УДК 616-092.6
DOI 10.17802/2306-1278-2025-14-4-216-227

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ СТЕНКИ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА ХАРАКТЕР ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

Л.А. Богданов, В.А. Кошелев, А.Р. Шабаев, Р.А. Мухамадияров, А.Г. Кутихин

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

Основные положения

• В исследованном образце стентированной внутренней сонной артерии человека выявлены принципиальные различия в характере ремоделирования при рестенозе в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки.

• Выраженный рестеноз в зоне исходно интактной интимы характеризовался выраженной инфильтрацией нейтрофилами, пролиферацией гладких миоцитов и фибробластов, активным ремоделированием внеклеточного матрикса и морфологически незрелые сосуды микроциркуляторного русла.

• Особенностями умеренного рестеноза в зоне атеросклеротической бляшки были отсутствие нейтрофилов, наличие множественных макрофагов и лимфоцитов и более зрелые сосуды микроциркуляторного русла.

Цель	Провести морфологический анализ особенностей неоинтимального ремоделирования внутренней сонной артерии после ее стентирования в зависимости от исходного состояния ее стенки.
Материалы и методы	Исследовали зоны исходно интактной интимы и зоны атеросклеротической бляшки стентированной внутренней сонной артерии человека, удаленной в ходе каротидной эндартерэктомии по поводу выраженного рестеноза. Внутреннюю сонную артерию разделяли на три сегмента с исходно интактной интимой и три сегмента с атеросклеротической бляшкой. Визуализацию проводили посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах после окрашивания вышеуказанных сегментов тяжелыми металлами, их заключения в эпоксидную смолу, шлифовки и полировки эпоксидных блоков до глубины образца и напыления образцов углеродом. Оценивали толщину неоинтимы, состояние внеклеточного матрикса, различные параметры сосудов микроциркуляторного русла (общую площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла в образце, среднюю площадь просвета сосудов; плотность сосудов по площади и по количеству, наличие форменных элементов крови в их просвете и вокруг их стенки), интенсивность клеточной инфильтрации и типы клеток иммунного ответа.
Результаты	Установлены принципиальные различия в характере ремоделирования между зонами исходно интактной интимы и атеросклеротической бляшки. В зонах исходно интактной интимы формировалась рыхлая дезорганизованная рестенотическая неоинтима значительной толщины с высокой клеточной плотностью, выраженной инфильтрацией нейтрофилами и морфологически незрелыми сосудами микроциркуляторного русла. В зонах атеросклеротической бляшки степень рестеноза была умеренной, неоинтима была более плотной и организованной, сосуды микроциркуляторного русла имели плотную стенку, а среди иммунных клеток преобладали макрофаги, лимфоциты и тучные клетки (что соответствует состоянию хронического воспаления). Морфометрически установлена тенденция к увеличению толщины неоинтимы в зоне исходно интактной интимы, однако параметры сосудов микроциркуляторного русла в указанных зонах не имели статистически значимых различий.
	Исходное состояние стенки внутренней сонной артерии оказывает определяющее влияние на клеточный состав, структуру внеклеточного матрикса,

Для корреспонденции: *Антон Геннадьевич Кутихин, antonkutikhin@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anton G. Kutikhin, antonkutikhin@gmail.com; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Заключение	зрелость сосудов микроциркуляторного русла и характер воспалительного ответа при формировании неоинтимы после стентирования. Зоны исходно интактной интимы имеют высокую реактивность, ассоциированную с выраженным рестенозом, формированием рыхлой неоинтимы и острым воспалением. Зоны атеросклеротической бляшки характеризуются стабильной структурой неоинтимы и хроническим воспалением.
Ключевые слова	Внутренняя сонная артерия • Атеросклероз • Стентирование • Ремоделирование неоинтимы • Воспаление • Сканирующая электронная микроскопия • Морфометрический анализ

Поступила в редакцию: *19.06.2025;* ***поступила после доработки:*** *05.07.2025;* ***принята к печати:*** *08.08.2025*

ATHEROSCLEROSIS SEVERITY AFFECTS ARTERIAL REMODELING AFTER THE CAROTID ANGIOPLASTY

L.A. Bogdanov, V.A. Koshelev, A.R. Shabaev, R.A. Mukhamadiyarov, A.G. Kutikhin

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• In the examined human stented internal carotid artery sample, we identified significant differences in remodeling patterns between the initially intact intima and atherosclerotic plaque area.

• Severe restenosis in the initially intact intima was characterized by intensive neutrophilic infiltration, proliferation of vascular smooth muscle cells and fibroblasts, active extracellular matrix remodeling, and immature microvessels.

• Moderate restenosis in the atherosclerotic plaque area was characterized by the absence of neutrophils, notable macrophage infiltration, and mature microvessels.

Aim	To perform a histological analysis of arterial remodeling after the carotid angioplasty depending on the extent of atherosclerosis before the surgery.
Methods	Here we examined human internal carotid artery excised during carotid endarterectomy which has been performed because of severe in-stent restenosis. The artery was sectioned into segments with initially intact intima (n = 3) and segments with atherosclerotic plaque (n = 3). Visualization was performed using backscattered scanning electron microscopy (EM-BSEM) after staining the segments with heavy metals, embedding them into epoxy resin, grinding and polishing of embedded specimens, and sputter coating the samples with carbon. We further assessed neointimal thickness, extracellular matrix state, microvessel parameters (total and mean lumen area, vessel density by area and quantity, presence of blood cells within and surrounding vessels), cellular composition, and immune cell infiltration patterns.
Results	Significant differences in patterns of arterial remodeling were observed between the initially intact intima and atherosclerotic plaque area. Restenotic neointima in initially intact regions was thick, loose and disorganized and was notable for high cellular density, severe neutrophilic infiltration, and immature microvessels (i.e., signs of acute inflammation). In contrast, atherosclerotic plaque areas had moderate degree of restenosis, dense neointima, mature microvessels, and macrophage infiltration, altogether suggestive of chronic inflammation. Morphometric analysis revealed a trend toward increased neointimal thickness in the initially intact intima; however, microvascular parameters did not differ significantly between the intact and atherosclerotic areas.
Conclusion	The initial state of the carotid artery wall affects the neointimal composition, extracellular matrix remodeling, angiogenesis and inflammation patterns. Initially intact intima exhibited high reactivity associated with a severe restenosis, loose neointima formation, and acute inflammation. In contrast, plaque areas demonstrate more stable neointimal structure and features of chronic inflammation.

