

На правах рукописи

Стельмашенко Ангелина Игоревна

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ
МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

1.5.22. Клеточная биология

Автореферат

диссертации на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

Томск – 2023

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Суходоло Ирина Владимировна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент Чумакова Светлана Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Кутихин
Антон Геннадьевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Афанасьев
Сергей Александрович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится: ___ 2023 г. на заседании диссертационного совета 21.2.068.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета _____

Мустафина Лилия Рамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в России — почти половина (47%) всех случаев летальных исходов, по данным Росстата. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает главенствующее положение среди причин смерти от ССЗ (27%) [Ежов М.В. и др., 2020].

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) является клинико-морфологическим вариантом ИБС, возникающим вследствие хронической ишемии обширных участков миокарда и характеризуется эксцентрической гипертрофией, прогрессирующим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), истончением его стенок с формированием аневризмы, нарушением гемодинамических показателей сердца, а также изменением морфологии миокарда [Felker G.M. et al., 2020, Осовская Н.Ю., 2011; Чувилева В.А. и др., 2020]. ИКМП встречается до 8 % пациентов с ИБС, чаще в возрасте 45 – 55 лет, преимущественно у мужчин трудоспособного возраста (90%) [Зюзенков М.В., 2013]. Основным клиническим проявлением ИКМП является манифестирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Оптимальным методом терапии ИКМП, является хирургическое вмешательство [Розенберг В.Д., 2003; Doulamis I. et al., 2019; Drozd M. et al., 2020]. Лечение ИКМП заключается в оперативной реконструкции объема и формы с одновременным проведением аортокоронарного шунтирования (АКШ) для восстановления кровотока и пластикой митрального клапана по показаниям [Menicanti L., 2002]. Семилетняя выживаемость после операции составляет 83% [Пряхин и др., 2020]. Однако, как в раннем (<1 месяца), так и в отдаленном (> 1 года) послеоперационном периоде у пациентов с ИКМП возможно возвращение гемодинамических и морфологических показателей сердца к дооперационным значениям, что представляет особую проблему в области кардиохирургии. Ранняя послеоперационная летальность пациентов с ИКМП, по литературным данным, составляет от 2 до 19% [Bolognese L. et al., 2020, Розенберг В.Д., 2003]. Причиной высокой смертности является послеоперационное ремоделирование сердца, ассоциированное с неблагоприятным исходом хирургического вмешательства, на которое приходится до 35% случаев [Дземешкевич С. Л. и др., 2009]. Ремоделирование – сложный процесс, охватывающий все структурные компоненты сердца, включая и сосуды. Негативный компонент ремоделирования связан, в первую очередь, со снижением сократительной функции сердца и изменением механических свойств миокарда [Розенберг В.Д., 2003].

Развитие осложнений в виде неблагоприятного ремоделирования сердца у пациентов с ИКМП является одной из актуальных и сложнейших проблем как в фундаментальном, так и практическом аспекте. До сих пор актуальна задача определения маркеров ремоделирования сердца на дооперационном этапе для подбора оптимальной концепции лечения пациентов с ИКМП.

Степень разработанности темы исследования. Ввиду отсутствия единых подходов к диагностике и лечению ИКМП вопрос эффективности подбора терапии пациентов с ИКМП является одним из самых сложных в кардиологии и кардиохирургии. На протяжении последних 15 лет активно ведется поиск прогностических маркеров повторного ремоделирования сердца, ассоциированного с неблагоприятным исходом хирургического лечения пациентов для реализации концепции персонализированной медицины [Кзаков В.А., 2006; Гутор С.С., 2015; Шипулин В. М. и др., 2021]. В 75% случаев ИКМП сопровождается воспалением миокарда, а это - один из главных неблагоприятных прогностических факторов, увеличивающий риск ранней послеоперационной летальности и повторного ремоделирования ЛЖ [Гутор С.С., 2015].

Неизученным остается состояние и роль внеклеточного матрикса (ВКМ) сердца. В условиях отсутствия патологии между синтезом и распадом белков ВКМ существует равновесие, изменение которого, предположительно, может быть обусловлено паракринным действием провоспалительных цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками миокарда, включая макрофаги, в значительной степени дифференцирующиеся из моноцитов крови, что в итоге может привести к развитию фиброза и ремоделированию ЛЖ [Murakami T. et al., 2015]. Исходя из этого, выявление маркеров морфологической реструктуризации ВКМ может стать новым методом прогноза неблагоприятных послеоперационных исходов и универсальным инструментом в руках хирургов для принятия решения об отказе от «паллиативной» операции в пользу пересадки сердца.

Цель исследования:

На основании оценки цитокин-продуцирующей активности миокарда, клеточного состава и структуры его внеклеточного матрикса при различных исходах оперативного лечения ишемической кардиомиопатии предложить молекулярные, клеточные и тканевые маркеры для прогнозирования неблагоприятных исходов хирургического лечения ишемической кардиомиопатии и особенностей ее патогенеза.

Задачи исследования:

1. На материале интраоперационных биопсий миокарда провести сравнительную морфологическую оценку миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией и у пациентов с ишемической болезнью сердца с сохраненными гемодинамическими параметрами и перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе (без кардиомиопатии).

2. Идентифицировать иммунокомпетентные клетки, инфильтрирующие миокард, описать структуру внеклеточного матрикса у пациентов с

ишемической кардиомиопатией и пациентов с ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии.

3. Провести анализ иммунофенотипа моноцитов крови и соотнести их с долей M1 и M2 макрофагов в миокарде у пациентов с ишемической кардиомиопатией и у пациентов с ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии.

4. Провести анализ цитокин-продуцирующей активности миокарда *in vitro* у пациентов с ишемической кардиомиопатией и у пациентов с ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии.

5. Выявить молекулярные, клеточные и тканевые маркеры для оценки исходов хирургического лечения у пациентов с ишемической кардиомиопатией на дооперационном этапе.

Научная новизна. Впервые проведена сравнительная оценка состояния миокарда контрольной группы пациентов с ИБС и пациентов с выраженными клиническими признаками ИКМП. Состояние миокарда пациентов обеих групп продемонстрировало однонаправленные, но в разной степени выраженные морфологические изменения кардиомиоцитов (КМЦ) и стромы миокарда, количества капилляров в миокарде и величины их просвета.

Впервые у пациентов с ИКМП проведена комплексная оценка маркеров ВКМ (коллагенов I и III типов, матриксной металлопротеиназы 2 типа (ММП-2) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ТИМП-1)). Установлено, что во ВКМ миокарда пациентов с ИБС без кардиомиопатии преобладает коллаген I типа, тогда как при клинических проявлениях кардиомиопатии – коллаген III типа. Установлена положительная взаимосвязь между экспрессией ММП-2 и количеством иммунокомпетентных клеток CD68⁺ и CD3⁺ в миокарде пациентов с ИКМП.

Впервые сопоставлены данные проточной цитофлуориметрии моноцитов крови и результаты иммунофлуоресцентного анализа биоптатов миокарда у пациентов с ИКМП и пациентов с ИБС без кардиомиопатии.

