



УДК 616.132.13-007.6-007.253-053.81

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА СРЕДНЕЙ ОБОЛОЧКИ АОРТЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАСШИРЕНИЕМ/РАССЛОЕНИЕМ ВОСХОДЯЩЕГО (ГРУДНОГО) ОТДЕЛА АОРТЫ

Валюженич Я. И.¹, Юдина О. А.², Рудой А. С.¹

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

² Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье рассмотрены изменения экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки аорты у пациентов с расширением/расслоением восходящего (грудного) отдела аорты. Отмечен ряд факторов, инициирующих образование аневризмы. Изменения внеклеточного матрикса определяют физиологическое или патологическое ремоделирование стенки аорты.

Ключевые слова: аневризма аорты, экстрацеллюлярный матрикс, эластические волокна, средней оболочки аорты.

Введение. Аневризма аорты характеризуется локализованным необратимым расширением просвета аорты на $\geq 50\%$ от его первоначального диаметра. Расширение индуцируется аберрантным и неблагоприятным ремоделированием стенки аорты. Формирование и прогрессирование развития аневризмы аорты обусловлено нарушением регуляции клеточных и внеклеточных событий. Средний слой стенки аорты (медиа) является наиболее изменчивой оболочкой артерий. Медиа состоит из concentрических эластических ламелей и гладкомышечных клеток, окруженных экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ). ЭЦМ является ключевым компонентом сосудистой стенки. Артериальный ЭЦМ в основном состоит из эластина, коллагена, протеогликанов (ПГ) и гликопротеинов. Эластические волокна и фибриллярный коллаген, составляющие до 50% сухого веса крупных артерий, являются преобладающими компонентами ЭЦМ в стенке аорты и почти полностью определяют ее механические свойства. Эластические волокна обеспечивают свойства растяжимости и отдачи, в то время как фибриллярные коллагены (преимущественно коллагены типа I и типа III) отвечают за прочность на растяжение стенки аорты, чтобы противостоять высокому давлению крови.

Состав и целостность внеклеточного матрикса являются ключевыми факторами, опре-

деляющими физические характеристики стенки аорты. Сосудистый ЭЦМ подвергается непрерывному физиологическому ремоделированию, в результате чего существующие белки ЭЦМ подвергаются протеолитической деградации с последующей заменой вновь синтезированными белками. В процессе утилизации белков ЭЦМ участвуют несколько семейств протеиназ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются наиболее изученными протеиназами, разрушающими ЭЦМ [1], в то время как другие металлопротеиназы, такие как ADAM, ADAM-TS или сериновые/цистеиновые протеазы, также способствуют этому процессу. На сегодняшний день идентифицировано 23 ММП человека, которые подразделяются на шесть групп в зависимости от их субстратной специфичности: коллагеназа, желатиназа, стромелизин, матрилизин, ММП мембранного типа и др. Протеолитическая активность ММП строго регулируется *in vivo* их эндогенными ингибиторами, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Устойчивый баланс в протеолитическом обмене белков ЭЦМ имеет решающее значение для поддержания структурной и функциональной целостности стенки аорты. Катепсины, семейство сериновых, цистеиновых и аспартилпротеаз, являются лизосомальными протеазами, которые могут расщеплять множественные компоненты ЭЦМ, включая фибронектин, ламинин и эла-

стин, и ряд компонентов, не входящих в ЭЦМ [2].

ЭЦМ включает в себя фибриллярную и нефибриллярную фракцию. К белкам ЭЦМ, которые играют центральную роль в формировании аневризмы относят эластин и колаген. Эластин является одной из основных молекул ЭЦМ, синтезируемых ГМК в аорте в ответ на механический стресс или давление, и формируется в виде комплекса белка эластина, собранного на платформе микрофибрилл. Эластические волокна придают стенке аорты уникальную способность расширяться и сжиматься, что необходимо для оптимальной перфузии крови по всему телу. Фрагментация эластических волокон является общим признаком развития аневризмы аорты.

Фибриллярные коллагены типа I и типа III составляют 80–90 % общего количества коллагена, присутствующего в аорте, в то время как коллагены типа IV, V, VI и VII представляют собой оставшуюся фракцию коллагенов. Обмен коллагена имеет решающее значение в регенерации сосудистой стенки. Помимо своего вклада в сосудистую структуру и прочность на растяжение, он может регулировать пролиферацию клеток посредством взаимодействия с интегринами. Снижение содержания коллагена и образование поперечных связей могут ослабить стенку аорты, что приведет к образованию аневризмы и/или расслоению аорты. Несоответствие содержания коллагена может отражать различные фазы ремоделирования аорты. Все это подчеркивает важность поддержания баланса содержания коллагена для нормального функционирования стенки аорты.

