

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.<sup>1</sup>, Юдина О. А.<sup>2</sup>, Рудой А. С.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> 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  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

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].

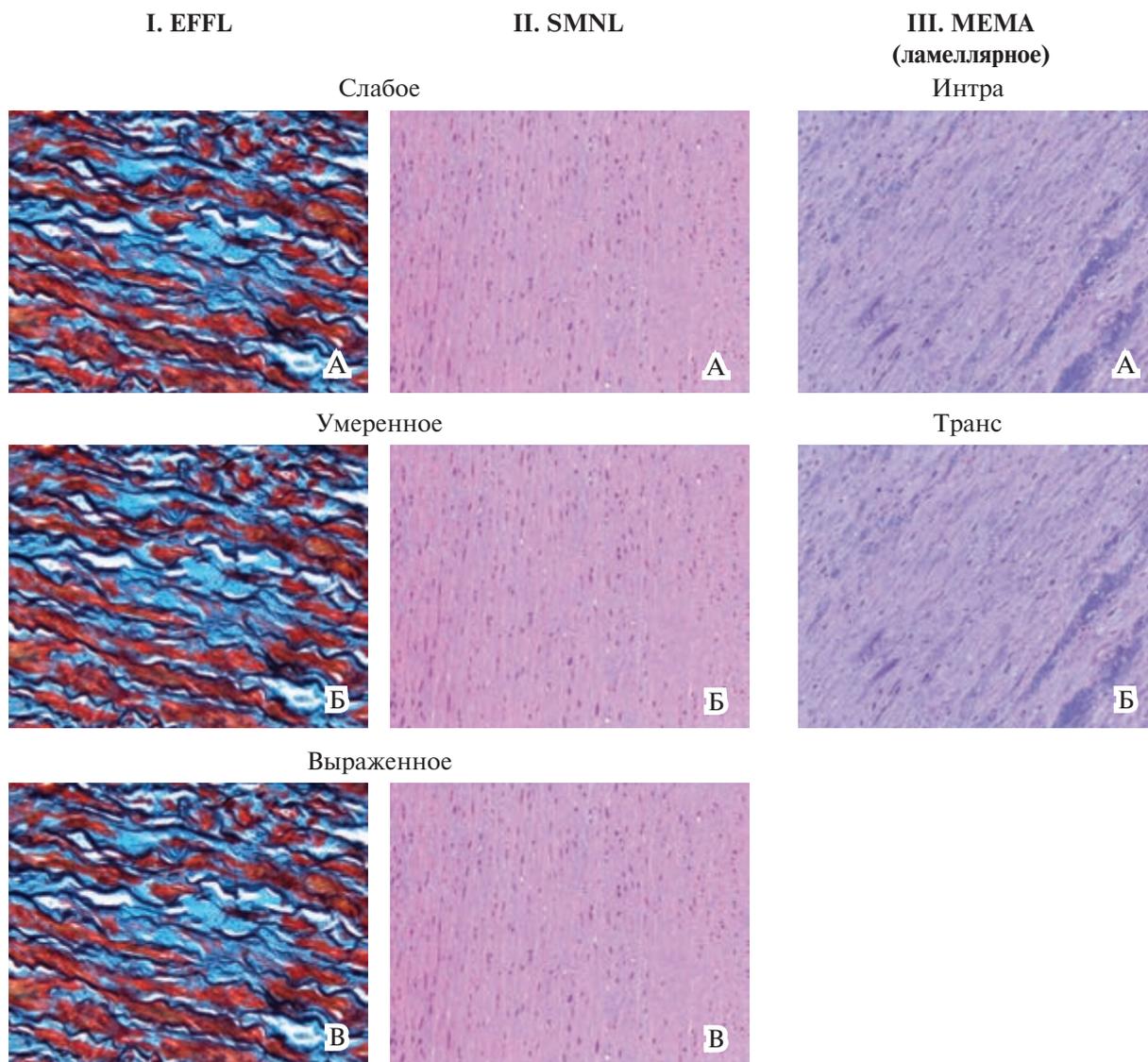
Впервые изменения ЭЦМ в 1928 г. были описаны швейцарским терапевтом О. Гзель. В 1929 г. австрийский патологоанатом Я. Эрдгейм описал клинический случай спонтанного разрыва аневризмы аорты, при гистологическом исследовании которой он обнаружил в медийном слое кистообразные пространства, заполненные полужидким 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 —  $\leq 3$  ламеллярных единицы, умеренная — 4–10 ламеллярных единиц и тяжелая —  $\geq 10$  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