Впервые *in vitro* проведена оценка цитокин-продуцирующей активности миокарда пациентов с ИКМП и с ИБС без кардиомиопатии, установившая группу цитокинов с высокой интрамиокардиальной концентрацией (IL-6, IL-8, GRO (онкоген, связанный с ростом опухоли), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин 1)). Показано 3-кратное повышение концентрации Fractalkine 3 ligand (Flt-3L) в миокарде пациентов с ИБС по сравнению с пациентами с ИКМП.

Получены данные о состоянии ВКМ, о его взаимосвязи с тканевыми макрофагами сердца. Оценка цитокинового профиля миокарда дала возможность рассмотреть новые предикторы неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ИКМП - провоспалительные цитокины (IL-8, GRO, G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов) и RANTES (фактор, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками при активации)).

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые данные о состоянии ВКМ, его взаимосвязи с резидентными и циркулирующими иммунными клетками у пациентов с ИКМП. Оценка цитокинового профиля миокарда дала возможность рассмотреть потенциально новые предикторы неблагоприятных исходов хирургического лечения пациентов с ИКМП и возможные терапевтические мишени для лечения данной категории больных.

Полученные результаты дополняют существующие представления о патогенезе ремоделирования ЛЖ при ИКМП. Преобладание CD163⁺ макрофагов в миокарде пациентов с ИКМП, представляющих пул M2-макрофагов, подтверждает существующую гипотезу о M2-индуцированном течении ИКМП. Обратная связь между числом субпопуляции классических CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов крови и тканевыми CD68⁺CD206⁺ макрофагами сердца дает возможность рассмотреть популяцию моноцитов крови в качестве значимых критериев прогнозирования течения ИКМП.

Преобладание тканевых M2-макрофагов в миокарде, возрастание доли коллагена III типа над коллагеном I типа во ВКМ и повышение интрамиокардиальной концентрации провоспалительных цитокинов, в частности, IL-5, IL-6, IL-8 и MCP-1 у больных ИКМП могут стать объектом для подбора оптимальных методов ее терапии и прогнозирования течения ИКМП на дооперационном этапе. Предикторами неблагоприятных исходов и мишенями для консервативной терапии могут быть провоспалительные цитокины (IL-8, GRO, G-CSF и RANTES).

Методология и методы исследования. Материалом для исследования был миокард 33 пациентов (27 с ИКМП, 6 с диагнозом ИБС без кардиомиопатии), периферическая венозная кровь в объеме 5 мл от 9 пациентов (5 с ИКМП, 4 с ИБС) и среда DMEM/F12 с гентамицином, в которой в течение 24 часов инкубировался миокард 15 пациентов (9 с ИКМП, 6 с ИБС). Взятие биопсий производилось из боковой, задней, передней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, аневризмы ЛЖ, периинфарктной зоны (ПЗ) ЛЖ, из ушка правого предсердия (УПП), объем взятого образца из каждой зоны не превышал 10 мм³. Сравнительная морфологическая оценка миокарда проводилась на материале интраоперационных биопсий при помощи гистологических и морфометрических методов исследования. Оценка иммунокомпетентных клеток миокарда и описание структуры ВКМ проводились на материале биопсий методом иммуногистохимического (ИГХ) анализа по экспрессии CD3⁺, CD8⁺, CD68⁺, CD163⁺, CD90⁺, альфа-гладкомышечного актина, коллагенов I и III типов, ММП-2 типа, ТИМП-1. Оценка популяции тканевых макрофагов проводилась на материале биопсий методом иммунофлуоресцентного (ИФ) анализа по экспрессии CD80-, CD206-молекул на мембране клеток. Оценка субпопуляционного состава моноцитов проводилась в крови методом проточной цитофлуориметрии по экспрессии CD14-, CD16- молекул на мембране клеток. Анализ цитокинового профиля миокарда производился в среде DMEM/F12 с гентамицином методом

мультиплексного иммуноферментного анализа. Исследования осуществлялись на базе кафедры морфологии и общей патологии (и.о. зав. кафедрой – д-р биол. наук, доцент И.В. Мильто) и Центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель – д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, на базе лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины (заведующий – д-р биол. наук Ю.Г. Кжышковска) ФГАОУ ВО «Национального исследовательского Томского государственного университета» и в Центре иммунологии и клеточных биотехнологий «Балтийского федерального университета им. И. Канта».

Положения, выносимые на защиту:

1. Формирование ишемической кардиомиопатии (ИКМП) характеризуется сопоставимым с ишемической болезнью сердца (ИБС), развивающейся на фоне сохраненных гемодинамических его параметров и инфаркта миокарда в анамнезе (без кардиомиопатии), удельной площадью паренхимы и стромы миокарда, интерстициального отека, выраженностью воспалительного инфильтрата и фиброза. При этом в миокарде пациентов с ИКМП реализуется неэффективный ангиогенез, заключающийся в образовании меньшего числа капилляров с малым диаметром и недостаточной экспрессией α SMA в сосудистой стенке более крупных сосудов при меньшей выраженности перинуклеарного отека кардиомиоцитов.
2. Особенностью патогенеза ИКМП в отличие от ИБС без кардиомиопатии является накопление в миокарде $CD68^+$ и $CD163^+$ M2-макрофагов и $CD90^+$ фибробластов с нарушением механических свойств внеклеточного матрикса вследствие уменьшения соотношения коллагенов I и III типов с преобладанием коллагена III типа. Количество тканевых M2-макрофагов $CD68^+CD206^+$ обратно пропорционально численности классических $CD14^{++}CD16^-$ моноцитов крови без существенных отличий в субпопуляционном составе моноцитов крови и макрофагов миокарда у пациентов, страдающих и не страдающих ИКМП.
3. Миокард ушка правого предсердия обладает большей цитокин-продуцирующей активностью (по Flt-3L, FGF-2 (основному фактору роста фибробластов), PDGF-AB/BB (тромбоцитарному фактору роста), IL-4, IL-15, RANTES), чем миокард периинфарктной зоны левого желудочка при ИБС, как осложненной, так и неосложненной ИКМП. Развитие ИКМП, относительно ИБС без кардиомиопатии, характеризуется увеличением интрамиокардиальной продукции GM-CSF и IFN γ и снижением образования Flt-3L и IL-15 в сердце.
4. Прогрессирующее послеоперационное ремоделирование сердца при ИКМП обусловлено наличием воспаления в миокарде, связанного с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов IL-8, GRO, G-CSF, RANTES и пониженной продукцией IP-10 и TNF α , что ассоциировано с формированием большего количества капилляров без развития других сосудов

микроциркуляторного русла, но меньшей долей стромы и недостаточностью (относительно обратного ремоделирования) фиброобразования в сердце на момент проведения операции. При этом содержание M2-макрофагов, фибробластов, T-лимфоцитов, типов коллагенов в миокарде и процессы деградации его внеклеточного матрикса не влияют на тип послеоперационного ремоделирования сердца.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность научного исследования подтверждена данными, полученными с использованием современных морфологических методов (иммуногистохимический анализ, иммунофлуоресцентный анализ, метод проточной цитофлуориметрии) и статистического анализа с использованием программ Microsoft Office Excel, Statistica 10.0.