Протеогликианы и гликопротеины составляют нефибриллярную фракцию ЭЦМ, которая заполняет внеклеточное пространство, не занятое фибриллярным ЭЦМ, и взаимодействует с различными молекулами (факторами роста, цитокинами и др.), опосредуя их секвестрацию внутри ЭЦМ. Протеогликианы в стенке аорты в основном включают крупные протеогликианы, такие как версиканы и агреканы. Эти белки участвуют в развитии перичеллюлярного матрикса и способствуют пролиферации и миграции ГМК. Версиканы выявляются в интиме и меди, активно экспрессируются во время сосудистого воспаления. Отмечено массивное накопление агрекана и версикана при развитии аневризмы/расслоения грудного отдела аорты (АРГА) [3].

Тромбоспондины, семейство секретиремых гликопротеинов с антиангиогенными

функциями, в высокой степени экспрессируются в стенке аорты при воспалительных состояниях и являются антиангиогенными факторами, такими как и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β).

Фибронектин является преобладающим гликопротеином в стенке аорты и его экспрессия повышена в аневризматической аорте у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и стенозом трехстворчатого аортального клапана [4].

Впервые изменения ЭЦМ в 1928 г. были описаны швейцарским терапевтом О. Гзель. В 1929 г. австрийский патологоанатом Я. Эрдгейм описал клинический случай спонтанного разрыва аневризмы аорты, при гистологическом исследовании которой он обнаружил в медийном слое кистообразные пространства, заполненные полужидким серомукоидом. Так, в клиническую практику впервые был введен термин «идиопатический кистозный медионекроз Гзеля — Эрдгейма», который просуществовал до 2016 г. В 2016 г. Обществом сердечно-сосудистой патологии и Ассоциацией европейской сердечно-сосудистой патологии были разработаны два консенсусных документа относительно воспалительных заболеваний и невоспалительных дегенеративных заболеваний восходящей аорты, после чего был введен новый термин «мукоидное накопление внеклеточного матрикса» (МЕМА). МЕМА заменил множество терминов, в том числе и кистомедионекроз Эрдгейма. МЕМА включает в себя интраламеллярный процесс, происходящий внутри пластинки, и/или трансламеллярный процесс, распространяющийся на несколько пластинок.

Цель работы — установление особенности изменений экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки аорты у лиц молодого возраста с расширением/расслоением восходящего (грудного) отдела аорты.

Материалы и методы. В работе использованы послеоперационные фрагменты аневризмы грудной аорты, полученные во время протезирования аневризм грудной аорты в РНПЦ «Кардиология». Фрагменты аорты были взяты на границе расслоения и неизменной части, а также проксимальных и дистальных отделах резекции (не менее 6 фрагментов). Подготовленные образцы аорт обрабатывали по общепринятой методике. Исследование включало световую микроскопию с окраской гематоксилином и эозином, пентахромом по Мовату. При световой микроскопии оценивали следующие параметры: наличие фрагментации

и/или потери эластических волокон (EFFL) и мукоидное накопление внеклеточного матрикса (МЕМА), которое в свою очередь подразделялось на интраламеллярное (МЕМА-И) (накопление внеклеточного матрикса существенно не изменяет расположение ламеллярных единиц) и трансламеллярное (МЕМА-Т) (увеличение внеклеточного матрикса изменяет расположение ламеллярных единиц в разной степени), потерю ядер гладкомышечных

клеток (SMNL). Данные представлены на рисунке 1. Использовали разработанную нами систему оценки изменений, включающую степень тяжести: легкая — ≤ 3 ламеллярных единицы, умеренная — 4–10 ламеллярных единиц и тяжелая — ≥ 10 ламеллярных единиц. Также оценивали и распространенность патологического процесса: очаговое — $< 10\%$; мультифокальное — 10–30 %; и обширное — $> 30\%$.

