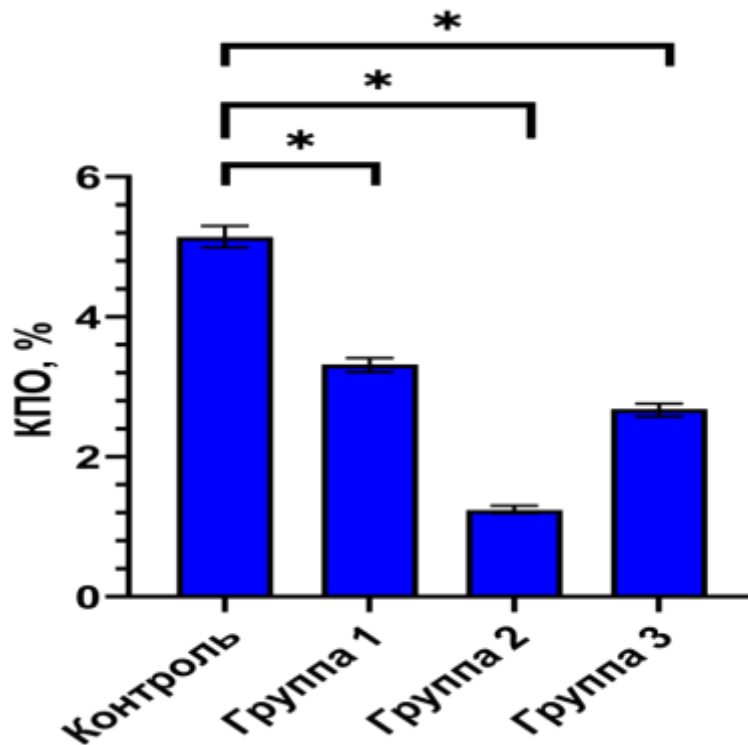


Рисунок 73 – Сравнительный анализ фактора фон Виллебранда в разных группах после стентирования

Результаты иммуногистохимического исследования белков эндотелиальной дисфункции сопоставимы со структурными изменениями стенок КА в области стентов в эти сроки. Так, во второй группе (3-7 суток после стентирования)

отмечается дистрофия и некроз эндотелиоцитов, образование пристеночных фибриновых, смешанных тромбов с окружающей нейтрофильной инфильтрацией, что объясняет гипоэкспрессию молекул адгезии CD31, фактора Виллебранда в этот период (Рисунок 75).

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. С другой стороны, выявление яркой экспрессии молекул CD31, фактора Виллебранда в стенках КА приближалось к контрольным значениям, что свидетельствовало о развитии в интиме процессов репаративной регенерации клеток эндотелия и снижения риска развития тромбоза в сроки 7-15 суток после стентирования (Рисунок 76, Таблица 10).

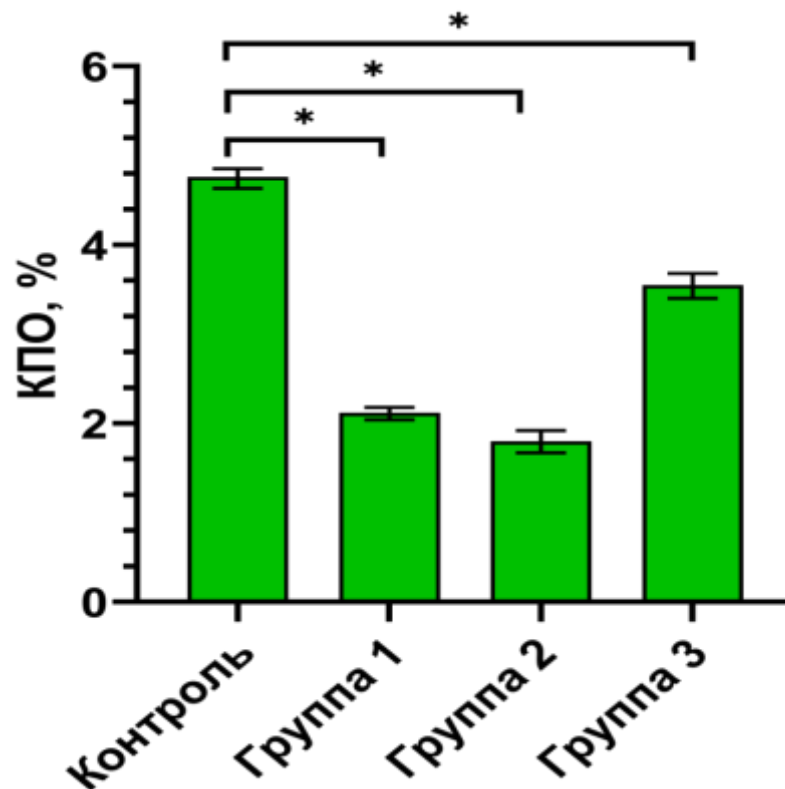


Рисунок 74 – Сравнительный анализ белка CD31 в разных группах после стентирования КА

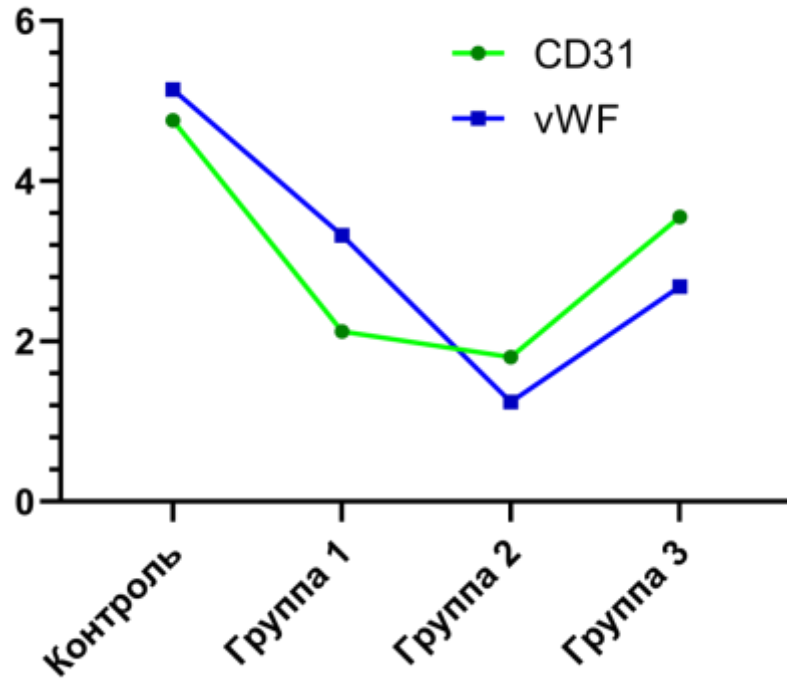


Рисунок 75 – Взаимоотношения экспрессии белка CD31 и фактора Виллебранда в разных группах после стентирования КА

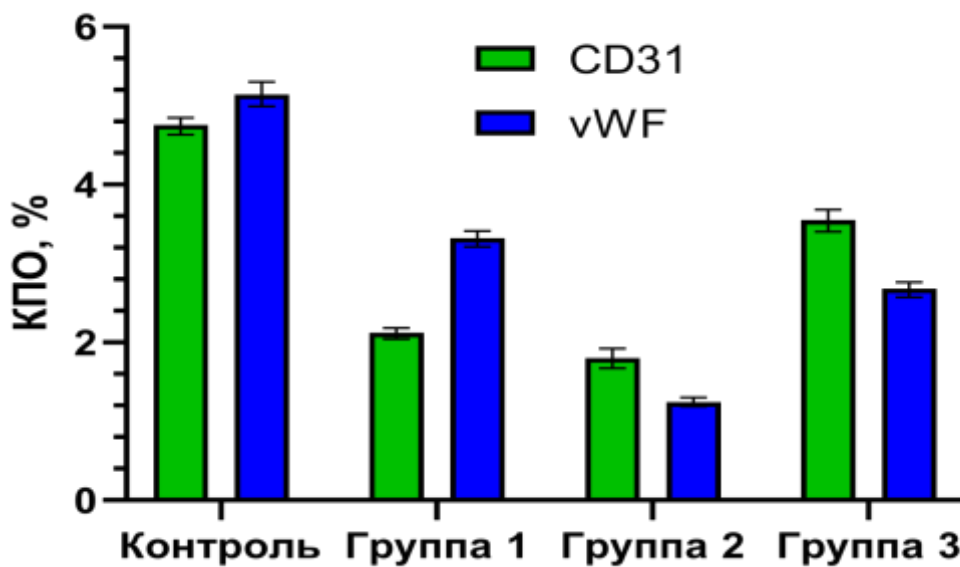


Рисунок 76 – Сравнительная характеристика белков CD31 и фактора Виллебранда в ранние сроки после стентирования КА

Вероятно, ключевой молекулой при повреждении эндотелия является CD31, отражающая состояние адгезионных свойств клеток эндотелия, в то время как

фактор Виллебранда, по-видимому, «включается» как молекула в ответ на нарушение проницаемости интимы и возникновения турбулентности кровотока с последующей активацией тромбоцитарного звена гемостаза.