Основные положения и результаты работы представлены на XVII Ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2017), XIV Конгрессе Международной ассоциации морфологов (МАМ) (Астрахань, 2018), III научно-практической конференции «Морфологические чтения памяти профессора В.Г. Ковешникова» (Луганск, 2019), V научной школе-конференции «Морфологические чтения, посвященные памяти профессора В. Г. Ковешникова» (Луганск, 2021).

Работа осуществлена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№20-315-90051).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 144 источника, из них 50 отечественных и 94 зарубежных авторов.

Публикации. По результатам работы опубликовано 18 работ, в том числе: 5 статей в изданиях, включенных в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, из которых 3 работы, входят в базы цитирования Scopus и WoS, включая 1 статью в зарубежном журнале уровня Q2; 10 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и осуществлении всех этапов экспериментальной работы: лично проводил исследования, выполнял сбор, анализ и статистическую обработку данных, описание и обсуждение полученных результатов. Автором подготовлены доклады, тезисы, рукописи статей, а также выпускная научно-квалификационная работа и научный доклад, представленный к защите.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, определены цель, основные задачи исследования, научная новизна, практическое и теоретическое значение работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы по теме диссертации, а именно, описан патогенез постинфарктного ремоделирования ЛЖ, роль воспаления и состояния ВКМ в развитии прогрессирующего ремоделирования. Описана гетерогенность субпопуляции моноцитов крови и тканевых макрофагов, их дифференциация в условиях патологии сердечно-сосудистой системы. Охарактеризована важная роль цитокинового профиля миокарда в патогенезе иммунных и воспалительных реакций при ИКМП и ИБС без кардиомиопатии.

Во второй главе диссертации описаны объект, материал и методы исследования. В ходе выполненной работы было обследовано 27 пациентов (26 мужчин и 1 женщина), страдающих ИКМП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III степени тяжести по NYHA, находящихся на лечении в условиях стационара, которым проведено аортокоронарное шунтирование и реконструктивная пластика левого желудочка по Дору. Средний возраст пациентов составил $59 \pm 7,4$ лет.

По результатам оперативного вмешательства у 18 пациентов с ИКМП определяли тип ремоделирования миокарда в соответствии с критерием ДКСИ, предложенным А.А. Лежневым в 2010 году [Лежнёв А.А., 2010]. Группу с обратным ремоделированием (ОР) ЛЖ (благоприятный послеоперационный исход хирургического лечения) составили 13 пациентов, в группу с прогрессирующим ремоделированием (ПР) (неблагоприятный послеоперационный исход) вошло 5 пациентов. Обязательным критерием включения больных ИКМП в исследование было снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40% и конечно-систолического индекса (КСИ) ЛЖ более 60 мл/м², а также длительность ИБС более 1 года, наличие участков акинеза и дискинеза ЛЖ и стеноз более 75% ствола левой коронарной артерии или проксимальный стеноз передней нисходящей артерии, или стенозы, превышающие 75%, не менее чем в двух коронарных артериях [Felker G. M. et.al., 2002].

Контрольную группу составили 6 больных мужского пола с ИБС без кардиомиопатии и ХСН II-III степени тяжести по NYHA. Средний возраст пациентов составил $56,0 \pm 7,8$ лет. Пациентам данной группы проводились аналогичные группе ИКМП типы операций. Однако ФВ ЛЖ составила более 40% и КСИ ЛЖ менее 60 мл/м². Исследования проведены с разрешения локального этического комитета (протокол №7981 от 16.12.2019 г.). У всех испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические показатели миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца, неосложненной кардиомиопатией и пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Статистический анализ морфометрических показателей миокарда показал различия между группами с разными типами ремоделирования сердца (таблица 1). При ПР ЛЖ УП капилляров и количество клеток воспалительного инфильтрата в миокарде достоверно выше по сравнению с группой с ОР ЛЖ.

Таблица 1 - Сравнение морфометрических показателей пациентов с разными типами ремоделирования ЛЖ пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Маркер	Обратное ремоделирование (ОР) ЛЖ, N=13	Прогрессирующее ремоделирование (ПР) ЛЖ, N=5	Сравнение групп ОР ЛЖ и ПР ЛЖ (U – критерий Манна-Уитни)
	Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	p
УП паренхимы	325,0 (226,7; 372,6)	358,7 (346,2; 426,8)	0,081
УП стромы	335,3 (283,0; 384,7)	285,0 (209,8; 324,8)	0,003*
УП ядер кардиомиоцитов	15,7 (12,6; 22,0)	17,8 (16,0; 24,3)	0,155
УП ядер стромы	27,3 (26,6; 31,7)	23,3 (20,6; 28,2)	0,113
УП перинуклеарного отека	2,7 (1,2; 5,4)	4,6 (1,0; 5,0)	0,174
УП интерстициального отека	37,8 (35,7; 49,8)	39,6 (32,0; 40,6)	0,267
УП сосудов	16,4 (15,1;21,5)	23,4 (13,8; 29,4)	0,373
УП капилляров	1,2 (0,5; 2,8)	2,0 (1,0; 4,0)	0,002*
Воспалительный ИФ, шт/мм ²	4,1 (2,7; 5,4)	9,3 (5,0; 11,2)	0,038*
ДКМЦ, мм	0,097 (0,081; 0,102)	0,092 (0,084; 0,117)	0,587
Фиброз, %	41,7 (21,5; 49,3)	26,6 (17,3; 30,9)	0,013*

Прим.: УП – удельная площадь; ИФ – инфильтрат

** при уровне значимости $p < 0,05$*

При сравнении морфометрических показателей миокарда пациентов с ИКМП (N=27) и пациентов с ИБС без кардиомиопатии (N=6) статистически значимые различия были выявлены для УП перинуклеарного отека ($p=0,048$),

УП капилляров ($p=0,035$), УП гиперемированных сосудов ($p=0,034$) и диаметра капилляров ($p=0,009$), количество наблюдений которых оказалось достоверно выше в группе пациентов с ИБС без кардиомиопатии (таблица 2). Часто встречающиеся морфологические признаки в виде перинуклеарного отека и увеличения диаметра капилляров у пациентов с ИБС без кардиомиопатии характерны для участков гипокинеза (нарушения локальной степени сократимости КМЦ миокарда [Гутор С.С., 2015]. Многочисленные исследования доказали наличие связи между перфузией миокарда и его сократительной функцией [Cantu J. M. et al., 2012, Гутор С.С., 2015]. Снижение сократительной функции КМЦ (участки гипокинеза) выступает как фактор адаптации на снижение перфузии с целью сохранения жизнеспособности [Гутор С.С., 2015, Стельмашенко А.И. и др., 2017].

Таблица 2 - Сравнение морфометрических показателей пациентов основной группы (ИКМП) и контрольной группы (ИБС без ИКМП).