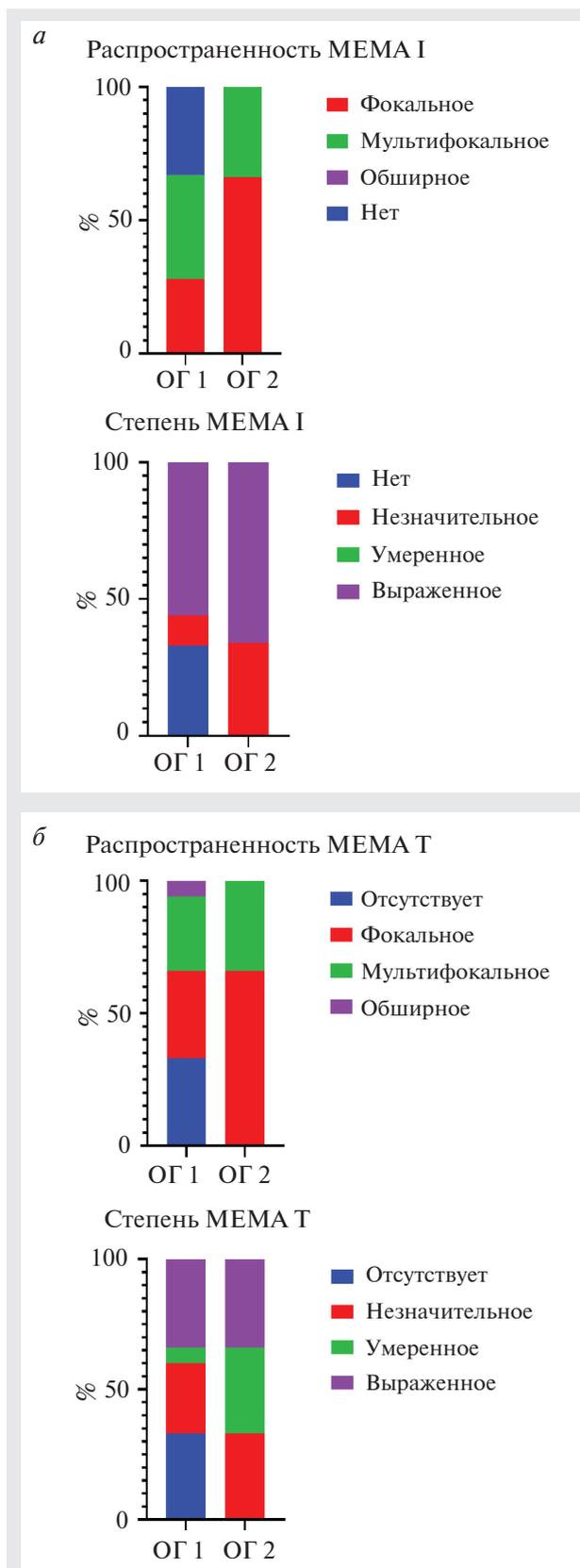
морфологических и клинических данных образцы были разделены на группы. Статистическая обработка проведена в программе Statistica применением, *U*-критерия Манна — Уитни.

**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]	$p > 0,05$
<b>МЕМА I распространенность</b>				
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	—	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
<b>МЕМА I степень</b>				
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 %)	$p > 0,05$
<b>МЕМА T распространенность</b>				
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 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
<b>МЕМА T степень</b>				
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 %)	$p > 0,05$
<b>Фрагментация и/или потеря эластических волокон, распространенность</b>				
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	—	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
<b>Фрагментация и/или потеря эластических волокон, степень</b>				
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.<sup>1</sup>, Udina O. A.<sup>2</sup>, Rudoy A. S.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State 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.