Для оценки экспрессии молекул CD3, CD68 в стенках КА в контрольной группе и основной группе в разные сроки после стентирования, был проведен сравнительный анализ с математической обработкой полученных данных. Было показано, что КПО белка CD3 в группе контроля составлял 1,17%-ов, в то же время в сроки 0-3 дней после стентирования КПО составлял 2,32%-ов со снижением данного показателя во 2-й и 3-й группах (Рисунок 77).

В группе контроля экспрессия CD68 составила 1,75%-ов, с резким увеличением площади экспрессии во 2 группе (6,02%-ов) и менее значительным подъемом в 3-й группе – до 4,41%-ов (Рисунок 78). Таким образом, роль CD68 макрофагов в ранние сроки после стентирования КА была более выраженной по сравнению с CD3 Т-лимфоцитами (Рисунок 79). Кроме того, корреляционно-регрессионный анализ не выявил сильной связи между показателями экспрессии CD3 и CD68, что также свидетельствует в пользу неравномерного вклада Т-лимфоцитов и макрофагов в морфогенез изменений в венечных артериях после стентирования.

Таблица 10 – 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.

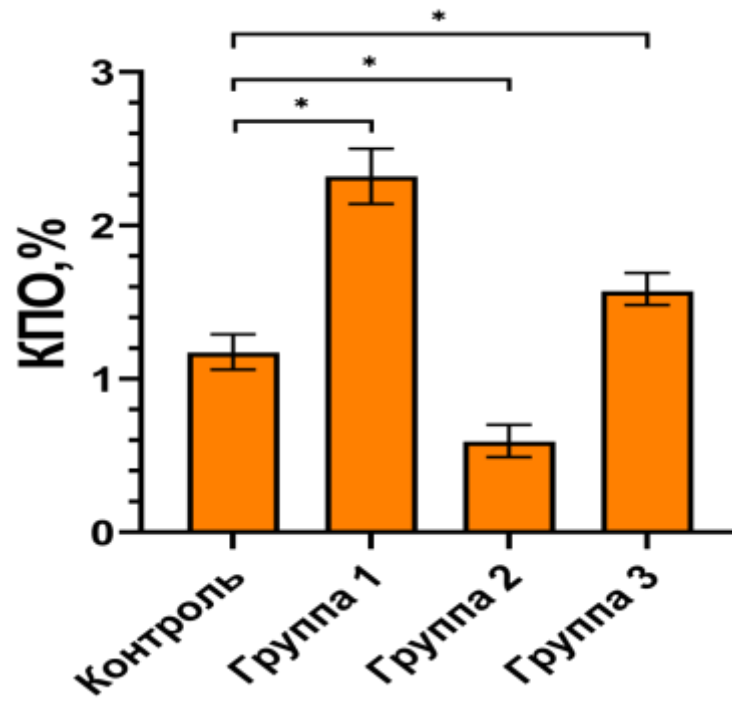


Рисунок 77 – Сравнительный анализ белка CD3 в разных группах после стентирования КА

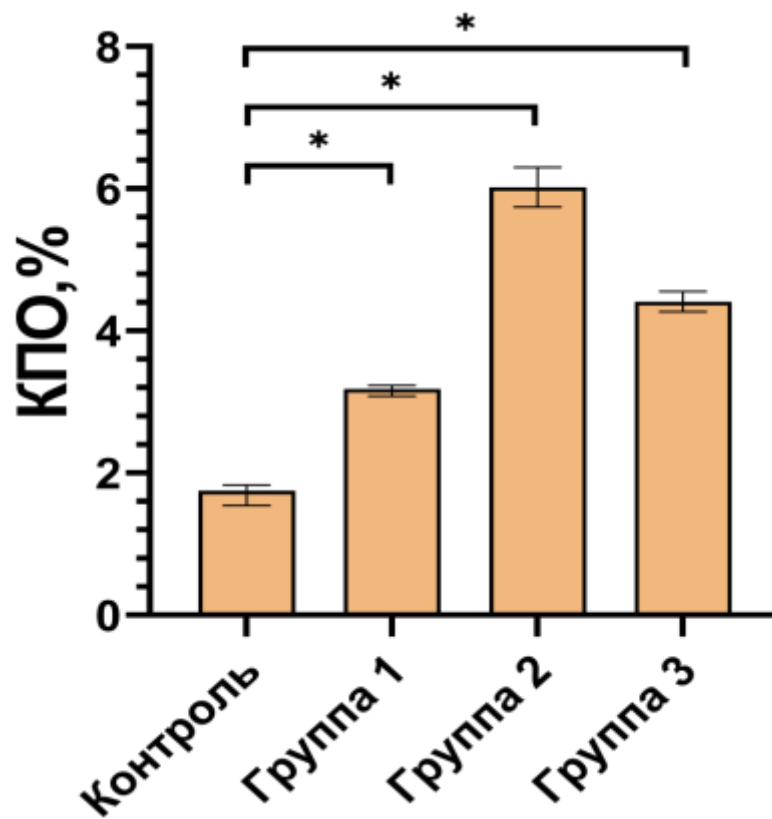


Рисунок 78 – Сравнительный анализ белка CD68 в разных группах после стентирования КА

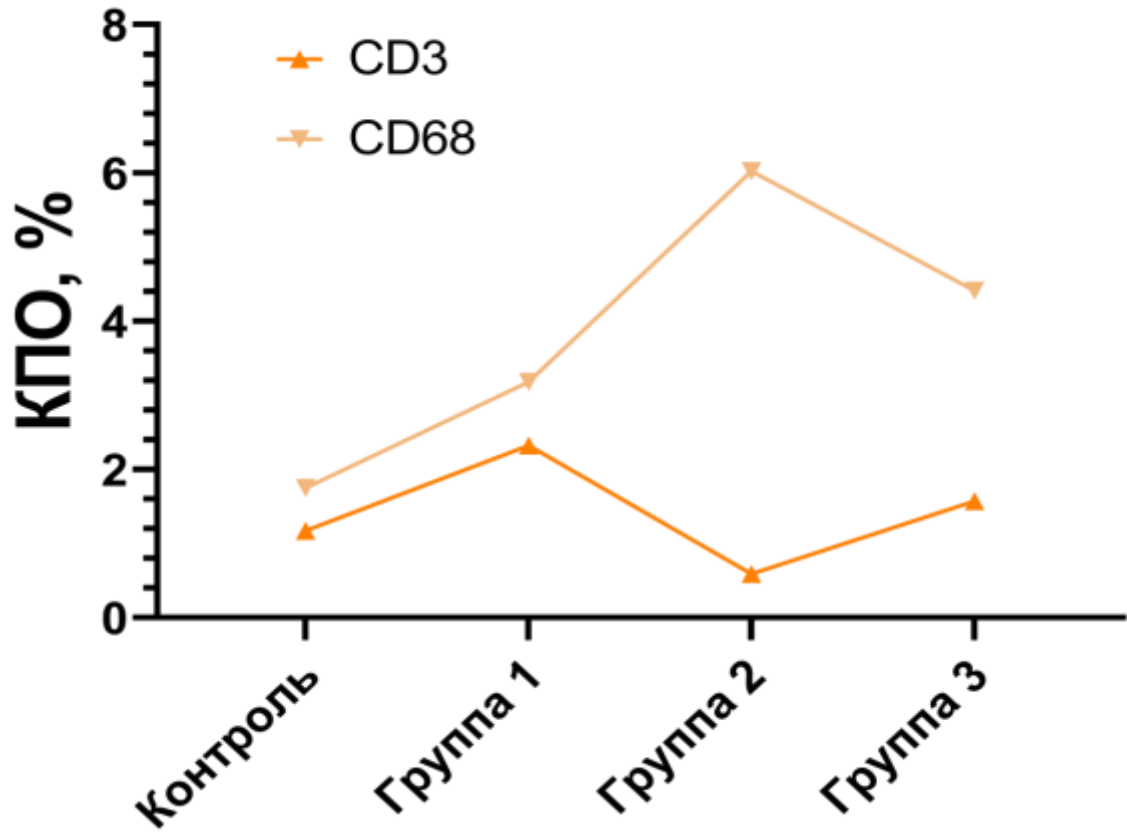


Рисунок 79 – Сравнительная характеристика белков CD3 и CD68 в ранние сроки после стентирования коронарных артерий

ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное гистологическое и иммуногистохимическое исследование стенок КА в ранние сроки после стентирования позволило по-новому взглянуть на пато- и морфогенез этих изменений. Принимая во внимание, что инновационные технологии, в том числе стентирование КА при острой ИБС, позволяют создать условия для полноценного кровоснабжения сердца, а значит снизить риск развития повторных ишемических, некротических повреждений миокарда с развитием инфаркта, нарушений ритма, не вызывает сомнения научно-практическая значимость данной работы в патологической анатомии, сердечно-сосудистой хирургии (Тодоров С.С. и соавт., 2024).