Маркер	Группа 2 (ИБС без кардиомиопатии, n=6)	Группа 1 (ИКМП, n=27)	Сравнение основной и контрольной групп (U – критерий Манна-Уитни)
	Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	p
УП паренхимы	362,5 (230,9; 379,6)	349,5 (251,3; 372,6)	0,958
УП стромы	290,8 (239,4; 307,1)	300,0 (274,9; 340,0)	0,377
УП ядер кардиомиоцитов	16,9 (15,2; 23,0)	15,0 (12,0; 22,0)	0,138
УП ядер стромы	26,7 (23,3; 58,0)	26,8 (22,4; 31,7)	0,755
УП перинуклеарного отека	51,6 (25,1; 61,2)	5,4 (1,4; 38,3)	0,048*
УП интерстициального отека	46,0 (31,7; 122,0)	39,6 (34,8; 49,8)	0,324
УП сосудов	5,7 (5,6;6,7)	6,6 (4,6;8,9)	0,815
Диаметр сосудов, мм	0,054 (0,053;0,067)	0,055 (0,047;0,064)	0,678
УП капилляров	1,4 (1,3; 2,0)	0,3 (0,0; 0,8)	0,035*
Диаметр капилляров, мм	0,009 (0,005;0,015)	0,002 (0,000; 0,003)	0,009*
Воспалительный ИФ, шт/мм ²	7,7 (5,0; 12,3)	6,0 (3,5; 10,5)	0,242

ДКМЦ, мм	1,8 (1,7; 2,1)	1,9 (1,7; 2,2)	0,436
УП периваскулярного фиброза	4,0 (2,3;5,0)	4,1 (2,3; 5,9)	0,835
УП гиперемии сосудов	1,0 (0,5;1,0)	0,1 (0,0; 0,5)	0,034*
Фиброз, %	43,7 (35,5; 50,1)	36,2 (25,8; 43,9)	0,253

Прим.: УП – удельная площадь; ИФ – инфилтрат; ДКМЦ – диаметр кардиомиоцитов

* при уровне значимости $p < 0,05$

При сравнении ИГХ показателей миокарда пациентов с разными типами ремоделирования статистически значимых отличий обнаружено не было, тогда как для пациентов с ИБС с ИКМП и без нее различия были выявлены для 5 маркеров из 10 исследуемых (таблица 3). Ранее показанное нами преобладание CD163⁺ клеток в миокарде пациентов с ОР ЛЖ по сравнению с пациентами с ПР ЛЖ, а также корреляция количества этих клеток и ФВ ЛЖ через >6 месяцев после операции доказывает их значимую роль в патогенезе ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП [Стельмашенко А.И. и др., 2019]. Увеличение количества M2-макрофагов (CD68⁺, CD163⁺) в миокарде пациентов с ИКМП по сравнению с пациентами с ИБС, позволяют предположить профибротическую роль макрофагов в сердце при ИКМП [Rojas J., et al., 2015, Стельмашенко А.И. и др., 2019].

Преобладание CD90⁺ в миокарде пациентов с ИКМП наряду с превалированием M2-поляризованных макрофагов может быть свидетельством перестройки ВКМ сердца, приводящей к разрастанию фиброзной ткани [Гриценко О.В. и др., 2020]. Неадекватное кровоснабжение миокарда на фоне прогрессирующего фиброза сопровождается ПР ЛЖ [Кожевников М.Л., 2009]. Высокая экспрессия α SMA гладкомышечными клетками сосудов при ИБС без кардиомиопатии отражает состояние микроциркуляторного русла и согласуется с высокой УП капилляров при ИБС без кардиомиопатии и имеет компенсаторное значение [Shinde A.V. et al., 2017].

В норме 85% коллагеновых волокон ВКМ миокарда приходится на коллаген I типа, 11% - на коллаген III типа [Miner E.C. et al., 2006]. Если в результате патологических процессов соотношение коллагенов меняется в сторону коллагена III типа, то это сопровождается увеличением растяжимости ВКМ и приводит к повышенному риску дилатации камер сердца [Pauschinger M. et al., 2004]. Однако, не менее важен процесс регуляции синтеза и деградации ВКМ, осуществляемый ММП и ТИМП. По ряду данных, высокая концентрация ММП-2 в крови является маркером ПР ЛЖ и независимым фактором ранней смертности пациентов с ХСН [George J. et al., 2005, Базылев В. В. и др., 2020]. Показанная нами

взаимосвязь ММП-2 с маркерами иммунокомпетентных клеток CD68⁺ и CD3⁺ согласуется с выше приведенными данными в силу того, что воспаление является одним из главных факторов ПР ЛЖ (таблица 4).

Таблица 3 - Иммуногистохимические маркеры в миокарде у пациентов с ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии и с ишемической кардиомиопатией.

Маркер	Группа 1 (ИБС без кардиомиопатии, N=6)	Группа 2 (ИКМП, N=18)	Сравнение группы 1 и 2 (U – критерий Манна-Уитни)
	Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	p
CD68 ⁺ , клеток на мм ²	4,5 (1,5; 7,6)	26 (18; 44)	0,025*
CD163 ⁺ , клеток на мм ²	4,2 (3,3; 4,8)	10,5 (6; 26)	0,025*
CD90 ⁺ , клеток на мм ²	6,4 (3,3; 38,6)	62,2 (11,6; 109,6)	0,030*
CD3 ⁺ , клеток на мм ²	0,6 (0,0; 2,4)	1,8 (0,8; 3,0)	0,077
Коллаген-I, % от площади ткани	15,4 (12,7; 19,5)	10,8 (4,1; 20,1)	0,250
Коллаген-III, % от площади ткани	6,4 (5,6; 8,8)	14,0 (7,9; 36,0)	0,119
Коллаген- I : Коллаген-III	2,5 (1,5;4,3)	0,55 (0,16; 1,38)	0,015*
αSMA, % от площади ткани	8,1 (7,6; 11,3)	1,3 (0,6; 2,8)	0,007*
ММП-2, % от площади ткани	22 (12,9; 26,2)	15,9 (11,5; 25,1)	0,453
ТИМП-1, % от площади ткани	6,2 (4,0; 9,7)	3,8 (2,5; 11,3)	0,310

* при уровне значимости $p < 0,05$

Таблица 4 - Корреляционный анализ между иммуногистохимическими маркерами в миокарде у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Клеточные маркеры, клеток на мм ²		ММП-2, % от площади ткани
CD68 ⁺	r	0,680
CD3 ⁺	r	0,513

* при уровне значимости $p < 0,05$

Соотношение субпопуляционного состава циркулирующих моноцитов крови с долей M1 и M2 макрофагов в миокарде при ИБС вне зависимости от наличия кардиомиопатии.

Корреляционный анализ ИФ исследования и результатов проточной цитофлуориметрии показал обратную связь между количеством CD68⁺CD206⁺ тканевых макрофагов и популяцией классических CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов крови у пациентов обеих групп (таблица 5). По нашим данным, увеличение количества M2-макрофагов в миокарде сопровождается уменьшением популяции классических моноцитов в крови пациентов обеих групп. Однако, в похожих работах в крови пациентов с ИКМП был отмечен дефицит CD14⁺CD16⁺⁺ неклассических клеток на фоне нормальных значений количества остальных популяций [Винс М. В. и др., 2018, Chumakova S. et al., 2021]. Данный раздел исследования требует дальнейшего изучения.

