

# Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аспирированных из сосудов тромбов у больных инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента

А.С. Сисакян<sup>1,2</sup>, А.Г. Мхитарян<sup>1</sup>, В.Г. Саакян<sup>1</sup>, А.С. Кочарян<sup>1</sup>, Б.А. Асатрян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Республика Армения;

<sup>2</sup>Клиника общей и инвазивной кардиологии университетской больницы №1 Ереванского государственного медицинского университета, Ереван, Республика Армения

## Резюме

**Цель исследования:** оценить морфологические и иммуногистохимические характеристики аспирированных тромбов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента, которым провели чрескожное коронарное вмешательство.

**Материалы и методы.** Исследовали тромбы, полученные от 67 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента. Проводили макроскопический и иммуногистохимический анализы для определения клеточных компонентов тромбов. Использовали иммуногистохимический метод пероксидаза-антипероксидазы с помощью моноклональных антител к CD4, CD8, CD15, CD63 и CD105 с использованием диаминобензидина в качестве визуализирующего агента для исследования потенциального вовлечения различных клеточных субпопуляций.

**Результаты.** Макроскопический анализ выявил рыхлые тромбы с видимыми слоями (*lines of Zahn*), которые при микроскопическом анализе выявлялись в виде рыхлой сетчатой структуры волокон фибрина с компактными скоплениями активированных тромбоцитов. Тромбоциты были окружены нейтрофильными гранулоцитами. Иммуногистохимический анализ подтвердил, что сгусток содержит CD63 позитивные активированные тромбоциты и лейкоциты. Гранулоциты были положительны к CD15-антигену. Иммуногистохимический анализ выявил также наличие CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов и CD4<sup>+</sup> Т-хелперных лимфоцитов. В аспирированных тромбах не выявлено экспрессии iNOS, CD105 и сосудистого эндотелиального фактора роста.

**Заключение.** Гистопатологический анализ тромбов у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента выявил возможное наличие активированных CD63<sup>+</sup>-тромбоцитов и CD15<sup>+</sup>-нейтрофильных гранулоцитов. Активированные тромбоциты и нейтрофилы могут играть важную патогенетическую роль в тромбовоспалительном процессе, приводящем к дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию острого тромбоза при остром инфаркте миокарда с подъемом ST сегмента.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, коронарный тромбоз, активированные тромбоциты, тромбэктомия, иммуногистохимия.

*Для цитирования:* Сисакян А.С., Мхитарян А.Г., Саакян В.Г. и др. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аспирированных из сосудов тромбов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 21–25. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000199

## Morphological and Immunohistochemical Characteristics of Aspirated Thrombi in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction

H.S. Sisakian<sup>1,2</sup>, A.G. Mkhitarian<sup>1</sup>, V.G. Sahakyan<sup>1</sup>, A.S. Kocharyan<sup>1</sup>, B.A. Asatryan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

<sup>2</sup>Clinic of General and Invasive Cardiology, University Hospital №1, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

**The aim** of study was to evaluate the morphological and immunohistochemical characteristics of aspirated thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing precutaneous coronary intervention to find the possible platelet activation and inflammatory cell involvement in coronary thrombi.

**Materials and methods.** Thrombi collected from 67 patients with ST-elevation myocardial infarction were studied. Macroscopic and immunohistochemical analyses were performed to reveal the cellular components of thrombi. The peroxidase-antiperoxidase immunohistochemical method was applied with monoclonal antibodies to CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD15<sup>+</sup>, CD63<sup>+</sup> and CD105<sup>+</sup> using diaminobenzidine agent as a visualization agent to investigate the potential involvement of different cellular subpopulations.