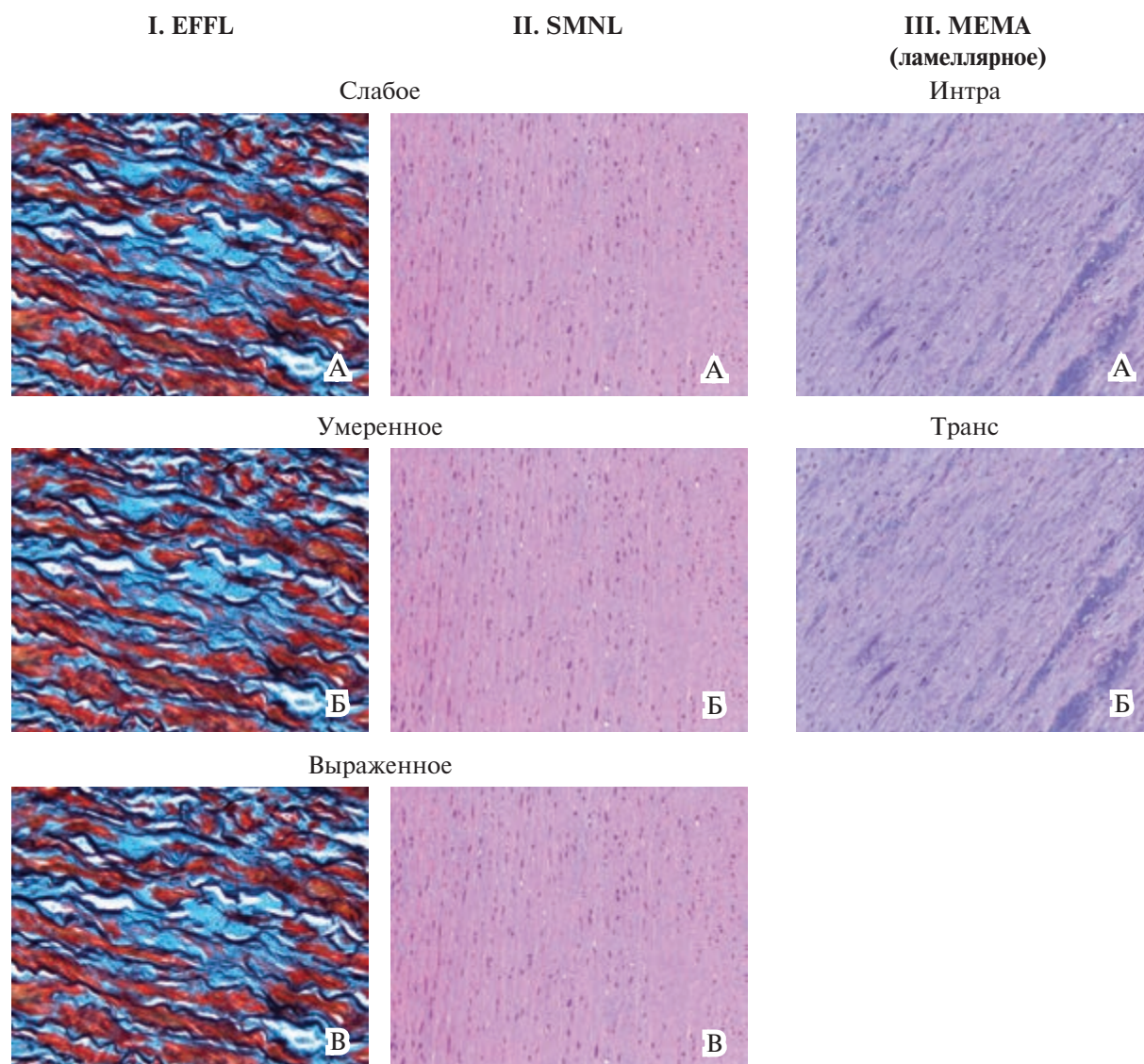


Рисунок 1 — Микроскопическая картина изменений меди аорты при наследственных нарушениях соединительной ткани:

I.A–B — окраска пентахромом по Мовату, $\times 400$; II.A — окраска Г и Э, $\times 200$; II.B — окраска Г и Э, $\times 400$; II.B — окраска Г и Э, $\times 100$; III.A–B — окраска Г и Э, $\times 200$

Патоморфологическое исследование выполняли «вслепую», без учета клинической информации о пациенте, двумя наблюдателями и одним экспертом. По совокупности полученных

морфологических и клинических данных образцы были разделены на группы. Статистическая обработка проведена в программе Statistica применением, *U*-критерия Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. В исследование был включен 21 пациент (20 мужчин и одна женщина). После проведения морфологической оценки выделены две группы: ОГ 1 — 18 (86 %) пациентов с генетически детерминированными наследственными заболеваниями и ОГ 2—3 пациента, у которых основным патологическим фактором развития аневризмы восходящей аорты являлась артериальная гипертензия. Группы не различались по возрасту 32,5 [22; 40] и 41 [30; 43] соответственно