Таблица 5 - Корреляционный анализ между субпопуляцией моноцитов в крови с популяцией макрофагов в миокарде у пациентов обеих групп исследования

		Популяция макрофагов, шт/1 мм ²			
		Миокард (n=9)			
			CD68 ⁺ CD80 ⁺	CD68 ⁺ CD206 ⁺	CD68 ⁻ CD206 ⁺
Субпопуляции моноцитов, %	Классические CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	r	-0,009	-0,727*	-0,707*
	Промежуточные CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	r	-0,664	0,099	-0,137
	Неклассические CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺	r	-0,253	0,149	0,023
	Переходные CD14 ⁺ CD16 ⁻	r	0,297	0,199	0,365

*Примечание: n – число пациентов; * - сравнение популяции тканевых макрофагов и субпопуляции моноцитов крови между пациентами с ИКМП и пациентами с ИБС при p<0,05*

Цитокиновый профиль миокарда.

При сравнении цитокинового профиля миокарда пациентов с ИКМП и ИБС (таблица 6) статистически значимые различия были выявлены для Flt-3L, GM-CSF, интерферона гамма (IFN-γ) и IL-15. Высокая концентрация Flt-3L в миокарде при ИБС без ИКМП может указывать на риск острого поражения большого объема миокарда вследствие микроциркуляторной обструкции сосудов и реперфузионного повреждения миокарда. Действительно, Спрей и соавт. (2021) показали, что спустя 90 минут после проведения реперфузии происходит связывание рецептора CX3CR1 с Flt-3L на эндотелии сосудов микроциркуляторного русла и эмиграция T-лимфоцитов из кровотока в миокард, где иммунные клетки запускают воспаление и апоптоз КМЦ при помощи провоспалительных цитокинов [Spray L. et al., 2021]. IL-15, концентрация которого достоверно выше в миокарде пациентов с ИБС,

оказывает защитное действие, уменьшая гибель КМЦ, напрямую ингибируя инфильтрацию воспалительными макрофагами и способствуя поляризации противовоспалительных макрофагов M2, что, в свою очередь, ослабляет апоптоз КМЦ и местный воспалительный процесс [Guo L. et al., 2020].

Таблица 6 - Концентрации цитокинов, хемокинов и факторов роста при 24-часовом культивировании образцов миокарда УПП и ПЗ ЛЖ у пациентов с ИКМП и ИБС, Ме (Q₂₅; Q₇₅).

Цитокины и факторы роста	Концентрация, пг/г миокарда в 1 мл среды			
	Пациенты с ИКМП на фоне ИБС n=9 n ₁ =27	Пациенты с ИБС (контроль) n=6 n ₁ =14	ПЗ ЛЖ n=15 n ₁ =41	УПП (контроль) n=13 n ₁ =35
FGF-2	3512,3 (589,4 – 10010,6)	6861, 2 (3591,3 – 10060,8)	2669,1 (189,4 - 3674,6)	10123,3** (6346,1 – 13952,3) p=0,001
Flt-3L	273,9 (67,5 – 733,9)	812,8* (271,3 – 1296,0) p=0,042	178,3 (82,8 – 312,2)	957,5** 643,8 – 1192,0) p=0,003
GM-CSF	80,0* (29,0 – 121,4) p=0,026	0,0 (0,0 – 64,4)	47,4 (0,0 – 116,2)	67,9 (11,2 – 89,4)
IFN- γ	77,6* (25,3 – 130,9) p=0,012	0,0 (0,0 – 45,6)	25,3 (0,0 – 90,1)	71,0 (17,6 – 84,1)
PDGF-AB/BB	111,6 (18,5 – 245,9)	81Ю4 (60,7 – 184,8)	60,2 (0,0 – 108,8)	199,8** (83,3 – 264,2) p=0,012
IL-15	0,0* (0,0 – 17,8)	50,9 (0,0 - 67,4) p<0,05	0,0 (0,0-0,0)	50,9** (9,7 – 76,4) p=0,007
IL-4	9,1 (0,0 – 278,5)	0,0 (0,0 – 192,2)	0,0 (0,0 – 5,2)	140,2** (0,0 – 472,4) p=0,027
RANTES	1828,6 (263,8 – 3523,1)	1668,9 (443,9 – 3258,7)	501,4 (231,8 – 2120,0)	3258,7** (1565,6– 5549,0) p=0,037

* - сравнение между пациентами с ИКМП и пациентами с ИБС ($p < 0,05$)

** - сравнение между УПП и ПЗ ЛЖ у пациентов обеих групп (ИКМП и ИБС) ($p < 0,05$); n – число пациентов; n₁ – число определений концентраций

У пациентов с ПР ЛЖ отмечена высокая концентрация провоспалительных факторов GRO и IL-8, в 248 и 77 раз, соответственно. Секреция G-CSF и RANTES значительно выросла (до 765 и 1188 пг/г, соответственно, $p < 0,05$) у пациентов в группе ПР в отличие от нулевых значений при ОР ЛЖ. У пациентов с ОР ЛЖ достоверно выше оказалась концентрация факторов IP-10 и TNF α (в 70 и 20 раз, соответственно, $p < 0,05$) (таблица 6). TNF α индуцирует экспрессию IP-10 фибробластами и эндотелиальными клетками, его рассматривают как потенциальный эндогенный ингибитор ангиогенеза, обладающий ангиостатическим влиянием [Соболев В.В. и др., 2017, Кропачева Е.С., 2020]. Данный факт согласуется с нашими морфометрическими данными, свидетельствующими о преобладании капилляров в миокарде пациентов с ПР ЛЖ. Тогда как, при ОР ЛЖ высокая концентрация в миокарде фактора IP-10 может оказывать ингибирующее влияние на процесс ангиогенеза.

Таблица 7 - Сравнение концентрации цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемической кардиомиопатией с разными типами ремоделирования ЛЖ, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Аналит	Концентрация, пг/г миокарда в 1 мл среды		Сравнение ОР ЛЖ и ПР ЛЖ (U – критерий Манна-Уитни)
	ОР ЛЖ, n=3; n ₁ = 1 с ИКМП, 2 с ИБС)	ПР ЛЖ, n=5; n ₁ =3 с ИКМП, 2 с ИБС)	
	Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	p
G-CSF	0,0 (0,0 ; 0,0)	765,2 (402,6 ; 1370,4)	0,017*
GRO	44,4 (0,0 ; 1100,5)	11035,2 (2080,4 ; 32472,1)	0,025*
IL-8	528, 8 (261,0 ; 821,5)	40628,1 (1799,7 ; 117576,4)	0,034*
IP-10	107624,9 (2798,5 ; 199928,8)	1549,9 (752,2 ; 2387,2)	0,005*
RANTES	0,0 (0,0 ; 409)	1188,0 (75,1 ; 2380,8)	0,025*
TNF α	494,9 (104,9 ; 1329,2)	25,3 (13,9 ; 41,2)	0,026*

Прим.: при уровне значимости $p < 0,05$ между пациентами с ОР ЛЖ и ПР ЛЖ. Данные по ОР и ПР ЛЖ включают значения обеих групп пациентов (ИБС и ИКМП); n – число пациентов; n₁ – принадлежность к группе пациентов

У пациентов с ИБС без ИКМП было показано, что концентрация VEGF, одного из основных сигнальных белков, вырабатываемых клетками для стимулирования ангиогенеза [Шевченко А.В. и др., 2020], значимо влияет на плотность капилляров в миокарде ($r = 0,657$). Связь концентрации VEGF с плотностью капилляров в миокарде ИБС полностью согласуется с полученными нами данными о преобладании капилляров (в 5 раз) и их

диаметра (в 10 раз) в миокарде пациентов с ИБС в сравнении с ИКМП (таблица 2).