**Results.** The macroscopic examination revealed friable thrombi with apparent laminations (*lines of Zahn*). Microscopic analysis of thrombi revealed a loose meshwork of fibrin fibers with compact accumulation of activated platelets. The platelets were surrounded by neutrophilic granulocytes. The immunohistochemical analysis confirmed that cell aggregates are consisting of CD 63<sup>+</sup> activated platelets and leucocytes. The granulocytes also tested positive for CD15 antigen. The immunohistochemical analysis revealed the presence of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-lymphocytes and CD4<sup>+</sup> helper T-lymphocytes. No expression of iNOS, CD105 and VEGF was found in the analyzed thrombi.

**Conclusions.** The histopathological evaluation of thrombi in patients with acute ST-elevation myocardial infarction revealed the presence of activated CD63<sup>+</sup> platelets and CD15<sup>+</sup> neutrophilic granulocytes. Activated platelets and neutrophils may play a role in thromboinflammatory activation course leading to destabilization of atherosclerotic plaque and development of acute thrombosis in patients with ST-elevation acute myocardial infarction.

*Keywords:* myocardial infarction, coronary thrombosis, activated platelets, thrombectomy, immunohistochemistry

*For citation:* Sisakian H.S., Mkhitarian A.G., Sahakyan V.G., et al. Morphological and Immunohistochemical Characteristics of Aspirated Thrombi in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 21–25. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000199

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ – электрокардиограмма

iNOS – индуцибельная синтетаза оксида азота

Острая окклюзия коронарной артерии в результате разрыва атеросклеротической бляшки, эрозии с последующим тромбообразованием приводят к развитию острого инфаркта миокарда с подъемом *ST* сегмента [1]. Ряд клеточных механизмов играет ключевую роль в развитии местного воспаления, активации тромбоцитов и формировании тромба [2]. Разрыв богатой липидами бляшки, который является серьезным тромбогенным провоцирующим механизмом, стимулирует скопление тромбоцитов. Вместе с тем адгезия и агрегация тромбоцитов вместе с формированием полимерной сети фибрина приводят к формированию тромба, который ограничивает локальный коронарный кровоток. Известно, что местная воспалительная реакция может способствовать развитию нестабильной бляшки [3]. Ряд исследований указывает, что эритроциты, нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты могут присутствовать в тромбе уже через несколько часов после начала симптомов [4–7]. Несмотря на данный факт, патофизиологическая роль различных субпопуляций клеток в процессе формирования коронарных тромбов остается не до конца выявленной. Морфологическая оценка клеточного состава коронарных тромбов может являться важным шагом к пониманию патофизиологии дестабилизации бляшки и формированию окклюзирующих тромбов.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является золотым стандартом лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом *ST* сегмента. Дополнительная аспирация тромба (тромбэктомия) выполняется по необходимости и дает возможность проведения морфологического анализа тромба [8]. В данном исследовании нашей целью было изучение морфологии и иммуногистохимических характеристик аспирированных тромбов у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом *ST* сегмента при коронарной ангиопластике и определение возможных патофизиологических механизмов, приводящих к активации тромбоцитов и вовлечению клеточных медиаторов воспаления в формировании коронарных тромбов.

## Материалы и методы

Проведен проспективный скрининг всех пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом *ST* сегмента, которым проведено ЧКВ в период с января 2013 по апрель 2014 г. Диагноз острого инфаркта миокарда с подъемом *ST* сегмента поставлен больным, обратившимся в Университетскую клинику с симптомами ишемии миокарда и наличием боли более 30 мин, с обнаруженным подъемом сегмента *ST*>2 мм в двух смежных отведениях электрокардиограммы (ЭКГ), повышенным уровнем высокоспецифического тропонина-Т. Все ЧКВ проведены в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда при лечении острого ин-