Для комплексной оценки состояния коронарного кровотока в клинике используется коронароангиографическое исследование (КАГ), которое позволяет уточнить степень сужения (стеноза) и его распространенность в КА. Однако, данный метод исследования в клинике не позволяет установить факт наличия эндотелиального повреждения (дисфункции), ранние морфологические изменения клеток эндотелия, а также выявить структурную перестройку КА в ранние сроки после стентирующих операций.

В этой связи крайне актуальным становится комплексная патологоанатомическая оценка с использованием макроскопических, микроскопических данных, а также результатов иммуногистохимического исследования компонентов стенки КА. Представленные работы в современной литературе, в основном, базируются на результатах экспериментов, отдельных секционных наблюдений без проведения клинико-морфологических сопоставлений. Кроме того, в литературе нет сведений об особенностях проведения вскрытия КА при наличии стентов.

Остаются вопросы, связанные с инициацией повреждения клеточных структур интимы, медики стенок КА в ранние сроки после стентирования, которые в дальнейшем могут послужить основой развития ремоделирования сосудов с развитием перекалибровки, повторного стеноза, неоатеросклероза.

В нашем исследовании используются результаты клинического, патологоанатомических исследований КА при атеросклерозе без и после стентирования, при этом особое внимание уделено именно динамике патологических изменений в интимае, меди с учетом некоторых маркеров. Предложенная методика вскрытия КА после стентирования имеет Патент РФ №2020106337 от 10.02.2020, и оптимизирует процесс деликатного выделения стентов с минимальным повреждением интимы артерий.

Принимая во внимание тот факт, что летальные исходы у пациентов в ранние сроки после стентирования КА при ИБС возникали в разные сроки, мы предложили выделить три хронологические группы: 0-3 суток, 3-7 суток, 7-15 суток. Для полноценного анализа состояния КА после стентирования был проведен анализ КА контрольной группы с признаками атеросклероза у умерших без стентирования.

Интересным следует отметить тот факт, что при атеросклерозе КА без стентирования были представлены несколько морфологических типов атеросклеротических бляшек, в том числе с преобладанием пенистых клеток (макрофагов); с внутрестеночным кровоизлиянием в бляшку; с дистрофическими изменениями и кальцинозом бляшки; с признаками неоангиогенеза бляшки; с хроническим воспалением в бляшке.

Несомненно, важную роль в патогенезе и морфогенез атеросклероза КА играют макрофаги – пенистые клетки, которые способны к продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, принимающих участие в процессах воспаления, перестройки сосудистой стенки, неоангиогенеза. Полученные нами данные согласуются с результатами некоторых авторов (Столяров А.П. и соавт., 2018; Мурашов И.С. и соавт., 2018).

Для изучения особенностей структурных изменений стенок КА в ранние сроки после стентирования, нами были использованы и изучены белки эндотелиальной дисфункции (CD31, фактор Виллебранда), белки Т-лимфоцитов, макрофагов (CD3, CD68), гладкомышечный актин (SMA) (Тодоров С.С. и соавт., 2024).

Принимая во внимание, что для оценки эндотелиальной дисфункции мы использовали маркеры CD31, фактор Виллебранда (ФВ, или vWF), следует дать пояснение по этому поводу. ФВ представляет плазменный гликопротеин, необходимый для осуществления нормального гемостаза при повреждении сосудов, который синтезируется в мегакариоцитах, клетках эндотелия. Зрелые мультимеры ФВ хранятся в тельцах Вейбеля-Паладе эндотелиальных клеток и агрегулах мегакариоцитов и тромбоцитов (Chen J., Chung D.W., 2018).

При повреждении клеток эндотелия, развитии воспалительной реакции, тельца Вейбеля-Паладе перемещаются на цитолемму, при этом секретируется зрелый ФВ. В тоже время ФВ контролирует адгезионное и агрегационное состояние тромбоцитов в местах повреждения стенок сосудов с помощью гликопротеина IIIb/IIIa. ФВ может выступать в качестве белка-шаперона для фактора VIII при образовании фибрина (Gragnano F. et al., 2018).

В местах повреждения сосудов накапливаются фибрин, тромбин, гистамин, которые усиливают секрецию мультимеров ФВ (Алексеева И.В., Уразгильдеева С.А., 2022). Кроме того, в большом обзоре исследователей представлено, что молекула ФВ 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 ФВ в разные сроки после стентирования КА и другими белками эндотелиального происхождения (CD31).

Молекула CD31 представляет собой рецептор, адгезивную молекулу, экспрессируемую на поверхности мембран лейкоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов и играет важное значение в процессах трансмембранной адгезии, в том числе при воспалении и тромбообразовании. По мнению единичных авторов, в перспективе будет создана модель CD31-стента, который будет обеспечивать антриагрегационные и антитромботические свойства покрытия, препятствуя развитию атеротромбоза (Caligiuri G., 2020). Научных работ,

посвященных изучению CD31 в ранние сроки после стентирования КА, нам не встретилось.

Проведенное морфологическое исследование КА после стентирования было выполнено с учетом клинических и КАГ данных. Нами было показано, что наиболее выраженные морфологические изменения происходят через 3-7 суток после стентирования за счет альтерации клеток эндотелия (дистрофия и некроз), пристеночных тромбов, выраженной нейтрофильной и макрофагальной реакций. В то же время, процессы регенерации клеток эндотелия наблюдались на второй неделе после стентирования КА и сочетались с неравномерной гиперплазией гладкомышечных клеток артерий (Тодоров С.С. и соавт., 2024).

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 80).

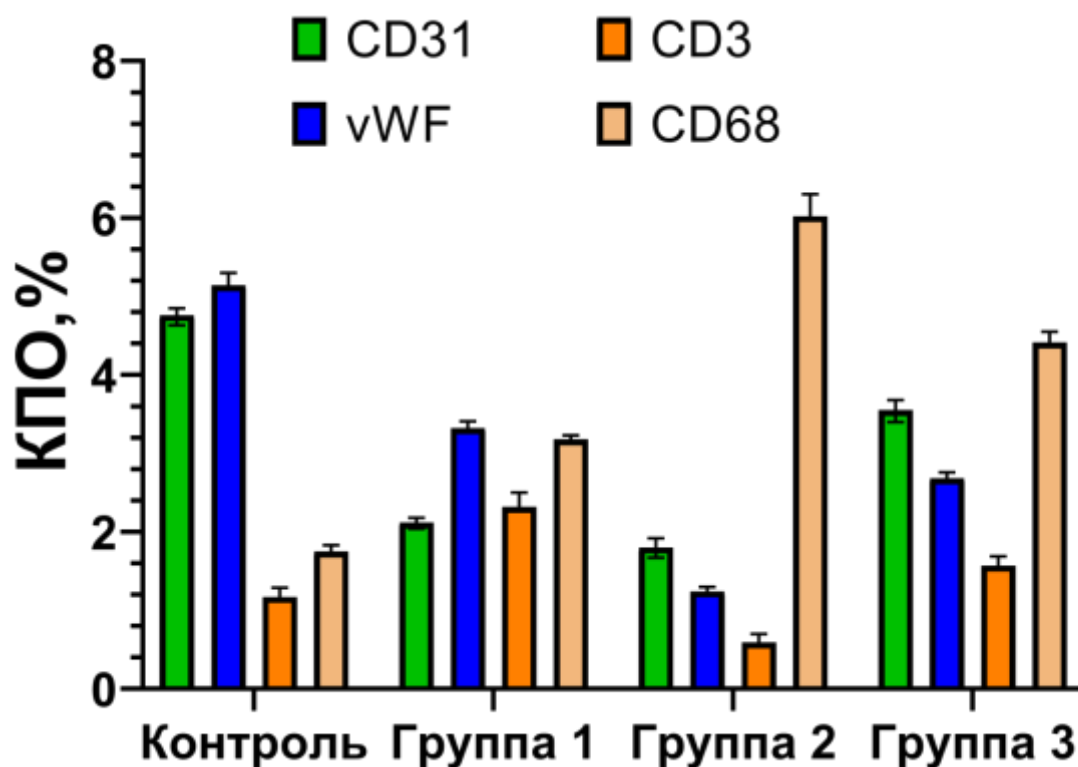


Рисунок 80 – Сравнительный анализ белков CD31, vWF, CD3, CD68 в стенках КА в ранние сроки после стентирования

Было показано, что по сравнению с контрольной группой, наиболее значимые морфологические изменения наблюдались во второй группе (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 деэндотелизации, пристеночные тромбы (фибриновые, смешанные), очаговая макрофагальная инфильтрация интимы и субинтимальной зоны (Тодоров С.С. и соавт, 2021, 2024).

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 во второй группе (3-7 суток после стентирования КА). Спустя 7-15 суток после стентирования КА отмечались признаки регенерации клеток эндотелия, о чем свидетельствовала экспрессия белка CD31 (3,55%-ов КПО), фактора Виллебранда (2,68%-ов КПО).

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 дезэндотелизация 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 интимае 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 коронарных 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 венечных 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 после стентирования коронарных артерий для мониторинга процессов тромбообразования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Планируется дальнейшее изучение эндотелиальной дисфункции в поздние сроки у больных после стентирования коронарных артерий при ишемической болезни сердца для изучения процессов ремоделирования артерий.

Предполагается внедрение новых способов оценки состояния компонентов сосудистой стенки коронарной артерии после стентирования для разработки шкал прогноза поздних осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГМК – гладкомышечные клетки
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КА – коронарная артерия
- КАГ – коронароангиография
- КПО – коэффициент площади окрашивания
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ТЛО – третичные лимфоидные органы
- ФНО-а – фактора некроза опухоли альфа
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭК – эндотелиальные клетки
- ЭнМП - эндотелиально-мезенхимальный переход
- ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс
- eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
- FGF – фактор роста фибробластов
- IL – интерлейкин
- NADPH – никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат оксидаза
- NO – оксид азота
- NOS – синтаза оксида азота
- SMA – гладкомышечный актин
- TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1
- VEGF – эндотелиальный фактор роста
- vWF – фактор Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, И.В. Функциональная гетерогенность фактора фон Виллебранда: патогенетическое значение и практические аспекты использования в кардиологии / И.В. Алексеева, С.А. Уразгильдеева // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 7. – С. 54-60.
2. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.С. Сергеева, И.В. Бабушкина // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 2. – С. 90.
3. Дыгай, А. М. К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 22-29.
4. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК / Г.А. Коробов, М.А. Сазонова, И.А. Собенин, А.Ю. Постнов // Кардиологический вестник. – 2011. – Vol. 2. – Р. 5-9.
5. К вопросу о морфологии коронарных стентов в ранние сроки после вмешательства / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерibas, 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.
6. Карагодин, В.П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе / В.П. Карагодин, Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // Патогенез. – 2014. – Т. 12. - № 1. – С. 21–35.
7. Криволапов, Ю. А. Морфологическая диагностика лимфом / Ю. А. Криволапов, Е. Е. Леенман. - Санкт-Петербург: КОСТА, 2006. - 202, [2] с.: табл., цв. ил.; 21 см.; ISBN 5-91258-007-5.
8. Морфоиммуногистохимические изменения коронарных артерий в ранние сроки после стентирования / С. С. Тодоров, С. С. Тодоров, В. Ю. Дерibas, А. С. Казьмин // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – № Т. 20. – №2. – С. 109-115.

9. Морфологические и молекулярно-биологические изменения в коронарных артериях после стентирования / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерibas, А. С. Казьмин, С. С. Тодоров (мл.) // Кардиология. – 2021. – Т.61 – № 7. – С. 79-84.

10. Морфологические изменения в коронарных артериях в ранние сроки после стентирования / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерibas, 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.

11. Морфологические особенности строения нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца / С.С. Тодоров, В.Ю. Дерibas, Р.В. Сидоров, А.С. Казьмин, С.С. Тодоров мл. // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 41-50.

12. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека / П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, А.Н. Восканьянц, В.Г. Селиверстова, В.А. Снегова // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 13–6.

13. Нагорнев, В.А. Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты). - Санкт-Петербург / В.А. Нагорнев, В.Х. Анестиади, Е.Г. Зота – Кишинев, 2008. – 320 с.

14. Назаренко, М.С. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах атерогенеза / М.С. Назаренко, А.В. Марков, А.А. Слепцов // Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. Новосибирск. – 2015. – № 1.– С. 56–68.

15. Паршина, А.А. Иммунологические аспекты патогенеза атеросклероза / А.А. Паршина, Н.Н. Цыбиков // Забайкальский мед. вестн. – 2018. – № 4. – С. 133-144.

16. Патент № 2725858 Российская Федерация. Способ патологоанатомического вскрытия коронарных артерий после стентирования: опубл. 06.07.2020 / Тодоров С. С., Сидоров Р. В., Березовский Д. П., Дерibas В.Ю., Казьмин А.С. – 6с.

17. Патент № 2728683 Российская Федерация. Способ ранней диагностики отторжения трансплантата: № 2019139534; заявл. 03.12.2019; опубл. 30.07.2020 / Веревкин А.А., Космачева Е.Д., Славинский А.А., Ставенчук Т.В. – 4 с.: ил.
18. Патофизиологические и морфологические данные об изменениях стенок сосудов после операции стентирования / А.П. Столяров, М.Г. Федорова, Е.А. Харитонов, Н.С. Аверкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – Т. 2. – № 46. – С. 131-143.
19. Пигаревский, П.В. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки / П.В. Пигаревский, В.А. Снегова, П.Г. Назаров // Кардиология. – 2019. – Т. 59. - № 4. – С. 88-91.
20. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Е.В. Терешкина [и соавт.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – № 1. – С. 34–41.
21. Маркёры повреждения сосудистой стенки в ранней диагностике сердечно-сосудистой патологии / А.А. Тарасов, Е.А. Резникова, О.А. Захарьина [и соавт.] // Вестник ВолГМУ. – 2014. – № 1. – С. 49.
22. Интимальная гиперплазия внутренней грудной артерии при реваскуляризации миокарда / С.С. Тодоров, А.А. Дюжиков, В.Ю. Дерibas [и соавт.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2020. - Т.13. - №6. – С. 497- 501.
23. Иммуногистохимическая оценка фактора Виллебранда и CD31 в интима коронарных артерий в ранние сроки после стентирования / С.С.Тодоров, В.Ю. Дерibas, А.С. Казьмин [и соавт.] // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33277>.
24. Тодоров, С.С. Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 14. – № 5. – С. 91-94.
25. Тодоров, С.С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 1. – С. 57-61.

26. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*. – 2019. – T. 40. – Vol. 37. – P. 3096.
27. A role for the endothelium in vascular calcification / Y. Yao, M. Jumabay, A. Ly, M. Radparvar, M.R. Cubberly [et al.] // *Circulation research*. – 2013. – T. 113. – Vol. 5. – P. 495–504.
28. Histopathological analysis of the epidemiology of coronary atherosclerosis: an autopsy study / N. Abedinzadeh, B. Pedram, Y. Sadeghian [et al.] // *Diagn. Pathol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 87.
29. Adaptive immunity in atherogenesis: New insights and therapeutic approaches / A.H. Lichtman, C.J. Binder, S. Tsimikas, J.L. Witztum // *J Clin Invest*. – 2013. – T. 123. – Vol.1. – P. 27-36.
30. Adiponectin receptor agonist, adiporon, causes vasorelaxation predominantly via a direct smooth muscle action / K. Hong, S. Lee, R. Li, Y. Yang, M.A. Tanner // *Microcirculation*. – 2016. – T. 23. – Vol. 3. – P. 207- 20.
31. Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis / M. Akhavanpoor, C.A. Gleissner, H. Akhavanpoor, F. Lasitschka, A.O. Doesch [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2018. – Vol. 32. – P. 8-14.
32. Allahverdian, S. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis // *Cardiovascular research*. – 2018. – T. 114. – Vol. 4. – P. 540-550.
33. Cardiac Lymphatic Dysfunction Causes Drug-Eluting Stent–Induced Coronary Hyperconstricting Responses in Pigs In Vivo / H. Amamizu, Y. Matsumoto, S. Morosawa [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019. – Vol. 39. – P. 5-17.
34. Ambekar, S. Stent and the mystery behind the word "stent" / S. Ambekar, A. Nanda // *J. Neurosurg*. – 2013. – T. 119. – Vol. 3. – P. 774–777.
35. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization / T. Asahara, H. Masuda, T. Takahashi [et al.] // *Circ Res*. – 1999. – Vol. 85. – P. 221-228.

36. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue / G. Wick, M. Romen, A. Amberger, B. Metzler, M. Mayr [et al.] // *FASEB J.* – 1997. – T. 11. – Vol. 13. – P. 1199-207.
37. Smooth muscle differentiation of coronary intima in autopsy tissues after sirolimus-eluting stent implantation / K. Atsushi, H. Yuichiro, F. Koji [et al.] // *Cardiovascular Pathology.* – 2023. – Vol. 66. – P. 107554.
38. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty / G.E. Austin, N.B. Norman, J. Hollmann [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1985. – Vol. 6. – P. 369-375.
39. Badimon, L. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture / L. Badimon, G. Vilahur // *J Intern Med.* – 2014. – T. 276. – Vol. 6. – P. 618-32.
40. Balloon Angioplasty – The Legacy of Andreas Grüntzig M. D. (1939–1985) / M. Barton, J. Grüntzig, M. Husmann, J. Rösch // *Frontiersin Cardiovascular Medicine.* – 2014. – Vol. 1. – P. 15
41. Bedair, T. M. Recent advances to accelerate re-endothelialization for vascular stents / T.M. Bedair, M.A. ElNaggar, Y.K. Joung // *J. Tissue Eng.* – 2017. – Vol. 8. – P., 2041731417731546.
42. Bennett, M.R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis / M.R. Bennett, S. Sinha, G.K. Owens // *Circ Res.* – 2016. – T. 118. – Vol. 4. – P. 692-702.
43. Bennett, M.R. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis / M.R. Bennett, S. Sinha, G.K. Owens // *Circ Res.* – 2016. – T. 19. – Vol. 118. – P. 692-702.
44. Boon, R.A. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress / R.A. Boon, A.J. Horrevoets // *Hamostaseologie.* – 2009. – T. 29. – Vol. 1. – P. 39–43.
45. Bruijn, L.E. Extreme diversity of the human vascular mesenchymal cell landscape // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – T. 9. – Vol. 23. – P. e017094.

46. Byrne, R.A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // *Eur Heart J.* – 2015. – T. 36. – Vol. 47. – P. 3320-31.
47. Caligiuri, G. CD31 as a Therapeutic Target in Atherosclerosis // *Circulation research.* – 2020. – T. 126. – Vol. 9. – P. 1178–1189.
48. Campbell, D.J. Control of regulatory T cell migration, function, and homeostasis // *J Immunol.* – 2015. – T. 195. – Vol. 6. – P. 2507-13.
49. Coronary stents with inducible VEGF/HGF-secreting UCB-MSCs reduced restenosis and increased re-endothelialization in a swine model / H.K. Chang, P.H. Kim, D.W. Kim [et al.] // *Exp Mol Med.* – 2018 – Vol. 50. – P. 1–14.
50. Chen J. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 / J. Chen, D.W. Chung // *Blood.* – 2018. – T. 132. – Vol. 2. – P. 141-147.
51. Chinetti-Gbaguidi, G. Macrophage subsets in atherosclerosis / G. Chinetti-Gbaguidi, S. Colin, B. Staels // *Nature Reviews Cardiology.* – 2015. – T. 12. – Vol. 1. – P. 10–7.
52. Chistiakov, D.A. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: Role of an adaptive immunity mainly driven by T and B cells / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev // *Immunobiology.* – 2016. – T. 221. – Vol. 9. – P. 1014-33.
53. Chiu, J.J. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives / J.J. Chiu, S. Chien // *Physiological reviews.* – 2011. – T. 91. – Vol. 1. – P. 327–387.
54. Clinical end points in coronary stent trials: Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Academic Research Consortium / D.E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran, A. Boam, D.J. Cohen [et al.] // *Circulation.* – 2007. – T. 115. – Vol. 17. – P. 2344-51.
55. Cochain, C. Macrophages and immune cells in atherosclerosis: Recent advances and novel concepts / C. Cochain, A. Zerneck // *Basic Res Cardiol.* – 2015. – T. 110 – Vol. 4. – P. 34.

56. Colin, S. Macrophage phenotypes in atherosclerosis / S. Colin, G. Chinetti-Gbaguidi, B. Staels // *Immunol Rev.* – 2014. – T. 262. – Vol. 1. – P. 153-66.
57. Comparison of Vascular Responses Following New-Generation Biodegradable and Durable Polymer-Based Drug-Eluting Stent Implantation in an Atherosclerotic Rabbit Iliac Artery Model / G. Nakazawa, S. Torii, T. Ijichi, H. Nagamatsu, Y. Ohno [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – P. e003803.
58. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis / S. Allahverdian, A.C. Chehroudi, B.M. McManus, T. Abraham, G.A. Francis // *Circulation.* – 2014. – T. 129. – Vol. 15. – P. 1551-9.
59. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells / D. Medici, E. Shore, V.Y. Lounev, F.S. Kaplan, Kalluri, R. [et al.], // *Nature medicine.* – 2010. – T. 16. – Vol. 12. – P. 1400–1406.
60. Cornelissen, A. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? / A. Cornelissen, F.J. Vogt // *Journal of cellular and molecular medicine.* – 2019. – T. 23. – Vol. 1. – P. 39–46.
61. Cortenbach, K.R.G. Topography of immune cell infiltration in different stages of coronary atherosclerosis revealed by multiplex immunohistochemistry / K.R.G. Cortenbach, D. Morales Cano, J. Meek [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2022. – Vol. 44. – P. 101111.
62. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque / N.V. Mushenkova, V.I. Summerhill, D. Zhang, E.B. Romanenko, A.V. Grechko [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – T. 21. – Vol. 8. – P. 2992.
63. CXCL4/Platelet factor 4 is an agonist of CCR1 and drives human monocyte migration / J.M. Fox, F. Kausar, A. Day, M. Osborne, K. Hussain [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 9466.

64. Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE / B.J. Rollins, T. Yoshimura, E.J. Leonard, J.S. Pober // *The American journal of pathology*. – 1990. – Vol. 136. – P. 1229–1233.
65. Detection of tissue factor antigen and coagulation activity in coronary artery thrombi isolated from patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction / T. Palmerini, L. Tomasi, C. Barozzi, D. Della Riva, A. Mariani // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e81501.
66. Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery / M. Watanabe, A. Sangawa, Y. Sasaki, M. Yamashita, M. Tanaka-Shintani [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2007. – T. 14. – Vol. 6. – P. 325-31.
67. Disturbed flow promotes endothelial senescence via a p53-dependent pathway / C.M. Warboys, A. de Luca, N. Amini, L. Luong, H. Duckles [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2014. – Vol. 34. – P. 985–995.
68. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies / S. Torii, H. Jinnouchi, A. Sakamoto, M. Kutyna, A. Cornelissen [et al.] // *Nat Rev Cardiol*. – 2020. – Vol. 17. – P. 37-51.
69. Early human atherosclerosis: Accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration / Y. Nakashima, H. Fujii, S. Sumiyoshi, T.N. Wight, K. Sueishi // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2007. – T. 27. – Vol. 5. – P. 1159-65.
70. Early vascular responses to everolimus-eluting cobalt-chromium stent in the culprit lesions of st-elevation myocardial infarction: Results from a multicenter prospective optical coherence tomography study (MECHANISM-AMI 2-week follow-up study) / Y. Morino, D. Terashita, H. Otake, T. Kikuchi, T. Fusazaki [et al.] // *Cardiovasc Interv Ther*. – 2019. – Vol. 34. – P. 14-24.
71. Early-Phase Vascular Healing of Bioabsorbable vs. Durable Polymer-Coated Everolimus-Eluting Stents in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction – 2-Week and 4-Month

Analyses With Optical Coherence Tomography / M. Shimoda, H. Ando, K. Naito, A. Suzuki, S. Sakurai [et al.] // *Circ J.* – 2018. – Vol. 82. – P. 2594-601.

72. Effects of Low Endothelial Shear Stress After Stent Implantation on Subsequent Neointimal Hyperplasia and Clinical Outcomes in Humans / K. Shishido, A.P. Antoniadis, S. Takahashi, M. Tsuda, S. Mizuno // *Journal of the American Heart Association.* 2016. – T. 5. – Vol. 9. – P., e002949.

73. EndMT contributes to the onset and progression of cerebral cavernous malformations / L. Maddaluno, N. Rudini, R. Cuttano, L. Bravi, C. Giampietro [et al.] // *Nature.* – 2013. – T. 498. – Vol. 7455. – P. 492–496.

74. Endothelial Barrier Protein Expression in Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Metallic Stents / H. Mori, Q. Cheng, C. Lutter, S. Smith [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – Vol. 10. – P. 2375-87.

75. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents / M. Joner, G. Nakazawa, A.V. Finn, S.C. Quee [et al.] // *J Am CollCardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 333–342.

76. Endothelial cell sensing of flow direction / C. Wang, B.M. Baker, C.S. Chen, M.A. Schwartz // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 2130–2136.

77. Endothelial cell sensing of flow direction / C. Wang, B.M. Baker, C.S. Chen, M.A. Schwartz // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 2130–2136.

78. Endothelial fate mapping in mice with pulmonary hypertension / L. Qiao, T. Nishimura, L. Shi, D. Sessions, A. Thrasher [et al.] // *Circulation.* – 2014. – T. 129. – Vol. 6. – P. 692–703.

79. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis / E.M. Zeisberg, O. Tarnavski, M. Zeisberg, A.L. Dorfman, J. McMullen [et al.] *Nature medicine.* – 2007. – T. 13. – Vol. 8. – P. 952–961.

80. Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression / P.Y. Chen, L. Qin, N. Baeyens, G. Li, T. Afolabi [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2015. – T. 125. – Vol. 12. – P. 4514–4528.
81. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension / B. Ranchoux, F. Antigny, C. Rucker-Martin, A. Hautefort, C. Pécoux [et al.] // *Circulation*. 2015. – T. 131. – Vol. 11. – P. 1006–1018.
82. Evaluation of polymer-based comparator drug-eluting stents using a rabbit model of iliac artery atherosclerosis / G. Nakazawa, M. Nakano, F. Otsuka, J.N. Wilcox, R. Melder [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2011. – Vol. 4. – P. 38–46.
83. Evan Sadler, J.. Biochemistry and genetics of von Willebrand Factor // *Annual Review of Biochemistry*. – 2004. – Vol. 67. – P. 395-424
84. Exosomes derived from M1 macrophages aggravate neointimal hyperplasia following carotid artery injuries in mice through miR-222/CDKN1B/CDKN1C pathway / Z. Wang, H. Zhu, H. Shi, H. Zhao, R. Gao [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2019. – T. 10. – Vol. 6. – P. 422.
85. Experimental myocardial infarction triggers canonical Wnt signaling and endothelial-to-mesenchymal transition / O. Aisagbonhi, M. Rai, S. Ryzhov, N. Atria, I. Feoktistov [et al.] // *Disease models & mechanisms*. – 2011. –T. 4. – Vol. 4. – P. 469–483.
86. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries / A. Farb, F.D. Kolodgie, J.Y. Hwang [et al.] // *Circulation*. – 2004. – T. 110. – Vol. 8. – P. 940-947.
87. FGF regulates TGF- β signaling and endothelial-to-mesenchymal transition via control of let-7 miRNA expression / P.Y. Chen, L. Qin, C. Barnes, K. Charisse, T. Yi [et al.] // *Cell reports*. – 2012. – T. 2. – Vol. 6. – P. 1684–1696.
88. Fibroblast growth factor receptor 1 is a key inhibitor of TGF β signaling in the endothelium / P.Y. Chen, L. Qin, G. Tellides, M. Simons // *Science signaling*. – 2011. – T. 7. –Vol. 344. – P. ra90.

89. Finn, A.V. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents / A.V. Finn, F.D. Kolodgie, J. Harnek // *Circulation*. – 2005. – T. 112. – Vol. 2. – P. 270-278.
90. Freedman, J.E. CD40-CD40L and Platelet Function Beyond Hemostasis // *Ore Res*. – 2003. – Vol. 92. – P. 944-6.
91. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review / G. Gennaro, C. Antonio, C. Anton [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. – T. 80. – Vol 4. – P. 348-372.
92. Gimbrone, M.A., Jr. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M.A. Gimbrone, Jr., G. García-Cardeña // *Circulation research*. – 2016. – T. 118. – Vol. 4. – P. 620–636.
93. GómezMoreno, D. Neutrophils as effectors of vascular inflammation / D. GómezMoreno, J.M. Adrover, A. Hidalgo // *Eur J Clin Invest*. – 2018. – Vol. 2018. – P. e12940.
94. Influence of dual antiplatelet therapy duration on neointimal condition after second-generation drug-eluting stent implantation / Y. Goryo, T. Kume, H. Okamoto [et al.] // *Cardiovascular intervention and therapeutics*. – 2022. – T. 37. – Vol. 1. – P. 101–108.
95. Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries / M. Gossel, M. Rosol, N.M. Malyar, L.A. Fitzpatrick [et al.] // *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. – 2003. – T. 272. – Vol. 2. – P. 526-37.
96. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy / F. Gagnano, S. Sperlongano, E. Golia [et al.] // *Mediators Inflamm*. 2017. – Vol. 2017. – P. 5620314.
97. Growth factor beta expression by human vascular cells inhibits interferon gamma production and arterial media injury by alloreactive memory T cells / A.H. Lebastchi, S.F. Khan, L. Qin, W. Li, J. Zhou [et al.] // *Am J Transplant*. – 2011. – T. 11. – Vol.11. – P. 2332-41.

98. Habib, A. Antiproliferative drugs for restenosis prevention / A. Habib, A.V. Finn // *Interv Cardiol Clin.* – 2016. – Vol. 5. – P. 321–329.
99. Hafiane, A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2019. – T. 6. – Vol. 3. – P. 26.
100. Direct targeting of the mTOR (mammalian target of rapamycin) kinase improves endothelial permeability in drug-eluting stents-brief report / E. Harari, L. Guo, S.L. Smith [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 2217–2224.
101. Harman, J.L. The role of smooth muscle cells in plaque stability: Therapeutic targeting potential / J.L. Harman, H.F. Jørgensen // *British journal of pharmacology.* – 2019. – T. 176. – Vol. 19. – P. 3741-3753.
102. Hayashi-Hori, M. Therapeutic effect of rapamycin on aortic dissection in mice // *International journal of molecular sciences.* – 2020. – T. 21. – Vol. 9. – P. 3341.
103. Holthenrich, A. Regulation of von-willebrand factor secretion from endothelial cells by the annexin A2-S100A10 complex / A. Holthenrich, V. Gerke // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1752.
104. Horita, A. Immaturity of smooth muscle cells in the neointima is associated with acute coronary syndrome // *Cardiovascular Pathology.* – 2015. – T. 24. – Vol. 1. – P. 26-32.
105. How do macrophages sense modified low-density lipoproteins? / D.A. Chistiakov, A.A. Melnichenko, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev // *International Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 230. – P. 232–40.
106. Hoyer, F.F. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease / F.F. Hoyer, M. Nahrendorf // *European Heart Journal.* – 2017. – T. 38. – Vol. 7. – P. 465–472.
107. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis / T.K. Chatterjee, B.J. Aronow, W.S. Tong, D. Manka, Y.L. Tang [et al.] // *Physiol Genomics.* – 2013. – T. 45. – Vol. 16. – P. 697- 709.

108. Humphrey, J.D. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels // *Cell Biochem Biophys.* – 2008. – T. 50. – Vol. 2. – P. 53-78.
109. Hypoperfusion of the adventitial vasa vasorum develops an abdominal aortic aneurysm / H. Tanaka, N. Zaima, T. Sasaki, M. Sano, M. Yamamoto [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – T. 10. – Vol. 8. – P. e0134386.
110. Identification of key genes and pathways contributing to artery tertiary lymphoid organ development in advanced mouse atherosclerosis / X. Zhang, F. Liu, P. Bai, N. Dong, C. Chu *Mol Med Rep.* – 2019. – T. 19. – Vol. 4. – P. 3071-86. Zhou, X. Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemic apolipoprotein E knockout mice / X. Zhou, G.K. Hansson // *Scand J Immunol.* – 1999. – T. 50. – Vol. 1. – P. 25-30.
111. Comparisons of early vascular reactions in biodegradable and durable polymer-based drug-eluting stents in the porcine coronary artery / T. Ijichi, G. Nakazawa, S. Torii [et al.] // *PloS one.* – 2019. – T. 14. – Vol. 1. – P. e0209841.
112. Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings / G. Guagliumi, A. Farb, G. Musumeci, O. Valsecchi, M. Tespili [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. – P. 1340–1341.
113. Immune cells and vasa vasorum in the tunica media of atherosclerotic coronary arteries / R. Zorc-Pleskovic, A. Pleskovic, O. Vraspir-Porenta, M. Zorc, A. Milutinovic // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2018. – T. 18. – Vol. 3. – P. 240-5.
114. Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation / V. Capra, M. Back, D.J. Angiolillo, M. Cattaneo, K.S. Sakariassen // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 12. – P. 126–37.
115. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia / R. Kornowski, M.K. Hong, F.O. Tio, O. Bramwell, H. Wu [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 224–230.

116. Indoleamine 2,3-dioxygenase fine-tunes immune homeostasis in atherosclerosis and colitis through repression of interleukin-10 production / S. Metghalchi, P. Ponnuswamy, T. Simon, Y. Haddad, L. Laurans, S. Clement [et al.] // *Cell Metab.* – 2015. – T. 22. – Vol. 3. – P. 460-71.
117. Indolfi, C. A new rat model of small vessel stenting / C. Indolfi, G. Esposito, E. Stabile [et al.] // *Basic Res Cardiol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 179-185.
118. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases / R.O. Escárcega, M.J. Lipinski, M. García-Carrasco, C. Mendoza-Pinto, J.L. Galvez-Romero [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2018. – T. 17. – Vol. 7. – P. 703-708.
119. Issues with the specificity of immunological reagents for murine IDO1 / L.A. Van de Velde, S. Gingras, S. Pelletier, P.J. Murray. // *Cell Metab.* – 2016. – T. 23. – Vol. 3. – P. 389-90.
120. Jimenez, J.M. Hemodynamically driven stent strut design / J.M. Jimenez, P.F. Davies // *Ann Biomed Eng.* 2009. – Vol. 37. – P. 1483-1494.
121. Healthy Strut Coverage After Coronary Stent Implantation: An Ex Vivo Human Autopsy Study / H. Jinnouchi, F. Otsuka, Y. Sato [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2020. – Vol. 13. – P. e008869.
122. Early vascular responses to abluminal biodegradable polymer-coated versus circumferential durable polymer-coated newer-generation drug-eluting stents in humans: a pathological study / Y. Kawagoe, F. Otsuka, D. Onozuka [et al.] // *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* – 2023. – T. 18. – Vol. 15. – P. 1284–1294.
123. Initial pathological responses of second-generation everolimus-eluting stents implantation in Japanese coronary arteries: Comparison with first-generation sirolimus-eluting stents / R. Kawakami, H. Hao, T. Imanaka [et al.] // *Journal of cardiology.* – 2018. – T. 71. – Vol. 5. – P. 452–457.

124. Khan, R. Understanding the role of transforming growth factor-beta1 in intimal thickening after vascular injury / R. Khan, A. Agrotis, A. Bobik // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – T. 74. – Vol. 2. – P. 223-34.
125. Kim, H. Platelets and Complement Cross-Talk in Early Atherogenesis / H. Kim, E.M. Conway // *Front Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 131.
126. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis / L.S. Shankman, D. Gomez, O.A. Cherepanova, M. Salmon, G.F. Alencar [et al.] // *Nat Med.* – 2015. – T. 21. – Vol. 6. – P. 628-37.
127. Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based a fully bioabsorbable drug-eluting stents / T. Koppa, Q. Cheng, K. Yahagi [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2015. – Vol. 8. – P. e002427.
128. Comparison of endothelialization and neointimal formation with stents coated with antibodies against CD 34 and vascular endothelial-cadherin / J.M. Lee, W. Choe, B.K. Kim [et al.] // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – P. 8917-8927.
129. Advances in research on reendothelialization after intervention in artery / T. Li, Y. Ding, J. Wu [et al.] // *Sheng Wu Yi Xue Gong.* – 2016. – T. 33. – Vol. 177. – P. 183-187.
130. Linking hemorrhage, angiogenesis, macrophages, and iron metabolism in atherosclerotic vascular diseases / L. Guo, E. Harari, R. Virmani, A.V. Finn // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2017. – T. 37. – Vol. 4. – P. e33-9.
131. Liu, M.W. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia / M.W. Liu, G.S. Roubin, S.B. King // *Circulation.* – 1989. – Vol. 79. – P. 1374-1387.
132. Interleukin-35 promotes early endothelialization after stent implantation by regulating macrophage activation / X. Liu, R. Zhang, J. Hou [et al.] // *Clinical science.* – 2019. – T. 133. – Vol. 7. – P. 869–884.

133. Lowe, H.C. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies / H.C. Lowe, S.N. Oesterle, L.M. Khachigian // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – T. 39. – Vol. 2. – P. 183-93.
134. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis / K.A. Campbell, M.J. Lipinski, A.C. Doran, M.D. Skafien, V. Fuster [et al.]// *Circ Res.* – 2012. – T. 110. – Vol. 6. – P. 889-900.
135. Machin, D.R. The role of the endothelial glycocalyx in advanced age and cardiovascular disease / D.R. Machin, T.T. Phuong, A.J. Donato // *Curr Opin Pharmacol.* – 2019. – Vol. 45, - P. 66–71.
136. Maguire, E. M. Noncoding RNAs in vascular smooth muscle cell function and neointimal hyperplasia / E.M. Maguire, Q. Xiao // *The FEBS journal.* – 2020. – T. 287. – Vol. 24. – P. 5260-5283.
137. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques / T. Quillard, G. Franck, T. Mawson, E. Folco // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 434–441.
138. Mechanisms of plaque formation and rupture / J.F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani, E. Falk // *Circulation research.* – 2014. – T. 114. – Vol. 12. – P. 1852–1866.
139. Stent coating with a CD31-mimetic peptide allows effective endothelialization while reducing local thrombosis and inflammation in pig coronary arteries in vivo / J. Mesnier, N. Sayah, C. Rasser [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 4593.
140. Mulligan-Kehoe, M.J. Vasa vasorum in normal and diseased arteries / M.J. Mulligan-Kehoe, M. Simons // *Circulation.* – 2014. – T. 129. – Vol. 24. – P. 2557-66.
141. Munro, J.M. Tumor necrosis factor and interferon-gamma induce distinct patterns of endothelial activation and associated leukocyte accumulation in skin of Papio Anubis / J.M. Munro, J.S. Pober, R.S. Cotran // *The American journal of pathology.* – 1989. – Vol. 135. – P. 121–133.
142. NADPH oxidase p47phox siRNA attenuates adventitial fibroblasts proliferation and migration in apoE(-/-) mouse / F. Xu, Y. Liu, L. Shi, W. Liu, L. Zhang [et al.] // *J Transl Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 38.

143. Histological evaluation of vascular changes after excimer laser angioplasty for neointimal formation after bare-metal stent implantation in rabbit iliac arteries / H. Nagamatsu, S. Torii, K. Aihara [et al.] // *Cardiovasc Interv and Ther.* – 2023. – Vol. 38. – P. 223–230
144. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics / M. Nakano, F. Otsuka, K. Yahagi [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3304–3313.
145. Comparative analysis method of permanent metallic stents (XIENCE) and bioresorbable poly-L-lactic (PLLA) scaffolds (Absorb) on optical coherence tomography at baseline and follow-up / S. Nakatani, Y. Sotomi, Y. Ishibashi [et al.] // *EuroIntervention.* – 2016. – Vol. 12. – P. 498–509.
146. Final 3-year outcome of a randomized trial comparing second-generation drug-eluting stents using either biodegradable polymer or durable polymer: NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent trial / M. Natsuaki, K. Kozuma, T. Morimoto [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8. – P. 10
147. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study / F. Otsuka, M.C.A. Kramer, P. Woudstra, K. Yahagi, E. Ladich, A.V. Finn [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – T. 241. – Vol. 2. – P. 772-82.
148. Validation and application of OCT tissue attenuation index for the detection of neointimal foam cells / P. Nicol, P. Hoppman, K. Euler [et al.] // *The international journal of cardiovascular imaging.* – 2021. – T. 37. – Vol. 1. – P. 25–35.
149. Nording, H.M. Platelets in inflammation and atherogenesis / H.M. Nording, P. Seizer, H.F. Langer // *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 98.
150. Numaga-Tomita T. TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential-dependent coupling with PTEN // *The FASEB Journal.* – 2019. – T. 33. – Vol. 9. – P. 9785.

151. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment / F. Otsuka, R.A. Byrne, K. Yahagi [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – T. 36. – Vol. 32. – P. 2147-2159.
152. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans / F. Otsuka, M. Vorpahl, M. Nakano [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 211–223.
153. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis / T. Palmerini, U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2015. – Vol. 65. – P. 2496–2507.
154. Park, I. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease / I. Park, C. Kassiteridi, C. Monaco // *Vascular Pharmacology.* – 2017. – Vol. 99. – P. 13–22.
155. Scanning electron microscopy after coronary transluminal angioplasty of normal canine coronary arteries / R.C. Pasternak, K.L. Baughman, J.T. Fallon [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1980. – Vol. 45. – P. 591-598.
156. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study / R. Hoffmann, G.S. Mintz, G.R. Dussailant, J.J. Popma, A.D. Pichard [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 1247–1254.
157. Payne, M.M. Charles Theodore Dotter. The father of intervention // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2001. – Vol. 28. – P. 28–38.
158. Role of endothelial progenitor cells in restenosis and progression of coronary atherosclerosis after percutaneous coronary intervention: a prospective study / F. Pelliccia, C. Cianfrocca, G. Rosano [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2010. – T. 3. – Vol. 1. – P. 78-86.
159. Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future direction / H. Arjomand, Z. Turi, D. McCormick, S. Goldberg // *Am. Heart. J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 787–796.

160. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 / H.M. Eilken, R. Diéguez-Hurtado, I. Schmidt I. [et al.] // *Nat Commun.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1574.
161. Pober, J. S. Cytokines and endothelial cell biology / J.S. Pober, R.S. Cotran // *Physiological reviews.* – 1990. – T. 70. – Vol. 2. – P. 427–451.
162. Pober, J.S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, W.C. Sessa // *Nature reviews Immunology.* – 2007. – Vol. 7. – P. 803–815.
163. Ponticos, M. Extracellular matrix synthesis in vascular disease: hypertension, and atherosclerosis // *J Biomed Res.* – 2014. – T. 28. – Vol. 1. – P. 25-39.
164. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability / C. Erbel, A. Wolf, F. Lasitschka, F. Linden, G. Domschkt [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 186. – P. 219-25.
165. Reidy, M.A. Endothelial regeneration. V. Inhibition of endothelial regrowth in arteries of rat and rabbit / M.A. Reidy, A.W. Clowes, S.M. Schwartz // *Lab Invest.* – 1983. – Vol. 49. – P. 569-575.
166. Remmerie, A. Macrophages and lipid metabolism / A. Remmerie, C.L. Scott // *Cell Immunol.* – 2018. – Vol. 330. – P. 27-42.
167. CANTOS Trial Group. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P.M. Ridker, P. Libby, J.G. MacFadyen, T. Thuren, C. Ballantyne [et al.] *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 3– P. 35-42.
168. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis / A. Kuehbach, C. Urbich, A.M. Zeiher, S. Dimmeler // *Circ Res.* – 2007. – T. 101. – Vol. 1. – P. 59–68.
169. Role of oxidative stress in atherosclerosis / D. Harrison, K.K. Griendling, U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 7a–11a.

170. Role of perivascular adipose tissue in health and disease / M.S. Fernandez-Alfonso, B. Somoza, D. Tsvetkov, A. Kuczmanski, M. Dashwood [et al.] // *Compr Physiol.* – 2018. – T. 8. – Vol. 1. – P. 23-59.
171. Roles of cells from the arterial vessel wall in atherosclerosis / D. Wang, Z. Wang, L. Zhang, Y. Wang // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8135934.
172. Acute thrombogenicity of fluoropolymer coated stents versus competitive drug-eluting stents under single antiplatelet therapy / Y. Sato, H. Jinnouchi, F.D. Kolodgie [et al.] // *Int J Cardiol.* 2021. – Vol. 338. – P. 42-9.
173. Schober, A. MicroRNA-mediated mechanisms of the cellular stress response in atherosclerosis / A. Schober, M. Nazari-Jahantigh, C. Weber // *Nature reviews. Cardiology.* – 2015. – T. 12. – Vol. 6. – P. 361–374.
174. Inflammatory biomarkers, angiogenesis and lymphangiogenesis in epicardial adipose tissue correlate with coronary artery disease / Y. Si, Z. Feng, Y. Liu, W. Fan, W. Shan [et al.] // *Scientific reports.* – 2023. – T. 13. – Vol. 1. – P. 2831.
175. Silva, M. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy / M. Silva, P.A. Videira, R. Sackstein // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1878.
176. Sinha, S. Embryonic origins of human vascular smooth muscle cells: Implications for in vitro modeling and clinical application / S. Sinha, D. Iyer, A. Granata // *Cell Mol Life Sci.* – 2014. – T. 71. – Vol. 12. – P. 2271-88.
177. Study of a novel coating strategy for coronary stents: evaluation of stainless metallic steel coated with VEGF and anti-CD34 antibody in vitro / C.L. Song, Q. Li, J.C. Zhang [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20. – P. 311-316.
178. Spatial and temporal regulation of gap junction connexin 43 in vascular endothelial cells exposed to controlled disturbed flows in vitro / N. DePaola, P.F. Davies, W.F. Pritchard, Jr, L. Florez, H. Harbeck [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1999. – Vol. 96. – P. 3154–3159.

179. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a / W.S. Speidl, K.M. Katsaros, S.P. Kastl [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – T. 208. – Vol. 1. – P. 285–9.
180. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis / Y. Suarez, C. Fernandez-Hernando, J. Yu [et al.] // *PNAS*. – 2008. – T. 105. – Vol. 37. – P. 14082–7.
181. Suarez, Y. MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis / Y. Suarez, W.C. Sessa // *Circ Res*. – 2009. – T. 104. – Vol. 4. – P. 442–54.
182. Subbotin, V.M. Analysis of arterial intimal hyperplasia: Review and hypothesis // *Theor Biol Med Model*. – 2007. – Vol. 4. – P. 41.
183. Subbotin, V.M. Excessive intimal hyperplasia in human coronary arteries before intimal lipid depositions is the initiation of coronary atherosclerosis and constitutes a therapeutic target / V.M. Subbotin // *Drug Discov Today*. – 2016. – T. 21. – Vol. 10. – P. 1578-95.
184. Sunamura, M. Flow patterns and preferred sites of intimal thickening in diameter-mismatched vein graft interpositions / M. Sunamura, H. Ishibashi, T. Karino // *Surgery*. – 2007. – T. 141. – Vol. 6. – P. 764-76.
185. T cells in atherosclerosis / K. Tse, H. Tse, J. Sidney, A. Sette, K. Ley // *Int Immunol*. – 2013. – T. 25. – Vol. 11. – P. 615-22.
186. Tabas, I. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis / I. Tabas, A.H. Lichtman // *Immunity*. – 2017. – T. 47. – Vol. 4. – P. 621-634.
187. Effect of a novel stent on reendothelialization, platelet adhesion and neointimal formation / H. Tang, Q. Wang, X. Wang [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2016. – Vol. 23. – P. 67-80.
188. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography / M. Taniwaki, M.D. Radu, S. Zaugg [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 650–660.

189. Tellides, G. Inflammatory and immune responses in the arterial media / G. Tellides, J.S. Pober // *Circ Res.* – 2015. – T. 116. – Vol. 2. – P. 312-22.
190. TGF- β signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling / B.C. Cooley, J. Nevado, J. Mellad, D. Yang, C. St Hilaire [et al.] // *Science translational medicine.* – 2014. – T. 6. – Vol. 227. – P. 34.
191. TGF- β signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling / B.C. Cooley, J. Nevado, J. Mellad, D. Yang, C. St Hilaire // *Science translational medicine.* – 2014. – T. 6. – Vol. 227. – P. 227ra34.
192. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting / F. Otsuka, A.V. Finn, S.K. Yazdani, M. Nakano, F.D. Kolodgie [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 439–453.
193. Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies / S. Torii, H. Jinnouchi, A. Sakamoto [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 37–51.
194. Trevor, S. The Evolution of Coronary Stents: A Brief Review / S. Trevor, H. Benjamin, R. Danieleetal // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2014. – Vol. 30. – P. 35–45.
195. Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro / P.F. Davies, A. Remuzzi, E.J. Gordon, C.F. Dewey, Jr, M.A. Gimbrone, Jr // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1986. – Vol. 83. – P. 2114–2117.
196. van Hinsbergh, V.W. Endothelium – role in regulation of coagulation and inflammation // *Semin Immunopathol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 93–106.
197. Vascular endothelium responds to fluid shear stress gradients / N. DePaola, M.A. Gimbrone, Jr, P.F. Davies, C.F. Dewey, Jr // *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology / American Heart Association.* – 1992. – Vol. 12. – P. 1254–1257.
198. Vascular endothelium. An integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis / M.A. Gimbrone, Jr, M.I. Cybulsky, N. Kume, T. Collins, N. Resnick. // *Ann N Y Acad Sci.* – 1995. – Vol. 748. – P. 122–131.

199. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing / A.V. Finn, G. Nakazawa, M. Joner, F.D. Kolodgie, E.K. Mont [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2007. – T. 27. – Vol. 7. – P. 1500–1510.
200. Low-intensity pulsed ultrasound therapy suppresses coronary adventitial inflammatory changes and hyperconstricting responses after coronary stent implantation in pigs in vivo / T. Watanabe, Y. Matsumoto, K. Nishimiya [et al.] // *PloS one*. – 2021. – T. 16. – Vol. 9. – P. e0257175.
201. Weinbaum, S. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer / S. Weinbaum, J.M. Tarbell, E.R. Damiano // *Annu Rev Biomed Eng*. – 2007. – Vol. 9. – P. 121-167.
202. Wilentz, J.R. Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury / J.R. Wilentz, T.A. Sanborn, D.P. Faxon [et al.] // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75. – P. 636-642.
203. Woollard, K.J. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions / K.J. Woollard, F. Geissmann F. // *Nat Rev Cardiol*. – 2010. – T. 7. – Vol. 2. – P. 77-86.
204. World Health Organization Media Centre: Cardiovascular Disease. [(accessed on 21 July 2021)]; Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
205. Wu, M.D. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis / M.D. Wu, T.M. Atkinson, J.R. Lindner // *Blood*. – 2017. – T. 129. – Vol. 11. –P. 1415–1419.
206. Yang, W.J. is required for embryonic angiogenesis during mouse development / W.J. Yang, D.D. Yang, S. Na [et al]. *J Biol Chem*. – 2005. – T. 280. – Vol. 10. –P. 9330–5.
207. Yurdagul Jr, A. Crosstalk between macrophages and vascular smooth muscle cells in atherosclerotic plaque stability // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2022. – T. 42. – Vol. 4. – P. 372-380.