В результате сравнения концентрации цитокинов в зависимости от зоны миокарда (УПП и ПЗ ЛЖ) у пациентов обеих групп (таблица 6) было показано статистически значимое снижение в ПЗ ЛЖ по сравнению с УПП концентрации 6 биологически активных молекул: FGF-2 (до 26%, $p=0,001$), Flt-3L (до 19%, $p=0,003$), тромбоцитарного фактора роста-AB/BB (PDGF-AB/BB) (до 30%, $p=0,012$), IL-15 (до 0, $p=0,007$), IL-4 (до 0, $p=0,027$) и RANTES (до 15%, $p=0,027$). По ранее полученным данным, можно утверждать, что морфофункциональное состояние УПП дает основание для суждения о состоянии миокарда в целом [Кожевников М.Л., 2009]. Резкое падение УП капилляров в ПЗ-ЛЖ в сравнении с УПП может отражать неблагоприятную тенденцию острой ишемии при ИБС с переходом в мало васкуляризованную соединительную ткань у пациентов с ИКМП [Kaski, J.-C. et al., 2018]. Тогда как снижение концентрации ангиогенных факторов FGF-2 и PDGF-AB/BB в ПЗ-ЛЖ, в сравнении с УПП, может быть молекулярным механизмом уменьшения васкуляризации миокарда [Narasimhalu K. et al., 2015, Shvangiradze T. A. et al., 2016].

В целом, патогенез ИБС без ИКМП и ИКМП схож (рисунки 1 и 2), в основе которого лежит ишемическое повреждение миокарда, вызванное нарушением коронарного кровообращения [Гутор С.С., 2015, Нестеров В.С. и др., 2018]. Морфологическая картина обеих групп пациентов схожа (таблица 3), однако, при ИБС имеются признаки острой ишемии вследствие микрососудистой дисфункции, о чем свидетельствует трехкратное повышение интрамиокардиальной концентрации Flt-3L (таблица 6) и компенсаторное увеличение компонентов микрососудистого русла: секреция VEGF клетками сердца, увеличение УП капилляров и их диаметра по сравнению с ИКМП, преобладание экспрессии α SMA, свидетельствующие о протекании защитно-приспособительных механизмов (таблица 2 и 3, соответственно).

При ИКМП в отличие от ИБС без кардиомиопатии, имеет место быть ишемическое повреждение КМЦ вследствие недостаточного объема сосудистой сети миокарда с образованием незрелых сосудов, а также накопление M2-макрофагов и фибробластов в миокарде с нарушением механических свойств ВКМ вследствие уменьшения соотношения коллагенов I и III типов (таблица 3), с преобладанием коллагена III типа, придающим свойство растяжимости ВКМ, являясь предрасполагающим фактором к дилатации сердца. Анализ цитокинового профиля миокарда пациентов с ИКМП подтверждает процессы перестройки ВКМ при ИКМП, демонстрируя высокую интрамиокардиальную концентрацию GM-CSF по сравнению с нулевыми значениями при ИБС без кардиомиопатии (таблица 6). GM-CSF является одним из ключевых активаторов дифференцировки сердечных фибробластов в миофибробласты и реструктуризации миокарда, особенно на фоне воспалительного процесса [Chen G. et al., 2018].

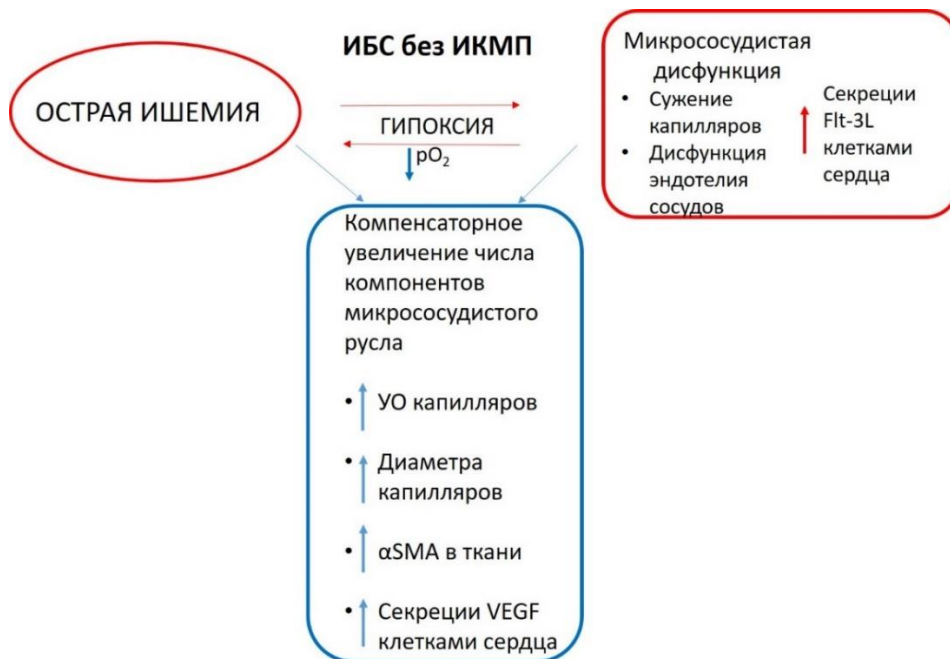


Рисунок 1 – Патогенез ишемической болезни сердца без кардиомиопатии.

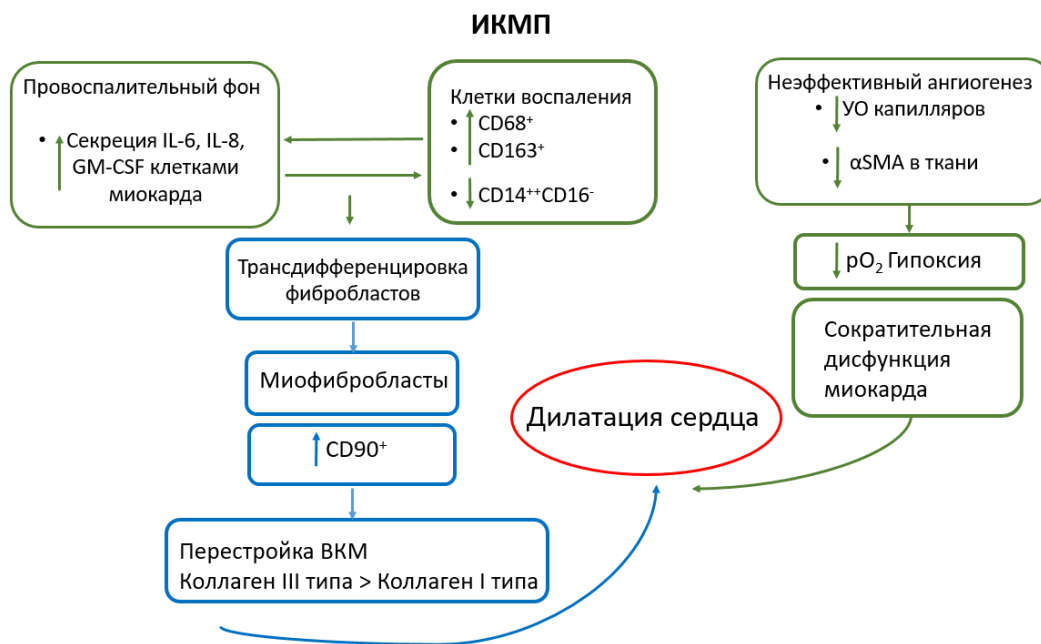


Рисунок 2 – Патогенез ишемической кардиомиопатии.