## Клиническая характеристика больных [n (%)]

Общее число пациентов	67
Возраст, годы (средний±СО)	58,4±12,9
Мужчины	40 (59,7)
Сахарный диабет	17 (25,4)
Дислипидемия	49 (73,1)
Курящие	37 (55,2)
Инсульт в анамнезе	2 (2,9)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (10,4)
ЧКВ в анамнезе	5 (7,4)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	2 (2,9)
Систолическая сердечная недостаточность в анамнезе	6 (8,9)
Острая сердечная недостаточность (Kilip II)	21 (31,1)
Острая сердечная недостаточность (Kilip III)	5 (7,4)
Кардиогенный шок	2 (2,9)
Инфаркт-зависимая артерия	
Передняя нисходящая артерия	31 (46,2)
Огибающая артерия	14 (20,9)
Правая коронарная артерия	22 (32,8)
Оценка постпроцедурального кровотока TIMI 3	49 (73,1)
Многососудистая болезнь	23 (34,3)

фаркта миокарда с подъемом *ST* сегмента в течение 12 ч от начала симптомов и достоверным подъемом сегмента *ST* [9, 10]. Больные, которым провели тромбоаспирацию, были включены в исследование. Клинические характеристики всех больных, включенных в исследование, приведены в таблице.

Пациенты, у которых не удалось получить аспирированный тромб или аспирированные материалы не удалось проанализировать гистохимически, исключались из исследования. Все пациенты получали аспирин в начальной дозе 250 мг, клопидогрел в нагрузочной дозе 300–600 мг, гепарин 500 ЕД внутривенно в догоспитальном периоде или при поступлении в стационар. Инфаркт-зависимой артерией при ЧКВ считалась артерия, обеспечивающая кровоснабжение стенки левого желудочка (ЛЖ) с соответствующими отведениями ЭКГ-изменений с подъемом *ST* сегмента. Тромбоаспирация проводилась пациентам, если тромб визуализировался после коронарной ангиографии до использования каких-либо интервенционных вмешательств, кроме коронарного проводника и инструментов для тромбэктомии. Решение о проведении тромбоаспирации принималось инвазивным кардиологом исходя из коронароангиографической характеристики. Никто из пациентов не получал тромболитической терапии или ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов до проведения коронарной ангиопластики.

Сведения об авторах:

Мхитарян Армен Геворкович – к.м.н., доцент каф. патологической анатомии Клиники патологии

Саакян Виктория Гагиковна – врач-цитолог Клиники патологии

Кочарян Ани Сейрановна – научный соискатель каф. кардиологии факта общей медицины

Асатрян Бабкен Арсенович – клинический ординатор каф. кардиологии факта общей медицины

Контактная информация:

Сисакян Амаяк Сосевич – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии факта общей медицины, рук. клиники общей и инвазивной кардиологии университетской больницы №1 Ереванского государственного медицинского университета, тел.: +374 10 58-20-23, +374 91 40-95-27; e-mail: hamayak.sisakian@doctor.com

Аспирированные тромбы немедленно фиксировали в 10% растворе нейтрального буферного формалина. Материалы, включающие парафин, неоднократно рассекались и помещались на предметное стекло. Срезы окрашивали при помощи гематоксилина и эозина для световой микроскопии. Визуализация фибрина проводилась методом окраски Picro-Malory. С целью исследования клеточных компонентов и активированных тромбоцитов использован иммуногистохимический метод ПАП (пероксидаза-антипероксидаза) с помощью моноклональных антител к CD4, CD8, CD15, CD63 и CD105, с использованием диаминобензидина в качестве визуализирующего агента (Spring Bioscience).

Для визуализации фибрина срезы окрашивались методом Picro-Malory. Используются следующие первичные антитела (Spring Bioscience): CD15 (дильюция 1:50, клон SP159, моноклональный кролик), CD105 (дильюция 1:50, клон N/A, поликлональный кролик), антитела к фактору роста сосудистого эндотелия (дильюция 1:100, клон SP28, моноклональный кролик), антитела к индуцибельной синтетазе оксида азота (iNOS) (дильюция 1:100, клон SP28, моноклональный кролик), CD63 (дильюция 1:200, клон SPM524, моноклональная мышь), CD4 (дильюция 1:50, клон SP35, моноклональный кролик) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8) (дильюция 1:100, клон SP16, моноклональный кролик) стандартным ПАП методом, с последующей визуализацией с определением активности пероксидазы на основе реакции диаминобензидина с использованием системы детекции HRP DAB. Также исследовали анти-NOS и анти-СЭФР (сосудистый эндотелиальный фактор роста) антитела.