Keywords Internal carotid artery • Atherosclerosis • Carotid angioplasty • Neointimal remodeling • Inflammation • Scanning electron microscopy • Morphometric analysis

Received: *19.06.2025;* ***received in revised form:*** *05.07.2025;* ***accepted:*** *08.08.2025*

Введение

Каротидная эндартерэктомия традиционно считается «золотым стандартом» хирургического лечения гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии (ВСА), однако у пациентов с высоким хирургическим риском (в том числе вследствие нестандартной анатомии ВСА), а также после лучевой терапии или при повторных вмешательствах на ВСА все более широко применяется стентирование в качестве малоинвазивной альтернативы каротидной эндартерэктомии [1–3]. Сравнительные исследования показывают сопоставимую эффективность обоих подходов в предотвращении ишемических событий при надлежащем отборе пациентов, хотя каждый метод имеет свои риски и преимущества [4, 5]. В частности, если ранние послеоперационные риски (например, или периоперационный инсульт) чаще ассоциированы с каротидной эндартерэктомией, то отдаленные осложнения (такие, как рестеноз) преобладают среди пациентов после стентирования [6, 7]. По данным крупных когортных исследований и мета-анализов, рестеноз стентированных участков ВСА развивается в 5–15% случаев, достигая гемодинамической значимости в течение 1–3 лет после вмешательства [6–8]. Это осложнение может снижать долгосрочную эффективность вмешательства и повышать риск повторной ишемии, особенно у пациентов с сопутствующими факторами риска – дислипидемией, артериальной гипертензией или сахарным диабетом [9, 10]. В основе рестеноза лежит формирование неоинтимы – патологический процесс, включающий миграцию и пролиферацию гладких миоцитов мышечной оболочки, синтез компонентов внеклеточного матрикса, активацию воспалительных сигнальных путей и выраженную дисфункцию эндотелия. Последняя сопровождается снижением выделения вазоактивных и противовоспалительных медиаторов (например, монооксида азота), нарушением барьерной функции и усилением экспрессии молекул клеточной адгезии, что способствует привлечению иммунных клеток и прогрессированию патологического ремоделирования [11, 12]. Эти процессы формируют фибротическую неоинтиму, которая склонна к дальнейшим патоморфологическим изменениям. В ряде случаев в ней развивается неоатеросклероз – накопление липидов, образование пенистых клеток и очагов кальцификации, что увеличивает риск развития повторных острых сердечно-сосудистых событий [11, 12].

Несмотря на обилие данных о вторичных изменениях стенки ВСА после имплантации стента, морфологическая роль исходного состояния интимы в определении характера и выраженности ремоделирования остается недостаточно исследованной [13, 14]. В клинической практике имплантация стента нередко охватывает одновременно участки с различной структурой стенки ВСА: от интактной интимы до зон с плотной фиброзной или кальцифицированной атеросклеротической бляшкой. Однако в большинстве исследований стенка артерии рассматривается как однородный объект, без учета различий их исходного строения. Остается неясным, одинаково ли реагируют на имплантацию стента ранее интактные и пораженные атеросклерозом участки. Предполагается, что в интактной стенке, более клеточной и чувствительной к повреждению, может запускаться более активный пролиферативный и воспалительный ответ, тогда как плотные, кальцифицированные бляшки характеризуются сниженной реактивностью. До настоящего времени этот вопрос не имел достаточного патоморфологического подтверждения на клиническом материале, особенно в условиях, когда разные участки артерии подвергались одному и тому же вмешательству.

Целью настоящего исследования было проведение морфологического анализа особенностей неоинтимального ремоделирования внутренней сонной артерии (ВСА) после ее стентирования в зависимости от исходного состояния стенки ВСА (ранее интактные и пораженные атеросклерозом участки) и оценка влияния патоморфологической гетерогенности стенки на характер воспаления и васкуляризации после стентирования.

Материалы и методы

Для проведения электронно-микроскопического анализа был использован клинический образец, включающий участок ВСА с имплантированным стентом, рестенозом в зоне исходно интактной интимы и атеросклеротической бляшки, а также остаточными волокнами интактной мышечной оболочки. Образец был получен из нейрохирургического отделения ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» в ходе каротидной эндартерэктомии, выполненной по поводу повторного стенозирования и ишемического инсульта. Протокол исследования и сбор клинических образцов были одобрены Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протоколы заседаний № 9 и № 10 от 10.09.2021 г.). От пациента было получено информированное добровольное согласие на использование изъятого хирургическо-

го материала в научных целях, включая морфологическое исследование и публикацию полученных данных в обезличенном виде. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2013 г.).

Образец был сегментирован на шесть равных частей (три сегмента с исходно интактной интимой и три сегмента с атеросклеротической бляшкой), которые были:

1) подвергнуты химической фиксации в 2,5% растворе глутарового альдегида (G6257, Sigma-Aldrich) на 0,1М фосфатном буфере (3 смены – через 10 минут, 4 и 16 часов при 4 °C) и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 минут);

2) постфиксированы в 1% растворе тетраоксида осмия на 0,1М фосфатном буфере (19102, Electron Microscopy Sciences) с 1,5% ферроцианидом калия (8.06.00423, Химреактивснаб) в течение 16 часов и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 минут);

3) инкубированы с 1% тиокарбогидразидом (21900, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 часов при 60 °C и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

4) окрашены в 2% водном растворе тетраоксида осмия (19102, Electron Microscopy Sciences) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

5) контрастированы в 1% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты (200209, ЛенРеактив) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

6) окрашены в 2% водном растворе триацетата гадолиния (CAS 100587-93-7, Химметпродукт) в течение 16 часов и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 минут);

7) обезвожены в этаноле возрастающей концентрации (70% этанол, 3 смены по 15 минут; 80% этанол, 3 смены по 20 минут; 95% этанол, 3 смены по 30 минут), изопропаноле (13-5, ЭКОС-1, 4 смены по 15 минут) и ацетоне (13-5, ЭКОС-1, 3 смены по 30 минут);

8) пропитаны в смеси ацетона (13-5, ЭКОС-1) и эпоксидной смолы (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 в течение 16 часов;

9) пропитаны в чистой эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 часов и полимеризованы в свежей эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences) в течение 24 часов при 60 °C.

Дальнейшая обработка образцов осуществлялась на шлифовально-полировальной системе TegraPol-11 (Struers). Шлифование проводилось до уровня интересующей зоны с использованием абразивных дисков зернистостью 800 грит (арт. 40400138, Struers) или 1 200 грит (арт. 40400140, Struers). Полировка выполнялась поэтапно: сначала на дисках из нетканого материала (M620, NX MET) с применением суспензий монокристаллических алмазов размером 9 и 6 мкм (ПОЛИЛАБ PRO), затем на дисках из тканого шелка (M500, NX MET) с алмазной суспензией размером 3 мкм (ПОЛИЛАБ PRO), и, наконец, заключительный этап проводился на экстра-мягком бархатном круге (флок, M200, NX MET) без использования абразивных материалов. После полировки образцы контрастировали по Рейнольдсу в растворе цитрата свинца, приготовленном ex tempore, в течение 7 минут. Затем проводили трехкратное промывание в бидистиллированной воде (по 20 минут каждое) и высушивание при комнатной температуре в течение одного часа. Для получения токопроводящего слоя поверхность блока покрывали углеродом толщиной 10–15 нм с использованием установки EM ACE200 (Leica Microsystems). Визуализация выполнялась с помощью сканирующего электронного микроскопа Hitachi S-3400N (Hitachi) в режиме обратно-рассеянных электронов при ускоряющем напряжении 12 или 15 кВ. Расстояние между балками стента до просвета сосуда определяли при помощи встроенного инструмента для морфометрического анализа (Hitachi SEM Control Software).

Для количественного подсчета площади просвета сосудов микроциркуляторного русла и общей площади ткани использовали программное обеспечение ImageJ (National Institutes of Health). На основе полученных данных рассчитывали следующие параметры: общая площадь просвета сосудов микроциркуляторного русла в образце; средняя площадь просвета сосудов; плотность сосудов по площади, определяемую как отношение общей площади просвета сосудов (в мкм^2) к общей площади образца (в мкм^2); плотность сосудов по количеству, определяемую как отношение общего числа сосудов к площади образца (на 1 мм^2 ткани). С целью морфометрического анализа толщины неоинтимы, сформировавшейся после стентирования ВСА, для каждого из шести сегментов (по три сегмента в каждой группе) проводили серию измерений толщины неоинтимы (от балок стента до просвета ВСА) по всем балкам стента. Затем каждый сегмент подвергался повторным процедурам шлифовки, полировки, контрастирования по Рейнольдсу и нанесения углеродного покрытия согласно вышеописанной методике. После подготовки поверхности для увеличения объема выборки вновь выполняли измерения толщины неоинтимы от балок стента до просвета ВСА по всем балкам стента. По результатам морфометрического анализа вычисляли среднее значение толщины для каждого из шести сегментов. При статистическом анализе использовали метрики (процентили, в том числе медиана и межквартильный интервал) и аналитические приемы (U-крите-

рий Манна-Уитни) непараметрической статистики. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software); различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Результаты

Изучение строения стентированных участков ВСА выявило принципиальные различия между патоморфологической картиной, наблюдаемой в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки. В зоне стентирования на внутренней поверхности интактной стенки ВСА формировалась рестенотическая неоинтима, представленная рыхлой соединительной тканью (рис. 1). Данные участки неоинтимы характеризовались преобладанием бесклеточного внеклеточного матрикса; в их центре и ближе к мышечной оболочке наблюдались многочисленные разнонаправленные коллагеновые волокна, тогда как вблизи просвета сосуда формировалась толстая фиброзная покрышка (рис. 1). В указанной области отмечались многочисленные новообразованные сосуды микроциркуляторного русла, компенсирующие связанное с увеличением толщины стенки ВСА снижение диффузии кислорода и одновременно обеспечивающие приток иммунных клеток, поддерживающих местное воспаление (рис. 1). Граница между неоинтимой и мышечной оболочкой была четко выраженной; в прилежащей к мышечной оболочке зоне (приблизительно 1/3 толщины неоинтимы) наблюдали обильную клеточную инфильтрацию (рис. 1). В зоне стентирования атеросклеротической бляшки область рестеноза была представлена плотной соединительной тканью, также преимущественно бесклеточной, но организованной в упорядоченно ориентированные коллагеновые волокна (рис. 1). Неоинтима, сформировавшаяся в зоне бляшки до стентирования (ниже балок стента), по морфологическим признакам напоминала неоинтиму, образующуюся на ранее интактной стенке ВСА, однако в ней отмечалась более выраженная клеточная инфильтрация вокруг новообразованных сосудов (рис. 1). В области массивных кальцификатов атеросклеротической бляшки формировалась плотная соединительнотканная капсула, четко отграничивающая кальцификаты от окружающих тканей (рис. 1).

Выявленные различия в неоинтимальном ремоделировании в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки после имплантации стента позволили предположить, что исходное состояние стенки ВСА оказывает значимое влияние на характер послеоперационного ремоделирования. Сосуды микроциркуляторного русла неоинтимы в обеих вышеуказанных зонах были многочисленными, с выраженным просветом и зачастую неправильной формой (рис. 2). В то же время в зоне

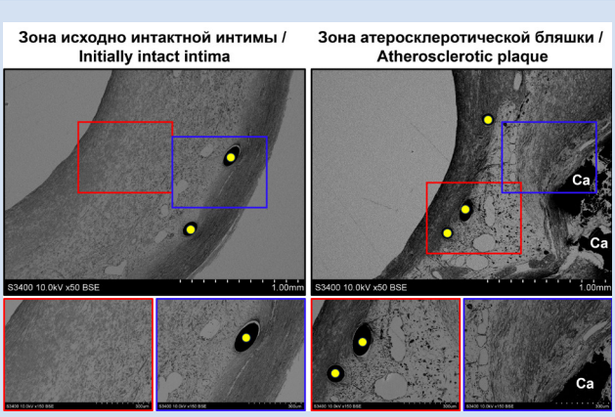

Рисунок 1. Морфологические особенности стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (слева) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (справа). В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. Балки стента обозначены желтыми точками, очаги кальцификации – обозначением «Ca». Репрезентативные микрофотографии. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 50; прицельные микрофотографии в красной и синей рамках – × 150

Figure 1. Histological features of the stented internal carotid artery in the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis). Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. Stent struts are designated by yellow dots; calcium deposits are marked by “Ca” captions. Representative images. Overview images: × 50 magnification. High-magnification close-ups: × 150 magnification

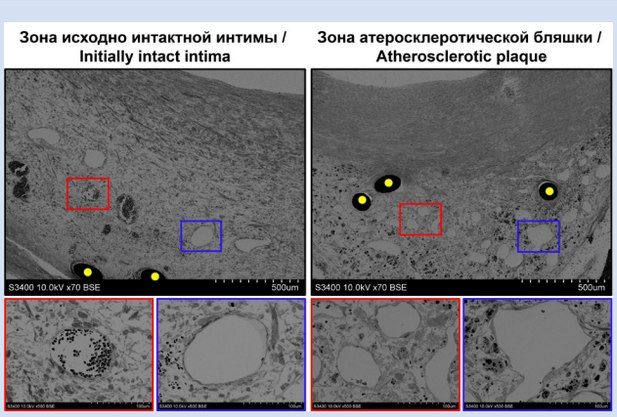

Рисунок 2. Морфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (слева) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (справа). В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. Балки стента обозначены желтыми точками. Репрезентативные микрофотографии. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 70; прицельные микрофотографии в красной и синей рамках – × 500

Figure 2. Histological features of microvessels in the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis) of the stented internal carotid artery. Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. Stent struts are marked with yellow dots. Representative images. Overview images: × 70 magnification. High-magnification close-ups: × 500 magnification

исходно интактной интимы сосуды микроциркуляторного русла располагались в рестенотической неоинтиме, в то время как в зоне атеросклеротической бляшки они располагались позади балок стента (то есть в неоинтиме, сформировавшейся до стентирования, рис. 2). В зоне исходно интактной интимы до половины от всех образцов ВСА содержали форменные элементы крови в просвете сосудов микроциркуляторного русла; отдельные эритроциты мигрировали из просвета сосуда в окружающую ткань, что свидетельствовало о наличии неплотных межклеточных контактов между эндотелиальными клетками (рис. 2). В ткани, окружающей сосуды микроциркуляторного русла в зоне исходно интактной интимы, отмечалась умеренная клеточная инфильтрация (рис. 2). В зоне атеросклеротической бляшки сосуды микроциркуляторного русла были более многочисленными, однако не содержали форменных элементов крови ни в своем просвете, ни в окружающих тканях, что указывало на более зрелую структуру их стенки (рис. 2). В целом в зоне атеросклеротической бляшки наблюдалась интенсивная клеточная инфильтрация, что указывало на более высокую активность воспаления по сравнению с зоной исходно интактной интимы (рис. 2).

Учитывая выявленные морфологические различия сосудов микроциркуляторного русла в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки после имплантации стента, для объективного анализа был проведен морфометрический анализ показателей общей площади просвета новообразованных сосудов, средней площади просвета одного новообразованного сосуда, соотношения площади просвета сосудов к общей площади образца и числа новообразованных сосудов на 1 мм² ткани. Статистически значимых различий по данным параметрам сосудов микроциркуляторного русла между зоной исходно интактной интимы и зоной атеросклеротической бляшки выявлено не было (рис. 3). При этом сохранялась тенденция к большей вариабельности показателей в зоне интактной интимы, что согласуется с наблюдаемыми морфологическими признаками незрелости сосудов и активного ремоделирования в данных участках (рис. 3).

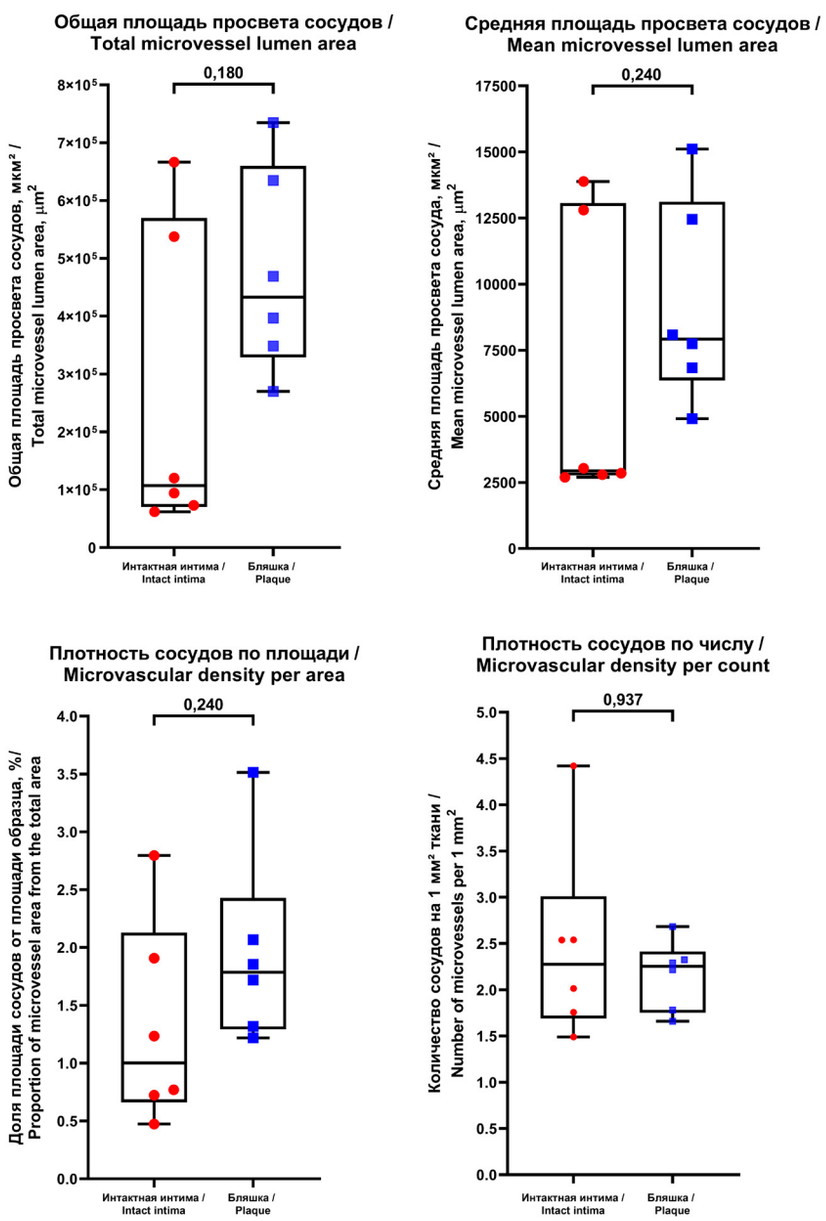

Рисунок 3. Морфометрический анализ сосудов микроциркуляторного русла при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (красные точки на графиках) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (синие точки на графиках). Каждая точка на графике представляет собой значение, рассчитанное для одного сегмента стентированной ВСА. Графики типа «коробка с усами»: центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиль, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. U-критерий Манна–Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 3. Morphometric analysis of microvessels in the initially intact intima (red dots) and in the atherosclerotic plaque area (blue dots) of the stented internal carotid artery. Each dot on the box-and-whisker plots represents a value calculated for one segment of the stented internal carotid artery (n = 6 segments). Whiskers indicate the range, box bounds indicate the 25th–75th percentiles, and centre lines indicate the median. P values are provided above the boxes, Mann-Whitney U-test

В зоне исходно интактной интимы преобладали морфологические признаки острого воспаления: клетки на промежуточных стадиях апоптоза (рис. 4A), многочисленные полиморфоядерные нейтрофилы с активной дегрануляцией (рис. 4B, C), а также пенистые клетки (рис. 4D), отражающие ранние фазы ремоделирования внеклеточного матрикса. Напротив, в зоне атеросклеротической бляшки была выявлена морфологическая картина хронического воспалительного инфильтрата: клетки на поздних стадиях апоптоза (рис. 4E), тучные клетки (рис. 4F), лимфоциты (рис. 4G), а также макрофаги с фагоцитарной активностью (рис. 4H). Таким образом, исходное состояние сосудистой стенки оказывало существенное влияние на характер клеточного ответа и воспалительного процесса в зоне неоинтимального ремоделирования после стентирования.

Особое внимание было уделено области непосредственного контакта с балками стента, где наблюдалось наиболее выраженное механическое повреждение и наиболее высокая активность ремоделирования. Анализ структуры, формирующейся вокруг балок соединительнотканной капсулы позволил провести дополнительное сравнение процессов местного воспаления и ремоделирования в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки. В зоне исходно интактной интимы данная капсула содержала многочисленные макрофаги и миофибробласты, структура матрикса с разнонаправленными коллагеновыми волокнами оставалась рыхлой и дезорганизованной (рис. 5). В зоне атеросклеротической бляшки соединительнотканная капсула была более плотной и упорядоченной, в ее пределах визуализировались единичные клетки, преимущественно фибробластоподобные (рис. 5). В подлежащей рыхлой ткани клетки также присутствовали, однако их число было существенно меньшим по сравнению с зоной исходно интактной интимы (рис. 5). Эти различия указывали на значимое влияние исходного состояния стенки ВСА на характер воспалительной реакции и процессы ремоделирования в участках непосредственного контакта тканей реципиента с балками стента (рис. 5).

На рис. 6 представлены по шесть репрезентативных микрофотографий зоны исходно интактной интимы и зоны атеросклеротической бляшки. Описанные выше изменения в зоне исходно интактной интимы в совокупности отражали высокую интенсивность местного иммунного ответа на механическое повреждение и соответствовали морфологической картине острого воспалительного процесса и активного ремоделирования (рис. 6). Напротив, в зоне атеросклеротической бляшки воспалительный ответ был менее выраженным, что отражало более низкую интенсивность иммунного ответа, сформировавшегося в условиях исходно хронически измененной стенки ВСА (рис. 6). Структура неоинтимы в этой зоне соответствовала морфологическим признакам контролируемого

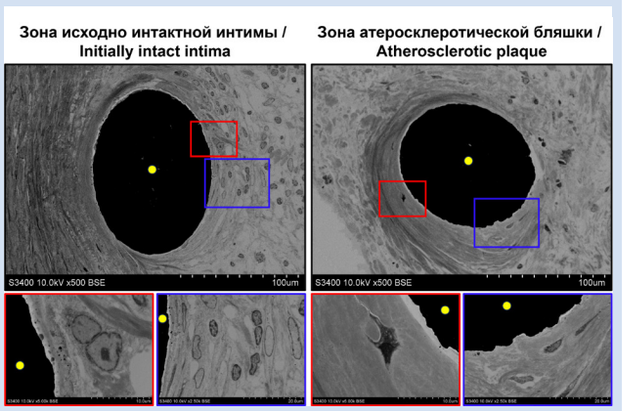

Рисунок 5. Клеточная инфильтрация в области балок стента ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (слева) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (справа). В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. Балки стента обозначены желтыми точками. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 500; прицельные микрофотографии в красной рамке – × 5 000, в синей рамке – × 2 500

Figure 5. Cellular infiltration around stent struts in the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis) of the stented internal carotid artery. Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. Stent struts are marked with yellow dots. Representative images. Overview images: × 500 magnification. High-magnification close-ups: × 5,000 magnification (red quadrants) and × 2,500 magnification (blue quadrants)

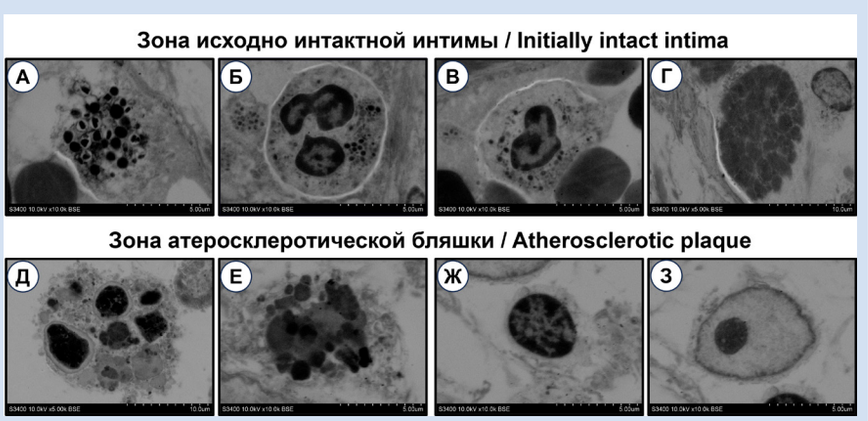

Рисунок 4. Различия клеточного состава стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы (сверху, *A, B, C, D*) и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки (снизу, *E, F, G, H*). Репрезентативные микрофотографии. Увеличение: *A, B, C, F, G, H* – × 10 000; *D, E* – × 5 000

Figure 4. Differences in the cellular composition in the initially intact intima (top: *A, B, C, D*) and in the atherosclerotic plaque area (bottom: *E, F, G, H*) of the stented internal carotid artery. Representative images. *A, B, C, F, G, H*: × 10,000 magnification, *D, E*: × 5,000 magnification

ремоделирования (рис. 6). Сопоставление данных по обеим зонам также подчеркнуло влияние исходного состояния стенки ВСА на выраженность воспалительной реакции и характер ремоделирования неоинтимы после стентирования (рис. 6).

Для количественной оценки различий характера неоинтимального ремоделирования в зоне исходно интактной интимы и в зоне атеросклеротической бляшки был проведен морфометрический анализ толщины неоинтимы, сформировавшейся после стентирования ВСА. Результаты морфометрического анализа продемонстрировали тенденцию к увеличению толщины неоинтимы в зоне исходно интактной интимы (медиана – 837,5 мкм) по сравнению с зоной атеросклеротической бляшки (медиана – 603,6 мкм, рис. 7). Полученное различие не достигло уровня статистической значимости (p = 0,065) в связи с ограниченным размером выборки (рис. 7). Вместе с тем выявленная тенденция согласуется с морфологическими наблюдениями клеточного состава и структуры неоинтимы в исследуемых зонах.

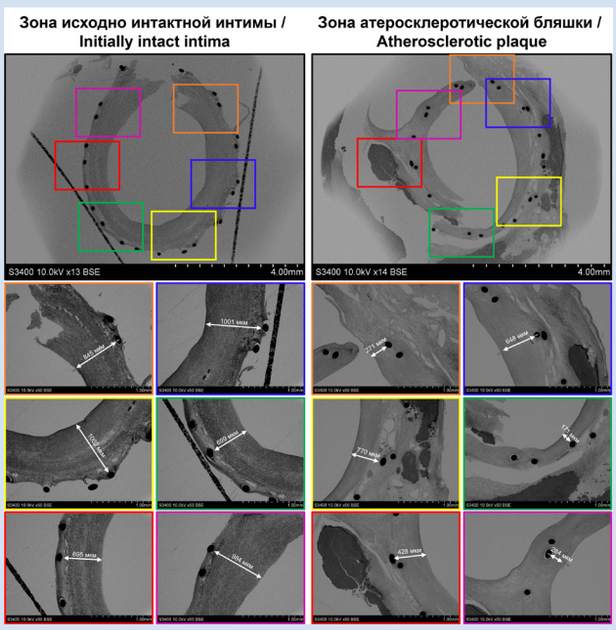

Рисунок 6. Репрезентативные микрофотографии стентированной ВСА в зоне исходно интактной интимы (слева) и в зоне атеросклеротической бляшки (справа). После имплантации стента в зоне интактной интимы (слева) наблюдается выраженный рестеноз, в зоне атеросклеротической бляшки (справа) – умеренный. В верхней части рисунка – обзорные микрофотографии, в нижней части рисунка – прицельные микрофотографии соответствующих областей, выделенных цветным контуром на общем плане. На прицельных микрофотографиях указано расстояние от балок стента до просвета ВСА, соответствующее толщине неоинтимы. Увеличение: обзорные микрофотографии – × 13–14; прицельные микрофотографии в цветных рамках – × 50

Figure 6. Representative images of the initially intact intima (left, severe restenosis) and in the atherosclerotic plaque area (right, moderate restenosis) of the stented internal carotid artery. Upper panel: overview images. Lower panel: high-magnification close-ups demarcated by the colored quadrants at the overview images. The distance between the stent struts and the internal carotid artery lumen corresponds to the neointimal thickness and is indicated in the high-magnification images. Overview images: × 13–14 magnification. High-magnification close-ups: × 50 magnification

Обсуждение

Несмотря на значительный прогресс в разработке сосудистых стентов нового поколения с лекарственным покрытием и тестировании различных протоколов отбора пациентов для процедуры стентирования, рестеноз остается одной из ключевых проблем, ограничивающих долговременную эффективность реваскуляризации ВСА [6–9]. Механизмы патологического ремоделирования реваскуляризации ВСА в зонах исходно интактной интимы и атеросклеротической бляшки остаются не вполне дифференцированными. В данном исследовании показано, что исходное состояние ВСА существенно влияет на структуру формируемой после стентирования неоинтимы и течение воспалительного процесса, тем самым потенциально определяя риск рестеноза и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Продемонстрировано, что участки ВСА с исходно интактной интимой и атеросклеротической бляшкой характеризуются различной патоморфологической картиной ремоделирования неоинтимы после имплантации стента. Зоны с исходно интактной интимой отличались выраженным рестенозом с рыхлым внеклеточным матриксом, активным формированием незрелых сосудов микроциркуляторного русла, инфильтрацией нейтрофилами и большим количеством клеток на промежуточ-

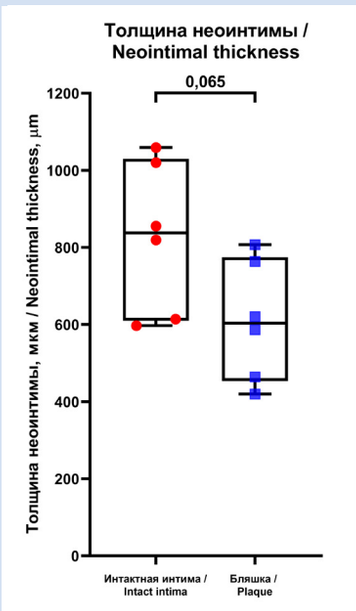

Рисунок 7. Морфометрический анализ толщины неоинтимы стентированной ВСА при выраженном рестенозе в зоне исходно интактной интимы и при умеренном рестенозе в зоне атеросклеротической бляшки. Каждая точка на графике представляет собой среднее значение толщины неоинтимы, рассчитанное для каждого сегмента. Графики типа «коробка с усами»: центральная линия отражает медиану, границы «коробок» – 25-й и 75-й процентиль, границы «усов» – минимальное и максимальное значения. U-критерий Манна–Уитни. Значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p указаны над графиками

Figure 7. Morphometric analysis of neointimal thickness in the initially intact intima (red dots) and in the atherosclerotic plaque area (blue dots) of the stented internal carotid artery. Each dot on the box-and-whisker plots represents a value calculated for one segment of the stented internal carotid artery (n = 6 segments). Whiskers indicate the range, box bounds indicate the 25th-75th percentiles, and centre lines indicate the median. P values are provided above the boxes, Mann-Whitney U-test

ных стадиях апоптоза, что соответствует состоянию острого воспаления или обострения хронического воспаления. Зоны с атеросклеротической бляшкой содержали умеренное количество рестенотической ткани, зрелые сосуды микроциркуляторного русла в участках исходной неоинтимы, а также многочисленные макрофаги, лимфоциты, тучные клетки и клетки на поздних стадиях апоптоза, что характерно для хронического воспаления.

Увеличение толщины неоинтимы в зоне исходно интактной интимы по сравнению с зоной атеросклеротической бляшки соответствует данным литературы о высокой чувствительности интактного эндотелия и субэндотелиального слоя к механическому повреждению и растяжению при имплантации стента [11, 15]. Ранее было показано, что механическое повреждение интактной интимы инициирует каскад воспалительных и пролиферативных реакций с участием гладких миоцитов, фибробластов и макрофагов, что ведет к формированию рыхлой дезорганизованной неоинтимы с признаками активного ремоделирования внеклеточного матрикса и острого воспалительного ответа [16, 17]. В других работах было показано, что плотные и кальцифицированные атеросклеротические бляшки обладают сниженной клеточной реактивностью, а ремоделирование в них преимущественно опосредовано хронизацией воспаления [18–20]. Наше исследование позволило подтвердить эти наблюдения: в частности, сосуды микроциркуляторного русла в зоне атеросклеротической бляшки обладали плотной стенкой и не имели признаков повышенной проницаемости (на что указывало отсутствие форменных элементов крови в окружающих тканях), что свидетельствовало о стабильном состоянии сосудистой сети в неоинтиме. Отсутствие статистически значимых различий параметров васкуляризации неоинтимы в зонах с исходно интактной интимой и с атеросклеротической бляшкой позволило предположить, что процесс ангиогенеза в зоне стентирования определяется скорее местными гипоксическими и механическими стимулами (связанными с увеличением толщины стенки ВСА и наличием балок стента), нежели исходным состоянием интимы. Однако выявленная тенденция к формированию незрелости сосудов в зонах с исходно интактной интимой требует дальнейшего изучения.

Полученные данные подтверждают, что представление об однородности стенки ВСА после ее стентирования является упрощенным и не вполне соответствует реальной морфологической картине. В клинической практике при стентировании участков с исходно интактной интимой и с атеросклерозом следует учитывать возможность различной динамики ремоделирования в различных сегментах стентированной артерии. Эти различия могут влиять на скорость формирования неоинтимы, ее механические характеристики и активность ангиогенеза и воспаления в ВСА после стентирования, что в совокупности определяет локальную проходимость ВСА и риск развития ее рестеноза. Основным ограничением исследования является малый объем выборки вследствие относительно редкой необходимости удаления стента по поводу рестеноза после каротидной эндартерэктомии. Несмотря на это, полученные данные имеют достаточно важное значение для понимания влияния исходной структуры стенки ВСА на ремоделирование после ее стентирования и обосновывают необходимость валидации этих результатов на расширенной выборке.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить различия в ремоделировании неоинтимы сонной артерии после стентирования ВСА. В частности, интактные участки характеризовались выраженным рестенозом, рыхлой и дезорганизованной неоинтимой и преобладанием признаков острого воспаления (в том числе инфильтрации нейтрофилами и ангиогенеза с формированием незрелых сосудов). В изначально пораженных атеросклерозом участках наблюдался умеренный рестеноз, упорядоченная и плотная неоинтима, а также признаки хронического воспаления (инфильтрация макрофагами, лимфоцитами и наличие зрелых сосудов). Подобная патоморфологическая картина указывает на различные механизмы адаптационного и воспалительного ответа на имплантацию стента в изначально интактных и пораженных атеросклерозом участках стенки ВСА.

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза, технологий серийного производства реактивов и расходных материалов для изучения физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы и программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и автоматизированного расчета сердечно-сосудистого риска» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4124-2316,

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Шабаев Амин Рашитович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Author Information Form

Bogdanov Leo A., PhD, Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Koshelev Vladislav A., MSc, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Shabaev Amin R., MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Kutikhin Anton G., MD, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Akentyeva Tatyana N., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0033-9376

Onishchenko Pavel S., Junior researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

БЛА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BLA – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КВА – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KVA – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ШАР – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

SAR – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

МРА – получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MRA – data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КАГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KAG – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

АТН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ATN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ОПС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

OPS – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

АТН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ATN – contribution to the concept and design of the study, data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

BOL – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bracale UM, Peluso A, Di Mauro E, Del Guercio L, Di Taranto MD, Giannotta N, Ielapi N, Provenzano M, Andreucci M, Serra R. Carotid Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting With Double-Layer Micromesh Carotid Stent: Contemporary Results of a Single-Center Retrospective Study. Ann Vasc Surg. 2022;82:41-46. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.073..
2. Oushy SH, Essibayi MA, Savastano LE, Lanzino G. Carotid artery revascularization: endarterectomy versus endovascular therapy. J Neurosurg Sci. 2021;65(3):322-326. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05207-8.
3. Saw J. Carotid artery stenting for stroke prevention. Can J Cardiol. 2014;30(1):22-34. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.030.
4. Thomas MA, Pearce WH, Rodriguez HE, Helenowski IB, Eskandari MK. Durability of Stroke Prevention with Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting. Surgery. 2018; 164(6):1271-1278. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.041.
5. Gabrielli R, Siani A, Smedile G, Rizzo AR, Accrocca F, Bartoli S. Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy in Terms of Neuroprotection DW-MRI Detected and Neuropsychological Assessment Impairment. Ann Vasc Surg. 2024;98:68-74. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.046.
6. Jácome F, Oliveira-Pinto J, Dionísio A, Coelho A, Ramos JF, Mansilha A. Mini-skin longitudinal incision versus traditional longitudinal incision for carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. Int Angiol. 2024;43(5):533-540. doi: 10.23736/S0392-9590.24.05300-8.
7. Park S, Kim BJ, Choi HY, Chang DI, Woo HG, Heo SH. Risk factors of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: long-term follow-up study. Front Neurol. 2024;15:1411045. doi: 10.3389/fneur.2024.1411045.
8. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53(6):766-775. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.02.016.
9. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. World Neurosurg. 2019;125:414-424. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.065.
10. Achim A, Lackó D, Hüttl A, Csobay-Novák C, Csavajda Á, Sótonyi P, Merkely B, Nemes B, Ruzsa Z. Impact of Diabetes Mellitus on Early Clinical Outcome and Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting. J Diabetes Res. 2022;2022:4196195. doi: 10.1155/2022/4196195.
11. Déglise S, Bechelli C, Allagnat F. Vascular smooth muscle cells in intimal hyperplasia, an update. Front Physiol. 2023;13:1081881. doi: 10.3389/fphys.2022.1081881.
12. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. Curr Cardiol Rev. 2020;16(4):285-291. doi: 10.2174/1573403X15666190620141129.
13. Datz JC, Steinbrecher I, Meier C, Hagmeyer N, Engel LC, Popp A, Pfaller MR, Schunkert H, Wall WA. Patient-specific coronary angioplasty simulations - A mixed-dimensional finite element modeling approach. Comput Biol Med. 2025;189:109914. doi: 10.1016/j.compbiomed.2025.109914.
14. Gharaibeh Y, Lee J, Zimin VN, Kolluru C, Dallan LAP, Pereira GTR, Vergara-Martel A, Kim JN, Hoori A, Dong P, Gamage PT, Gu L, Bezerra HG, Al-Kindi S, Wilson DL. Prediction of stent under-expansion in calcified coronary arteries using machine learning on intravascular optical coherence tomography images. Sci Rep. 2023;13(1):18110. doi: 10.1038/s41598-023-44610-9.
15. Tan RP, Hung JC, Chan AHP, Grant AJ, Moore MJ, Lam YT, Michael P, Wise SG. Highly reproducible rat arterial injury model of neointimal hyperplasia. PLoS One. 2023; 18(8): e0290342. doi: 10.1371/journal.pone.0290342.

16. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. Circulation. 2003;107(13):1757-63. doi: 10.1161.

17. Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, Ostriker AC, Greif DM, Rzucidlo EM, Martin KA. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease. JVS Vasc Sci. 2021;2:79-94. doi: 10.1016/j.jvssci.2021.04.001.

18. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. Cardiovasc Res. 2021;117(13):2525-2536. doi: 10.1093/cvr/cvab303.

19. Kapnisis K, Stylianou A, Kokkinidou D, Martin A, Wang D, Anderson PG, Prokopi M, Papastefanou C, Brott BC, Lemons JE, Anayiotos A. Multilevel Assessment of Stent-Induced Inflammation in the Adjacent Vascular Tissue. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(8):4747-4760. doi: 10.1021/acsbiomaterials.3c00540.

20. Данилович А.И., Тарасов Р.С. Отдаленные исходы реваскуляризации миокарда и мозга при помощи чрескожных коронарных вмешательств и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(1):42-51. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.

REFERENCES

1. Bracale UM, Peluso A, Di Mauro E, Del Guercio L, Di Taranto MD, Giannotta N, Ielapi N, Provenzano M, Andreucci M, Serra R. Carotid Endarterectomy versus Carotid Artery Stenting With Double-Layer Micromesh Carotid Stent: Contemporary Results of a Single-Center Retrospective Study. Ann Vasc Surg. 2022;82:41-46. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.073..

2. Oushy SH, Essibayi MA, Savastano LE, Lanzino G. Carotid artery revascularization: endarterectomy versus endovascular therapy. J Neurosurg Sci. 2021;65(3):322-326. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05207-8.

3. Saw J. Carotid artery stenting for stroke prevention. Can J Cardiol. 2014;30(1):22-34. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.030.

4. Thomas MA, Pearce WH, Rodriguez HE, Helenowski IB, Eskandari MK. Durability of Stroke Prevention with Carotid Endarterectomy and Carotid Stenting. Surgery. 2018; 164(6):1271-1278. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.041.

5. Gabrielli R, Siani A, Smedile G, Rizzo AR, Accrocca F, Bartoli S. Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy in Terms of Neuroprotection DW-MRI Detected and Neuropsychological Assessment Impairment. Ann Vasc Surg. 2024;98:68-74. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.046.

6. Jácome F, Oliveira-Pinto J, Dionísio A, Coelho A, Ramos JF, Mansilha A. Mini-skin longitudinal incision versus traditional longitudinal incision for carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. Int Angiol. 2024;43(5):533-540. doi: 10.23736/S0392-9590.24.05300-8.

7. Park S, Kim BJ, Choi HY, Chang DI, Woo HG, Heo SH. Risk factors of in-stent restenosis after carotid angioplasty and stenting: long-term follow-up study. Front Neurol. 2024;15:1411045. doi: 10.3389/fneur.2024.1411045.

8. Kumar R, Batchelder A, Saratzis A, AbuRahma AF, Ringleb P, Lal BK, Mas JL, Steinbauer M, Naylor AR. Restenosis after Carotid Interventions and Its Relationship with Recurrent Ipsilateral Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017;53(6):766-775. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.02.016.

9. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. World Neurosurg. 2019;125:414-424. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.065.

10. Achim A, Lackó D, Hüttl A, Csobay-Novák C, Csavajda Á, Sótonyi P, Merkely B, Nemes B, Ruzsa Z. Impact of Diabetes Mellitus on Early Clinical Outcome and Stent Restenosis after Carotid Artery Stenting. J Diabetes Res. 2022;2022:4196195. doi: 10.1155/2022/4196195.

11. Déglise S, Bechelli C, Allagnat F. Vascular smooth muscle cells in intimal hyperplasia, an update. Front Physiol. 2023;13:1081881. doi: 10.3389/fphys.2022.1081881.

12. Haybar H, Pezeshki SMS, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. Curr Cardiol Rev. 2020;16(4):285-291. doi: 10.2174/1573403X15666190620141129.

13. Datz JC, Steinbrecher I, Meier C, Hagmeyer N, Engel LC, Popp A, Pfaller MR, Schunkert H, Wall WA. Patient-specific coronary angioplasty simulations - A mixed-dimensional finite element modeling approach. Comput Biol Med. 2025;189:109914. doi: 10.1016/j.compbiomed.2025.109914.

14. Gharaibeh Y, Lee J, Zimin VN, Kolluru C, Dallan LAP, Pereira GTR, Vergara-Martel A, Kim JN, Hoori A, Dong P, Gamage PT, Gu L, Bezerra HG, Al-Kindi S, Wilson DL. Prediction of stent under-expansion in calcified coronary arteries using machine learning on intravascular optical coherence tomography images. Sci Rep. 2023;13(1):18110. doi: 10.1038/s41598-023-44610-9.

15. Tan RP, Hung JC, Chan AHP, Grant AJ, Moore MJ, Lam YT, Michael P, Wise SG. Highly reproducible rat arterial injury model of neointimal hyperplasia. PLoS One. 2023; 18(8): e0290342. doi: 10.1371/journal.pone.0290342.

16. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. Circulation. 2003;107(13):1757-63. doi: 10.1161.

17. Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, Ostriker AC, Greif DM, Rzucidlo EM, Martin KA. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease. JVS Vasc Sci. 2021;2:79-94. doi: 10.1016/j.jvssci.2021.04.001.

18. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. Cardiovasc Res. 2021;117(13):2525-2536. doi: 10.1093/cvr/cvab303.

19. Kapnisis K, Stylianou A, Kokkinidou D, Martin A, Wang D, Anderson PG, Prokopi M, Papastefanou C, Brott BC, Lemons JE, Anayiotos A. Multilevel Assessment of Stent-Induced Inflammation in the Adjacent Vascular Tissue. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(8):4747-4760. doi: 10.1021/acsbiomaterials.3c00540.

20. Danilovich A.I., Tarasov R.S. Long-term outcomes of myocardial and cerebral revascularization with combined or staged percutaneous interventions and carotid endarterectomy. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(1):42-51. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-1-42-51.

Для цитирования: *Богданов Л.А., Кошелев В.А., Шабаев А.Р., Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Влияние исходного состояния стенки внутренней сонной артерии на характер ее ремоделирования после стентирования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(4): 216-227. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-216-227*

To cite: *Bogdanov L.A., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Atherosclerosis severity affects arterial remodeling after the carotid angioplasty. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(4): 216-227. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-4-216-227*