ПР ЛЖ при ИКМП обусловлено наличием воспаления и высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (IL-8, GRO, G-CSF, RANTES) в миокарде, которые поддерживают хроническое течение воспаления (таблица 7). Несмотря на преобладание капилляров в миокарде при ПР по сравнению с группой пациентов с ОР (таблица 1), по всей видимости, прогрессирующий тип ремоделирования ЛЖ характеризуется несостоятельным ангиогенезом

(формированием капилляров без развития других сосудов микроциркуляторного русла) и недостаточностью образования фиброзной ткани в миокарде на момент проведения хирургического вмешательства (рисунок 3). При этом содержание M2-макрофагов, фибробластов, Т-лимфоцитов, типов коллагенов в миокарде и процессы деградации ВКМ не влияют на тип послеоперационного ремоделирования сердца (таблица 1).

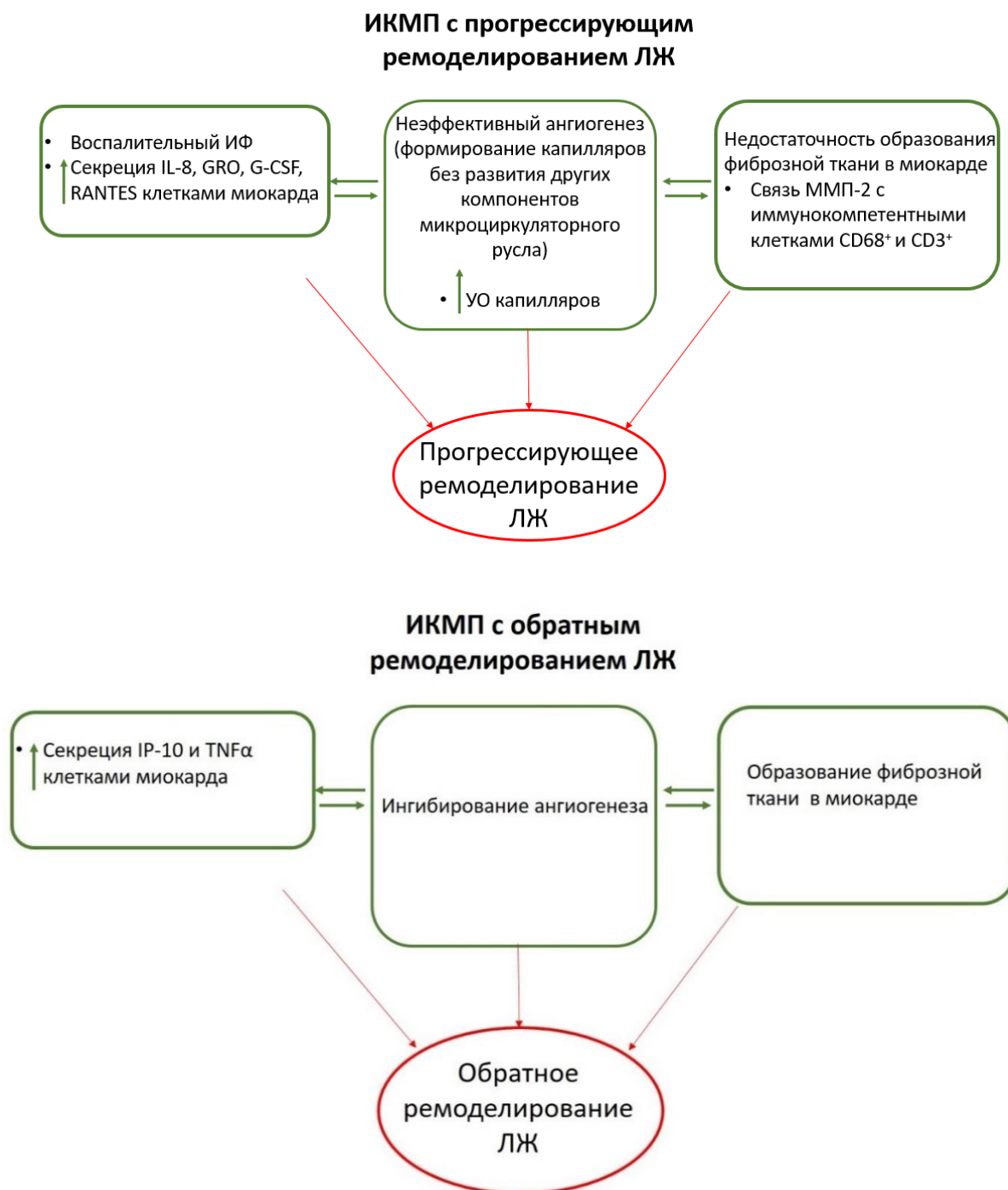


Рисунок 3 – Патогенез прогрессирующего и обратного ремоделирования левого желудочка при ишемической кардиомиопатии.

ВЫВОДЫ

1. Морфометрические показатели миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) были сопоставимы с пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС) с сохраненными гемодинамическими параметрами сердца и перенесенным инфарктом миокарда (без кардиомиопатии) по удельной площади паренхимы и стромы миокарда, интерстициального отека, выраженности воспалительного инфильтрата и фиброза в миокарде, но характеризовались меньшей степенью выраженности перинуклеарного отека кардиомиоцитов, количеством капилляров в сердце и величиной их просвета.
2. При ИКМП отмечено преобладание коллагена III типа над коллагеном I типа, повышенное количество фибробластов CD90⁺ и меньшее процентное содержание α SMA относительно пациентов с ИБС без кардиомиопатии при равной между группами больных экспрессии MMP-2 и TIMP-1 в сердце. Миокард пациентов с ИКМП инфильтрирован преимущественно CD163⁺ и CD68⁺ макрофагами по сравнению с ИБС без кардиомиопатии.
3. Соотношение циркулирующих моноцитов крови и тканевых макрофагов сердца показало обратно пропорциональную связь между субпопуляцией «классических» CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов крови и M2-популяцией CD68⁺CD206⁺ макрофагов у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия кардиомиопатии. При этом отличий в субпопуляционном составе моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺, CD14⁺CD16⁺⁺, CD14⁺CD16⁻) в крови и макрофагов (CD68⁺CD206⁺ и CD68⁺CD80⁺) в миокарде у пациентов с ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, не выявлено.
4. Цитокиновый профиль миокарда *in vitro* у пациентов с ИКМП и у пациентов с ИБС без кардиомиопатии характеризовался высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и хемокинов (GRO, IL-6, MCP-1, IL-8) в обеих группах исследования. При этом интрамиокардиальная концентрация хемокина Flt-3L у пациентов с ИБС без кардиомиопатии преобладала над таковой у пациентов с ИКМП.
5. Маркерами неблагоприятного исхода хирургического лечения пациентов с ИКМП в виде прогрессирующего ремоделирования миокарда являются: визуализация большого объема воспалительного инфильтрата и капиллярной сети в миокарде при меньшей доли соединительной ткани во внеклеточном матриксе, а также повышенная интрамиокардиальная концентрация провоспалительных цитокинов IL-8, GRO, G-CSF и RANTES.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морфологическое сравнение биопсии и аутопсии миокарда больных ишемической кардиомиопатией / С. А. Беляева, А. И. Стельмашенко,