При статистическом анализе переменные выражены в процентах.

Протокол исследования одобрен комитетом этики Ереванского государственного медицинского университета.

## Результаты

В целом собраны и исследованы тромбы, полученные от 67 пациентов. Макроскопический анализ выявил рыхлые тромбы, которые впоследствии при микроскопии представлены с видимыми слоями (*lines of Zahn*), тромбоцитов и депозитами фибрина, чередующиеся темными слоями эритроцитов. Микроскопический анализ тромбов выявил также рыхлую сетчатую структуру волокон фибрина с компактными скоплениями CD63 положительных клеток (рис. 1, см. на цветной вклейке).

Тромбоциты были окружены нейтрофильными гранулоцитами, местами с обширными очагами микроабсцессоподобной аккумуляции. Агрегаты содержали небольшое количество дегенерированных эритроцитов, которые встречались на фибриновой нити в качестве зон аккумуляции групп клеток с сохранной морфологией (рис. 2, см. на цветной вклейке).

Имуногистохимический анализ выявил агрегаты клеток, состоявших из CD63 положительных активированных тромбоцитов. В цитоплазме окружающих нейтрофилов обнаружены азурофильные включения (гранулы), положительные к CD63 [11]. Помимо CD63 положительных, гранулоциты были также положительны к CD15-антигену, так же известному как Leu-M1 и Lewis X антигены, которые играют роль в активации фагоцитов и хемотаксисе [12] (рис. 3, см. на цветной вклейке).

Имуногистохимический анализ, направленный на выявление CD8 и CD4, выявил наличие CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов и CD4<sup>+</sup> Т-хелперных лимфоцитов (рис. 4, см. на цветной вклейке). В анализированных тромбах не выявлено экспрессии iNOS, CD105 и СЭФР.

## Обсуждение

Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию атеросклероза и тромбоза, представляют многосторонние изменения, включающие воспаление, эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитов. Тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие с последующим формированием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, по данным ряда исследований, играет важную роль в развитии нестабильной бляшки и острого коронарного синдрома [13, 14]. Активация тромбоцитарного ответа может провоцировать развитие нестабильной атеросклеротической бляшки, агрегацию тромбоцитов, активацию провоспалительных цитокинов и ряда факторов, способствующих тромбообразованию [15]. Активация тромбоцитов с последующим высвобождением биологически активных субстанций может спровоцировать также адгезию нейтрофилов к воспаленному эндотелию [16]. Ряд исследований показал, что альфа-гранулы тромбоцитов содержат адгезивные протеины, факторы коагуляции и ангиогенеза, такие как тромбоцитарный фактор 4 и Р-селектин, которые могут иметь вклад или даже играть ключевую роль в формировании тромба [17]. Тем не менее большинство предыдущих исследований были сосредоточены на гистологических характеристиках описания тромбов, в то время как иммуногистохимическая оценка для выявления возможных клеточных факторов, вовлеченных в развитие тромбогенеза, не проводилась [7, 18, 19]. Принимая во внимание вышеперечисленные клеточные патофизиологические механизмы, мы изучили морфологические характеристики тромбов у пациентов с коронарным атеротромбозом, приводящим к острому инфаркту миокарда с подъемом ST сегмента.

Результаты нашего исследования демонстрируют наличие активированных тромбоцитов и компонентов эритроцитов в аспирированных тромбах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента, используя иммуногистохимический анализ клеточных антигенов с окраской. Хотя предыдущие исследования выявили наличие тромбоцитов, сети фибрина, эритроцитов и лейкоцитов в коронарных тромбах, наличия активированных и CD63 положительных тромбоцитов непосредственно в коронарных тромбах при тромбэктомии не выявлено [2, 6, 20]. Прогресс в технике проведения тромбэктомии позволил нам провести более детальную оценку морфологических и иммуноморфологических характеристик компонентов тромбов.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что тромбы в коронарных артериях богаты тромбоцитами и эритроцитами, а положительная окраска CD63-антигена в тромбах указывает на возможное участие мегакариоцитов, в частности активированных тромбоцитов, в формировании коронарных тромбов, поскольку отрицательная реакция на CD105-антиген для выявления гранулоцитов может указать на более вероятное наличие тромбоцитов. В неактивных тромбоцитах CD63 присутствует лишь на мембранах плотных гранул и лизосом и перемещается в цитоплазматическую мембрану в результате активации тромбоцитов и экзоцитоза, где соединяется с комплексом интегринов тромбоцитов альфа-IIbбета3-CD9 и актином цитоскелета в альфа-IIbбета3-зависимой форме [21]. Данный процесс приводит к экспрессии CD63 на цитоплазматической мембране [22].

В исследовании К. Arakawa и соавт. степень аккумуляции нейтрофилов в аспирированных тромбах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента являлась независимым предиктором резольции ST сегмента и функции ЛЖ через 6 мес [23]. В нашем исследовании мы

обнаружили в аспирированных тромбах гранулоциты, положительные к CD15, что свидетельствует о наличии активности воспалительной локальной реакции.

Гистохимический анализ продемонстрировал также наличие CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в коронарных тромбах, что свидетельствует о возможном вовлечении активированных лимфоцитов в формирование тромба. В атеросклеротической бляшке найдены Т-лимфоциты (и CD4<sup>+</sup>-хелперы, и цитотоксические CD8<sup>+</sup>) наряду с макрофагами. Данные из нескольких исследований на животных продемонстрировали, что специализированные Т- и В-клетки могут иметь как провоцирующие, так и стимулирующие эффекты на атеросклероз [24]. В частности, Т-клетки могут играть важную роль во взаимодействии между сосудами и иммунной системой посредством усиления воспаления в стенке сосуда и развития атеросклероза. Выдвинутая ранее теория, что сосудистое воспаление может являться важным фактором развития атеросклероза, привела к осуществлению клинических исследований по изучению фармакологического воздействия на воспалительные цитокины, интерлейкин (ИЛ)-1 (на которые таргетно действует канакиумаб – человеческие моноклональные анти-ИЛ-1b антитела в исследовании CANTOS), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-β [на которые таргетно действуют малые дозы метотрексата в исследовании Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT trial)] [25].

Ограничения в проведенном нами исследовании: решение о проведении тромбоаспирации принималось интервенционными кардиологами Клиники общей и инвазивной кардиологии университетской больницы №1 и, следовательно, не было протокола по предварительной селекции кандидатов среди всех пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента. Данные о начале ангинозных болей основаны на субъективном описании пациентов, что в ряде случаев может усложнить определение точного начала про-

цесса тромбообразования. Таким образом, несмотря на наличие ST элевации на ЭКГ, которая считается наиболее объективным маркером начала инфаркта миокарда и окклюзии коронарной артерии, давность тромба определить сложно, так как точное время развития окклюдированного тромба из неокклюдированного может не соответствовать клинической манифестации острого инфаркта миокарда с подъемом ST сегмента.

## Заключение

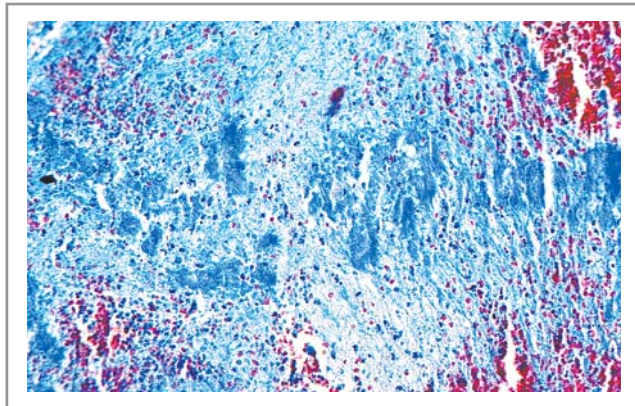
Гистопатологический анализ тромбов у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента выявил наличие активированных CD63<sup>+</sup>-тромбоцитов и CD15<sup>+</sup>-нейтрофильных гранулоцитов. Наличие клеток CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> может свидетельствовать о вовлечении в патофизиологический процесс формирования тромба активированных лимфоцитов и требует дальнейших исследований. Полученные данные показывают, что активированные тромбоциты и нейтрофилы могут быть важными факторами, вовлеченными в процесс тромбовоспалительной активации, приводящей к дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию острого тромбоза у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента. Дальнейшие исследования в этом направлении должны уточнить потенциальную роль активированных тромбоцитов в провоцировании тромбовоспалительного ответа, что улучшит понимание процесса формирования тромба. Выявление механизмов, лежащих в основе тромбообразования, в дальнейшем поможет в разработке новых терапевтических возможностей для предотвращения развития тромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

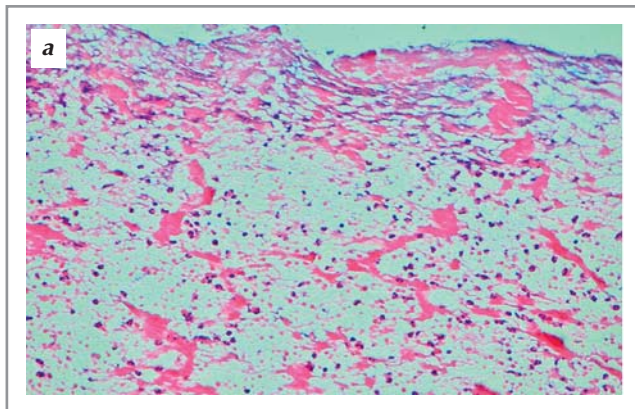
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Davies MJ & Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53(4):363-73.
- Srikanth S & Ambrose JA. Pathophysiology of coronary thrombus formation and adverse consequences of thrombus during PCI. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(3):168-76. doi: 10.2174/157340312803217247
- Hansson GK, Libby P & Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278(5):483-93. doi: 10.1111/joim.12406
- Ramaola I, Padro T, Pena E, Juan-Babot O, Cubedo J, Martin-Yuste V, et al. Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36(16):965-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehu356
- Sadowski M, Zabczyk M & Undas A. Coronary thrombus composition: links with inflammation, platelet and endothelial markers. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):555-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.020
- Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1359-67. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.077
- Yunoki K, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Iwasa Y, Komatsu R, et al. Erythrocyte-rich thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: association with oxidative stress and its impact on myocardial reperfusion. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1480-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehr486
- Кашгалал В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития. *Креативная кардиология*. 2015;3:5-15 [Kashgalap VV, Zavyrylina IN, Barbarash OL. Endovaskulyarnaya revaskulyarizatsiya pri ostrom koronarnom sindrome s pod'emom segmenta ST v Rossii: problemy i perspektivy dal'nieshego razvitiya. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015;3:5-15 (In Russ.)].
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Cham BP, Gerrard JM & Bainton DF. Granulophysin is located in the membrane of azurophilic granules in human neutrophils and mobilizes to the plasma membrane following cell stimulation. *Am J Pathol*. 1994;144(6): 1369-80.
- Kerr MA & Stocks SC. The role of CD15-(Le(X))-related carbohydrates in neutrophil adhesion. *Histochem J*. 1992;24(11):811-26.
- Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1002-6.
- Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in ba-

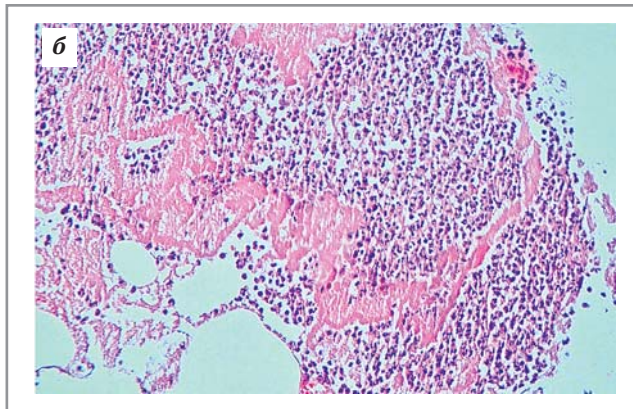
**К статье А.С. Сисакян и соавт. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аспирированных из сосудов тромбов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента»**



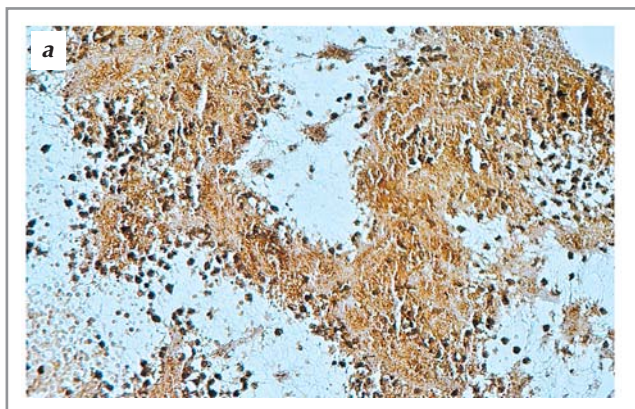
**Рис. 1.** Рыхлая сетчатая структура фибрина, окрашенная методом Picro-Malory. Ув. 100.



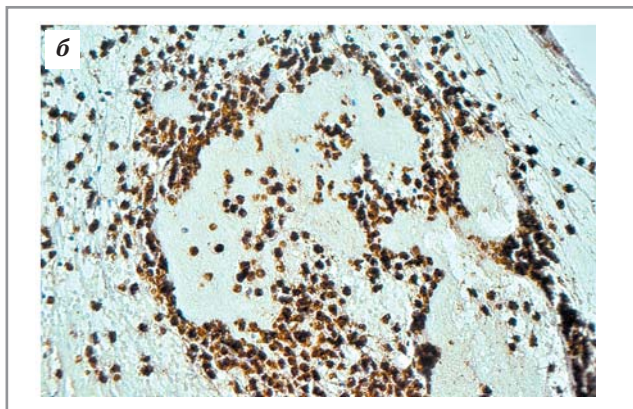
**Рис. 2, а.** Агрегаты тромбоцитов, окруженные гранулоцитами. Ув. 100.



**Рис. 2, б.** Множественные участки аккумуляции нейтрофильных гранулоцитов. Ув. 100.

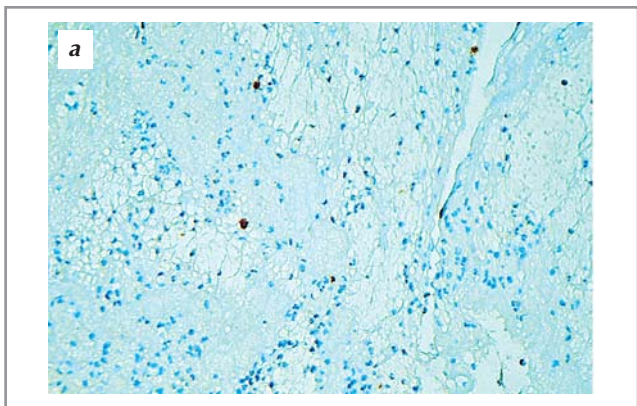


**Рис. 3, а.** Агрегаты активированных тромбоцитов (CD63<sup>+</sup>). Видны также цитоплазматически позитивные гранулоциты. Ув. 100.

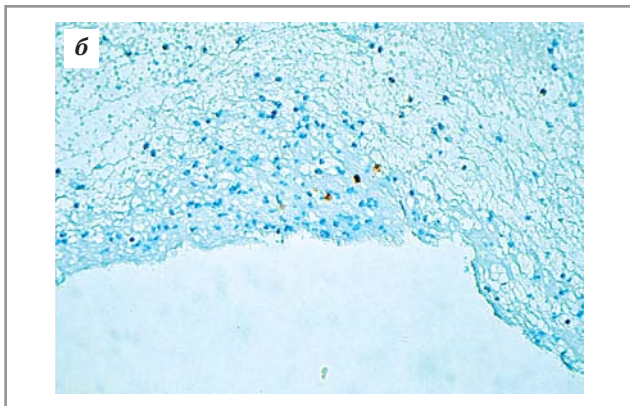


**Рис. 3, б.** Агрегаты тромбоцитов, окруженные CD15<sup>+</sup>-гранулоцитами. Ув. 100.

**К статье А.С. Сисакян и соавт. «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аспирированных из сосудов тромбов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента»**



*Рис. 4, а.* Визуализация цитотоксических (CD8<sup>+</sup>) Т-лимфоцитов. Ув. 100.



*Рис. 4, б.* Визуализация Т-хелперных лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>). Ув. 100.

- boons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(13):1533-7.
15. Тращенко А.С. Клинико-иммунологические особенности течения инфаркта миокарда с зубцом Q: дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2010:122 с. [Trashchenko AS. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya infarkta miokarda s zubsom Q: dis. ... kand. med. nauk. Kemerovo, 2010: 122 s (In Russ.)].
16. Duerschmied D, Suidan GL, Demers M, Herr N, Carbo C, Brill A, et al. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. *Blood*. 2013;121(6):1008-15. doi: 10.1182/blood-2012-06-437392
17. Shi G, Field DJ, Long X, Mickelsen D, Ko KA, Ture S, et al. Platelet factor 4 mediates vascular smooth muscle cell injury responses. *Blood*. 2013;121(21):4417-27. doi: 10.1182/blood-2012-09-454710
18. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Rittersma SZ, Li X, Ploegmakers HP, et al. Histopathological features of aspirated thrombi after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2009;4(6): e5817. doi: 10.1371/journal.pone.0005817
19. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(9):1160-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000157141.00778.AC
20. Kovacs A, Sotonyi P, Nagy AI, Tenekejdjiev K, Wohner N, Komorowicz E, et al. Ultrastructure and composition of thrombi in coronary and peripheral artery disease: correlations with clinical and laboratory findings. *Thromb Res*. 2015;135(4):760-6. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.004
21. Nishibori M, Cham B, McNicol A, Shalev A, Jain N & Gerrard JM. The protein CD63 is in platelet dense granules, is deficient in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome, and appears identical to granulophysin. *J Clinical Investigation*. 1993;91(4):1775-82.
22. Israels SJ & McMillan-Ward EM. CD63 modulates spreading and tyrosine phosphorylation of platelets on immobilized fibrinogen. *Thromb Haemost*. 2005;93(2):311-8. doi: 10.1160/TH04-08-0503
23. Arakawa K, Yasuda S, Hao H, Kataoka Y, Morii I, Kasahara Y, et al. Significant Association Between Neutrophil Aggregation in Aspirated Thrombus and Myocardial Damage in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009;73(1):139-44. doi: 10.1253/circj.CJ-08-0609
24. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M & Camici PG. The role of T- and B-cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(2):173-87. doi: 10.1111/cei.12477
25. Sparks JA, Barbhuiya M, Karlson EW, Ritter SY, Raychaudhuri S, Corrigan CC, et al. Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) Study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):133-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.003

Поступила 10.01.2019