($p = 0,26$). При сравнительной оценке размеров восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе в исследуемых группах не выявлено статистических различий ($p = 0,36$ и $p = 0,52$). Отмечено, что диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы был больше в ОГ 2, чем в ОГ 1 (59,5 [51; 68] мм и 51 [47; 63] мм соответственно, $p < 0,05$). Накопление мукоидного внеклеточного матрикса в группах выявлено у 15 (71 %) пациентов, а у 6 (29 %) пациентов не отмечено (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика исследуемых групп

| Параметр | ОГ 1 ($n = 18$; 86,0 %) | p | ОГ 2 ($n = 3$; 14,0 %) | p |
|---|------------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| Возраст Ме (межквартильный размер) | 32,5 [22; 40] | $p > 0,02$ | 41 [30; 43] | $p > 0,05$ |
| Пол м/ж, n (%) | 17/1 (94 %) | $p < 0,01$ | 3 (100 %) | $p > 0,05$ |
| Размер аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм Ме (межквартильный размер) | 49,5 [43; 54,5] | $p > 0,02$ | 59,5 [51; 68] | $p > 0,05$ |
| Размер аорты в восходящем отделе, мм Ме (межквартильный размер) | 51 [47; 63] | $p > 0,02$ | 48,5 [46; 51] | $p > 0,05$ |
| МЕМА I распространенность | | | | |
| Нет | 6 (33 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Фокальное | 5 (28 %) | $p > 0,05$ | 2 (67 %) | $p > 0,05$ |
| Мультифокальное | 7 (39 %) | $p > 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |
| Обширное | — | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| МЕМА I степень | | | | |
| Нет | 6 (33 %) | $p < 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Незначительное | 2 (11 %) | $p < 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |
| Умеренное | — | $p < 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Выраженное | 10 (56 %) | $p < 0,05$ | 2 (67 %) | $p > 0,05$ |
| МЕМА T распространенность | | | | |
| Нет | 6 (33 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Фокальное | 6 (33 %) | $p > 0,05$ | 2 (67 %) | $p > 0,05$ |
| Мультифокальное | 5 (28) | $p > 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |
| Обширное | 1 (6 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| МЕМА T степень | | | | |
| Нет | 6 (33 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Незначительное | 5 (28 %) | $p > 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |
| Умеренное | 1 (6 %) | $p > 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |
| Выраженное | 6 (33 %) | $p > 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |
| Фрагментация и/или потеря эластических волокон, распространенность | | | | |
| Нет | 7 (39 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Фокальная | 8 (44 %) | $p > 0,05$ | 2(67 %) | $p > 0,05$ |
| Мультифокальная | 3 (17 %) | $p > 0,05$ | 1(33 %) | $p > 0,05$ |
| Обширная | — | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Фрагментация и/или потеря эластических волокон, степень | | | | |
| Нет | 7 (38 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Незначительная | 3 (17 %) | $p > 0,05$ | 2 (67 %) | $p > 0,05$ |
| Умеренная | 3 (17 %) | $p > 0,05$ | — | $p > 0,05$ |
| Выраженная | 5 (28 %) | $p > 0,05$ | 1 (33 %) | $p > 0,05$ |

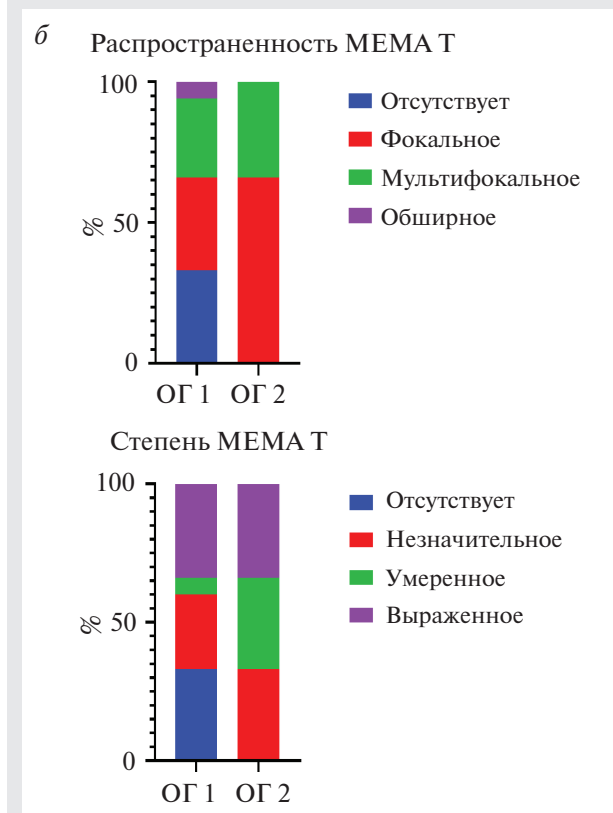
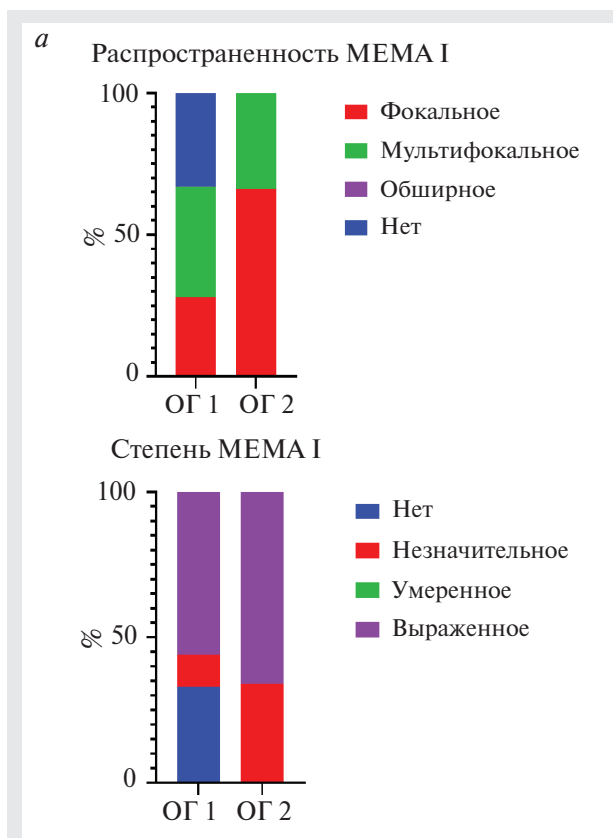


Рисунок 2 — Сравнительная характеристика:
а — МЕМА-I по распространенности;
б — МЕМА-T по степени выраженности

На рисунке 2 представлена характеристика по распространенности и степени выраженности МЕМА-I и МЕМА-T в ОГ 1 и ОГ 2. В ОГ 1 преобладало фокальное 5 (28 %) и мультифокальное 7 (39 %) выраженное 10 (56 %) МЕМА-I, изменения в ОГ 2 носили фокальный 2 (67 %) выраженный характер 2 (67 %). МЕМА-T в ОГ 1 чаще ($p < 0,05$) наблюдали фокальное 6 (33 %) и мультифокальное 5 (28 %) незначительной 5 (28 %) и выраженной 6 (33 %) степени, в ОГ 2 установлена фокальная 2 (67 %) распространенность процесса, которая варьировала от незначительной до выраженной. Фрагментация эластических волокон была выраженной 5 (28 %) в ОГ 1 и характеризовалась фокальной 8 (44 %) распространенностью, в ОГ 2 фрагментация эластических волокон была незначительной 2 (67 %).

Клинические исследования последних десятилетий выявили растущую связь между мутациями в белках ЭЦМ и аневризмой аорты. Многие из этих мутаций хорошо известны, поскольку они лежат в основе наследственных синдромальных форм заболеваний, таких как синдром Марфана, синдром Лойса — Дитца и синдром Элерса — Данлоса, другие в основном ответственны за несиндромальные расстройства, связанные с аневризмой [5]. В нашем исследовании были выявлены изменения не только ЭЦМ в ОГ 1, но и установлены различные паттерны изменений эластических волокон и внеклеточного матрикса. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выраженное МЕМА-T может наблюдаться не только при аортите, как указывают доступные литературные источники [6], но и в группе пациентов с генетическими аортопатиями в сочетании с выраженным поражением эластических волокон (высокие баллы EFL). Полученные нами данные согласуются с данными корреляционного анализа между воспалительными и дегенеративными аортопатиями: изменения МЕМА-T и МЕМА-I были связаны с низкими показателями воспаления, их изменения рассматривали как стадийность воспалительного повреждения.

«Старение» структурных составляющих стенки аорты является основным звеном в морфогенезе медийной дегенерации независимо от наличия сопутствующей патологии у пациента. В медиі стареющих аорт обнаруживается снижение количества эластических волокон и гладкомышечных клеток, а также

увеличение объема внеклеточного матрикса. При анализе патогистологических изменений установлено несоответствие «сосудистого возраста» аорты паспортному: во всех случаях отмечалось раннее «сосудистое» старение.

Авторами исследования было установлено, что более высокие показатели EFFL, и МЕМА-Т выявлялись у пациентов ОАС [7]. Нами же установлено, что показатели МЕМА-І не различались во всех подгруппах независимо от диаметра восходящей аорты ($p > 0,05$). Показатели МЕМА-І также не демонстрировали статистически значимых различий в группах ($p > 0,05$).

Авторами доступных публикаций К. М. Waters с соавт. было высказано предположение, что гистологический профиль этих двух образований может различаться: MFS вызывает преимущественно МЕМА-Т, а LDS демонстрирует больше МЕМА-І [8]. Пациенты с СМ в нашем исследовании с равной вероятностью проявляли трансламеллярную МД, как и интраламеллярную МД.

Изменения эластических волокон в равной степени выявлены в ОГ 2 и смешанной группе ОГ 1 ($p < 0,05$). По нашему мнению, это может быть объяснено гетерогенностью различных причинных состояний.

Заключение. Понимание клеточных и молекулярных событий, приводящих к развитию аневризмы восходящей аорты у человека, является ключом к идентификации патологических процессов, которые имеют ре-

шающее значение в патогенезе этого заболевания.

Гистологические образцы аневризмы аорты, доступные для оценки, характеризуют лишь поздние стадии заболевания и мало пригодны для выявления инициирующих факторов.

Наличие множества генетически детерминированных заболеваний накладывает ряд ограничений с точки зрения возможности обобщения результатов.

Учитывая региональную гетерогенность структуры аорты и внеклеточного матрикса, события, нарушающие синтез внеклеточного матрикса или сборку белков внеклеточного матрикса, могут лежать в основе формирования аневризмы грудной аорты.

Генетические нарушения, приводящие к нарушению сборки коллагена или эластина, в основном ассоциированы с АРГА.

Выявление факторов, инициирующих образование аневризмы, является ключевым в разработке стратегии лечения, поскольку на более поздних стадиях для восстановления серьезного повреждения стенки аорты, если это возможно, потребуется эффективное пополнение клеток, продуцирующих ЭЦМ, и обеспечение оптимальной сборки и организации вновь образовавшихся аневризм.

Изменения внеклеточного матрикса в конечном итоге определяют физиологическое или патологическое ремоделирование стенки аорты.

Список цитированных источников

1. Wang, X. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Advances in pharmacology*. — 2018. — Т. 81. — С. 241–330.
2. Specialized roles for cysteine cathepsins in health and disease / J. Reiser [et al.] // *J. of clinical investigation*. — 2010. — Т. 120. — № 10. — С. 3421–3431.
3. Massive aggrecan and versican accumulation in thoracic aortic aneurysm and dissection / F. S. Cikach [et al.] // *J. CI. insight*. — 2018. — Т. 3, № 5. DOI: 10.1172/jci.insight.97167.
4. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell–matrix signaling / A. Della Corte [et al.] // *J. of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2008. — Т. 135, № 1. — С. 8–18.
5. Lindsay, M. E. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions / M. E. Lindsay, H. C. Dietz // *Nature*. — 2011. — Т. 473, № 7347. — С. 308–316.
6. Comparison of the damage to aorta wall in aortitis versus noninflammatory degenerative aortic diseases / K. Amemiya [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. — 2021. — Т. 52. — P. e107329.
7. Redefining the histopathologic profile of acute aortic syndromes: clinical and prognostic implications / O. Leone [et al.] // *J. of thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2018. — Т. 156, № 5. — С. 1776–1785.
8. Histopathologic differences partially distinguish syndromic aortic diseases / K. M. Waters [et al.] // *Cardiovascular pathology*. — 2017. — Т. 30. — С. 6–11.



Characteristics of changes in the extracellular matrix media of the aorta in young people with ascending (thoracic) aortic aneurysm

Valiuzhenich Y. I.¹, Udina O. A.², Rudoy A. S.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution “Republican Clinical Medical Center” of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The article considers changes in the extracellular matrix of the aortic media in patients with an aneurysm of the ascending (thoracic) aorta. A number of factors initiating aneurysm formation have been noted. Changes in the extracellular matrix determine the physiological or pathological remodeling of the aortic wall.

Keywords: aortic aneurysms, extracellular matrix, elastic fibers, media.

Поступила 09.06.2022