- Д. В. Шарыш, С. С. Гутор // МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ-ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОСНОВА МЕДИЦИНЫ. – 2016. – С. 28-31.
2. Энергетический обмен кардиомиоцитов у больных ишемической кардиомиопатией / **А. И. Стельмашенко**, С. А. Беляева, Д. В. Шарыш [и др.] // Морфологические науки-фундаментальная основа практической медицины. – 2016. – С. 171-174.
 3. Беляева, С. А. Гистоплоидометрическое исследование ядер кардиомиоцитов у больных ишемической кардиомиопатией / С. А. Беляева, **А. И. Стельмашенко**, Д. В. Шарыш // МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ-ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОСНОВА МЕДИЦИНЫ. – 2017. – С. 40-43.
 4. Характеристика воспалительного инфильтрата в сердце у больных ишемической кардиомиопатией / **А. И. Стельмашенко**, С. А. Беляева, Д. В. Шарыш, С. С. Гутор // Морфологические науки-фундаментальная основа медицины. – 2017. – С. 236-238.
 5. **Стельмашенко, А.И.** Фенотипирование воспалительной инфильтрации верхушечной аневризмы у больных ишемической кардиомиопатией / **А.И. Стельмашенко**, С.А. Беляева, Д.В. Шарыш // Всероссийская итоговая 76-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова. - 2017. - С. 104-105.
 6. **Беляева, С.А.** Определение валидности до- и интраоперационной биопсии миокарда у больных ишемической кардиомиопатией по аутопсийному материалу / С.А. Беляева, **А.И. Стельмашенко**, Д.В. Шарыш // Всероссийская итоговая 76-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова. - 2018. - С. 257-258.
 7. **Беляева, С.А.** Пloidометрия кардиомиоцитов у больных ишемической кардиомиопатией / С.А. Беляева, **А.И. Стельмашенко** // Всероссийская итоговая 77-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова. - 2018. - С. 416-417.
 8. **Стельмашенко, А.И.** Взаимосвязь биохимических показателей с распространенностью и интенсивностью воспалительного инфильтрата в сердце у больных ишемической кардиомиопатией / **А.И. Стельмашенко**, С.А. Беляева // Всероссийская итоговая 77-я студенческая научная конференция им. Н.И. Пирогова. - 2018. - С. 438-439.
 9. Распространение воспалительного инфильтрата в миокарде больных ишемической кардиомиопатией / **А. И. Стельмашенко**, С. А. Беляева, Д. В. Шарыш, С. С. Гутор // Морфология. – 2018. – Т. 153. – № 3. – С. 262-262.
 10. **Стельмашенко, А. И.** Морфологические и молекулярные предикторы повторного ремоделирования левого желудочка при ишемической кардиомиопатии / **А. И. Стельмашенко**, С. А. Беляева // Морфологический альманах имени ВГ Ковешникова. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 71-75.

11. Роль макрофагов в ремоделировании левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией / **А.И. Стельмашенко**, С.А. Беляева, М.А. Ракина, С.Л. Андреев // Морфологический альманах имени ВГ Ковешникова. – 2020. – Т. 18. - № 4. – С. 61-66.
12. Беляева, С. А. Гистоплоидометрическое исследование ядер кардиомиоцитов в зонах левого желудочка с различной степенью нарушений локальной сократимости у больных с ишемической кардиомиопатией / С. А. Беляева, **А. И. Стельмашенко** // Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 32-33.
13. Оценка состояния экстрацеллюлярного матрикса миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией / **А. И. Стельмашенко**, С. А. Беляева, Р. М. Карпов, С. Л. Андреев. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 65-71.
14. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор) / В. М. Шипулин, А. С. Пряхин, С. Л. Андреев, В.В. Шипулин, С.П. Чумакова, Т.Р. Рябова, **А.И. Стельмашенко** [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36. – № 1. – С. 20-29.
15. Пациенты с благоприятным и неблагоприятным исходами кардиохирургической реваскуляризации: морфологические и морфометрические характеристики миокарда (клинические случаи) / В. М. Шипулин, Л. С. Андреев, А. С. Пряхин, В. В. Шипулин, **А. И. Стельмашенко** [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2022. – Т. 10. – Пациенты с благоприятным и неблагоприятным исходами кардиохирургической реваскуляризации. – № 4 (38). – С. 46-50.
16. **Stelmashenko, A. I.** Regionally Influenced Content of Selenium and Its Capacity under Postoperative Myocardial Remodeling in Cardiac Surgery Patients / **A. I. Stelmashenko**, S. A. Beliaeva, G. B. Slepchenko // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2021. – Vol. 670. – № 1. – P. 012027.
17. Galectin 3 and non-classical monocytes of blood as myocardial remodeling factors at ischemic cardiomyopathy / S. Chumakova, O. Urazova, V. Shipulin, M. Vins, A. Pryakhin, I. Sukhodolo, **A. Stelmashenko** [et al.] // International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature. – 2021. – Vol. 33. – P. 100766.
18. **Стельмашенко, А.И.** Цитокиновый профиль клеток миокарда при ишемической болезни сердца и ишемической кардиомиопатии / **А.И. Стельмашенко**, С.Л. Андреев, Л.С. Литвинова, В.В. Малащенко, Н.М. Тодосенко, Н.Д. Газатова, И.А. Хлусов, В.М. Шипулин // Цитология. – 2023. Т. 65. - № 5. – С. 461-474.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FGF-2 - основной фактор роста фибробластов

Flt-3L – фракталкин-3 лиганд

GM-CSF - колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов

GRO - онкоген, связанный с ростом опухоли
IL – интерлейкин
IP-10 - гамма-интерферон индуцируемого белка 10
MCP - моноцитарный хемотаксический протеин
PDGF - тромбоцитарный фактор роста
RANTES - фактор, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками при активации
TGF – tissue growth factor, тканевой фактор роста
VEGF - фактор роста эндотелия сосудов
 α SMA –гладкомышечный актин альфа
АКШ – аортокоронарное шунтирование
ВКМ- внеклеточный матрикс
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
ИФ - иммунофлуоресценция
КМЦ – кардиомиоцит
КСИ – конечно-систолический индекс
ЛЖ – левый желудочек
ММП – matrix metalloproteinase, матриксная металлопротеиназа
ОР – обратное ремоделирование
ПЗ-ЛЖ – перинфарктная зона левого желудочка
ПР – прогрессирующее ремоделирование
ТИМП – tissue inhibitor of metalloproteinase, тканевой ингибитор металлопротеиназ
УПП – ушко правого предсердия
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность