

DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-285-290

УДК 616.13-004.6-091.8-073.756.8

**Радомичельські І.-М., ^{1,2}Піддубний А., *Домашенко М., *Москаленко Р.*

ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ АОРТИ ЯК БІОМЕХАНІЧНІ РИЗИКИ ПОРУШЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ЇЇ СТІНКИ

¹Сумський державний університет (м. Суми, Україна)

²Університет Умео (м. Умео, Швеція)

r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Патологічна біомінералізація має доведений зв'язок з підвищеною захворюваністю та смертністю від серцево-судинних захворювань. В той же час, патологічні модифікації волокнистого компоненту та міжклітинної речовини впливають на пружність, розтяжність, міцність стінки аорти, але їх дослідженню надається набагато менше уваги. Мета роботи полягає у визначенні патоморфологічних властивостей атеросклеротично-зміненої аорти за умов різних форм патологічної біомінералізації. Дослідження було проведено на 60 зразках атеросклеротично-зміненої аорти. Було досліджено 30 зразків черевного відділу мінералізованих аорт (група М), які після гістологічного дослідження були розподілені в залежності від розміру кальцифікатів на групу М1 (макроскопічні кальцифікати) та М2 (мікроскопічні кальцифікати) по 15 зразків у кожній. Кальцифікат розміром до ≤ 2 мм вважався мікроскопічним, > 2 мм – макроскопічним. У якості контролю були використані 30 зразків тканини аорт без ознак біомінералізації (група С). Для дослідження патогістологічних змін тканина аорт вивчалася за допомогою методів макроскопічного описання, гістології, гістохімії. Середній вік групи пацієнтів з патологічною біомінералізацією аорти достовірно переважає середній вік контрольної групи – $68,43 \pm 1,32$ (М) та $51,8 \pm 2,56$ (С) років ($p < 0,05$), що відповідає уявленням про часові проміжки розвитку ускладненого атеросклерозу. У нашому дослідженні було виявлено важливі зміни тканин аорти навколо біомінеральних відкладень. За допомогою гістологічного дослідження, а також гістохімічного забарвлення досліджуваних зразків альціановим синім, PAS-реактивом було виявлено нерівномірність розподілу глікопротеїнів та кислих ГАГ у волокнистому та міжклітинному компонентах. Було відмічено виникнення елементів мукоїдного набрякання у ділянках утворення кальцифікатів. Виявлені патогістологічні зміни у вигляді набряку та розволокнення еластичних фібрил у сусідніх з кальцифікатами ділянках, які візуально не мали ознак прямого ушкодження.

Ключові слова: атеросклероз, аорта, патологічна біомінералізація, гістологія, гістохімія, біомеханічні властивості.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag^+ Cu^{2+} » (номер державної реєстрації № 0121U100471).

Вступ. Розвиток атеросклерозу та його прямого наслідку – атеросклеротичних бляшок у серцево-судинній системі (ССС) може призвести до ряду серйозних клінічних ускладнень, які включають у себе раптову серцеву смерть, інфаркт міокарду, інфаркт головного мозку [1, 2]. Значну частину загрожуючих життю серцево-судинних подій складають порушення цілісності стінок судин в умовах підвищення артеріального тиску та зниження їх біомеханічних властивостей, таких як розвиток і розрив аневризми аорти та інших судин [3, 4, 5].

Передбачення розриву судини до несприятливої клінічної події є складною діагностичною проблемою. Сьогодні точна діагностика фізичних характеристик атеросклеротичної бляшки можлива лише за допомогою біопсії чи аутопсійного дослідження, оскільки застосування сучасних діагностичних засобів медичної візуалізації поки що є недостатньо ефективним для прогнозу її клінічної поведінки [6, 7].

Таким чином, ретельне дослідження патогістологічних і біомеханічних механізмів утворення, розвитку та розриву атеросклеротичних бляшок допоможе створити теоретичну та практичну основу для нового успішного діагностичного та терапевтичного підходу критичних серцево-судинних подій за допомогою таких засобів медичної візуалізації як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), інтраваскулярне ультразвукове дослідження (IVUS), оптична когерентна томографія (ОКТ), позитронна емісійна томографія (ПЕТ).

Мета роботи полягає у визначенні патоморфологічних властивостей атеросклеротично-зміненої аорти за умов різних форм патологічної біомінералізації.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилось на секційному матеріалі, отриманому під час аутопсії на базі Сумського обласного патолого-анатомічного бюро (СОПАБ), Сумської обласної клінічної лікарні та Сумського обласного онкологічного диспансеру. Для дослідження були відібрані аорти з ознаками атеросклеротичного ураження та біомінералізації. Всього було досліджено 30 зразків черевного відділу мінералізованих аорт (група М), які після гістологічного дослідження були розподілені в залежності від розміру кальцифікатів на групу М1 (макроскопічні кальцифікати) та М2 (мікроскопічні кальцифікати) по 15 зразків у кожній. Кальцифікат розміром до ≤ 2 мм вважався мікроскопічним, > 2 мм – макроскопічним [8, 9]. У якості контролю були використані 30 зразків тканини аорт без ознак біомінералізації (група С). Обидві групи зразків (М та С)

містили рівну кількість зразків (по 30) та рівну кількість пацієнтів чоловічої та жіночої статі (по 15). Для дослідження патогістологічних змін тканина аорт вивчалася за допомогою методів макроскопічного описання, гістології, гістохімії.

Для гістологічного дослідження матеріал стінок аорт фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну протягом 24 годин. Проводку й виготовлення парафінових блоків здійснили за загальноприйнятою методикою. На ротаційному мікротомі Shandon Finnesse 325 (Thermo Scientific, США) виготовляли парафінові серійні зрізи завтовшки 4–5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином.

Гістохімічне дослідження зразків:

Забарвлення на фон Коссом

Для визначення відкладення кальцію гістологічні зрізи пухлинної тканини обробляли 5% водним розчином нітрату срібла під прямим світлом лампи 60 Вт протягом 60 хвилин. Потім зразки тканини обробляли тіосульфатом натрію (5% водним розчином). Ядра забарвлювали водним розчином швидкого ядерного червоного швидкого протягом 5 хвилин (1:1000).

Забарвлення альціановим синім рН 2,5

Виявлення кислих глікозаміногліканів у тканині аорти проводилося шляхом занурення депарафінізованих зрізів у 3% льодяну оцтову кислоту на 5 хв та забарвлення альціановим синім (рН 2,5) впродовж 30 хв. Диференціювання фарбування відбувалося під візуальним контролем у 3% розчині льодової оцтової кислоти і наступного промивання у дистильованій воді. Ядра були контрастовані за допомогою 0,1% водного розчину сафраніну О.

Проведення PAS-реакції

Глікопротеїни у тканині атеросклеротичної аорти виявлялися шляхом обробки депарафінізованих зрізів аорти у 1% розчин періодної кислоти на 10 хв в умовах темряви. Після цього зрізи послідовно промивали у водогінній та дистильованій воді. Забарвлення глікопротеїнів у досліджуваних зразках здійснювалося за допомогою холодного реактиву Шифа впродовж 10 хв з послідовним промиванням у водогінній та дистильованій воді. Ядра клітин були контрастовані за допомогою гематоксиліну Карацці.

Обробка даних проводилася прикладними статистичними методами, за допомогою програми Microsoft Excel 2010 з додатком AtteStat 12.0.5. Результати досліджень були перевірені на нормальний розподіл (NP) за критерієм Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk). Для оцінювання статистичної значущості використали непараметричний критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney). У випадку, якщо вибірки даних мали правильний розподіл, їх порівняння проводилося за допомогою параметричного t-критерію Стюдента. Графічне відображення даних виконувалося у середовищі програми Graph Pad Prism 7.04.

Усі дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.2012 та згідно методичних рекомендацій і «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і

патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей».

Проведення дослідження було схвалено етичним комітетом Медичного інституту СумДУ (протокол №2/4, 01.04.20).

Результати дослідження та їх обговорення. Всього було досліджено матеріал з 60 секційних випадків, з них у 30 пацієнтів були прояви патологічної біомінералізації (група М) у м'яких тканинах стінки аорти та 30 контрольних зразків тканин аорти з ознаками атеросклерозу, але без відкладення біомінеральних депозитів (група С). Середній вік померлих з проявами біомінералізації аорти становив $62,53 \pm 2,01$ роки. При вивченні розподілу пацієнтів за статтю у групі з біомінералізацією аорти значущої (достовірної) різниці між віком померлих (чоловіки – $61,67 \pm 3,13$ року та жінки $63,4 \pm 2,62$ року), не спостерігалось ($p > 0,05$). У групі С середній вік пацієнтів складав $54,37 \pm 2,68$ років.

Макроскопічне дослідження показало, що група зразків тканин аорти з проявами макрокальцифікації (М1) характеризувалася значним потовщенням стінки судини, яка була ригідною, зберігала свою форму під час дослідження. На внутрішній поверхні аорти була присутня значна кількість жирювих плям, смужок, фіброзних бляшок, в тому числі з ознаками їх вирозкування. Окремі бляшки з ознаками ушкодження слугували місцем прикріплення пристінкових тромбів. Під час повздожнього розтину аорти відмічалось відкладення біомінералізованого матеріалу у вигляді пластів різної товщини та розміру, що різалися зі значним зусиллям. Більшість препаратів мали великі ділянки затверділої тканини, які часто зливалися між собою, утворюючи гладку сірувато-жовтувату поверхню інтими з численними мікротріщинами. Така тканина легко відділяється від інших шарів аорти у вигляді пластини. Інші зразки при візуальному обстеженні не мали явних ознак біомінералізації, проте мали високу щільність при розрізанні. Подібні результати були отримані нами раніше у ході дослідження кальцифікації аорти при атеросклерозі [10].

При макроскопічному дослідженні аорт М2 групи уражені сегменти судин були помірно потовщені, мали нерівний ландшафт інтими за рахунок атеросклеротичних бляшок розмірами від 0,2 до 1,0 см. Інтима мала жовтуватий або сіруватий колір з жовтими відтінками. На внутрішній поверхні судин відмічалися поодинокі дефекти у вигляді тріщин та розривів, що відповідали локалізації атеросклеротичних бляшок та мікроскопічних кальцифікатів.

У групі С зразки тканини аорти характеризувалися гладенькою неушкодженою внутрішньою оболонкою переважно жовтуватого кольору з поодинокими підвищеннями поверхні світло-сірого кольору, не були потовщеними. Належність зразків тканини до кожної з груп підтверджувалася проведенням гістологічного дослідження.

Атеросклеротичне ураження у ССС з присутністю кальцифікації у патології вважається проявом ускладненого атеросклерозу, але мікрокальцифікати починають зароджуватися ще на ліпідній стадії [11]. Очевидно, що відкладення мінералів кальцію фосфату у стінці аорт, уражених атеросклеротичним процесом, потребує певного часу з моменту виникнення основного захворювання. У цьому дослідженні це

підтверджується при порівнянні середнього віку пацієнтів у між групами М та контролю $62,53 \pm 2,01$ та $54,37 \pm 2,68$ років ($p < 0,05$) відповідно (рис. 1).

Гістологічне дослідження тканини аорти групи М1 виявило присутність у її внутрішньому шарі атеросклеротичних бляшок з формуванням детриту, сполучної тканини, масивних депозитів мінеральної речовини. Переважним місцем локалізації біомінеральних агрегатів була внутрішня та середня оболонки аорти. Навколо великих фрагментів кальцифікатів відмічалася зменшення щільності волокон та їх «розпушення», явища набряку, незначна запальна інфільтрація (рис. 2А зі вставкою). Також явища набряку та розволокнення спостерігалися у прилеглих до біомінеральних депозитів ділянках стінки аорти.

Гістохімічне забарвлення зразків тканин аорти групи М1 з використанням PAS-реактиву показало нерівномірність відкладення глікопротеїнів у волокнистому компоненті стінки аорти, у деяких прилеглих до кальцифікатів ділянках виявлялося чітке диференціювання волокон за вмістом вуглеводнів (рис. 2В). Забарвлення зразків аорти групи М1 за допомогою альціанового синього за умов рН 2,5 показало присутність кислих глікозаміногліканів (ГАГ). Ці сполуки відкладалися у всіх шарах стінки аорти, з деяким переважанням у ділянці навколо депозитів мінералів та в інтимі (рис. 2С).

При забарвленні препаратів аорти методом фон Косса помітно, що кальцифікати були ко-локалізовані із атеросклеротичними бляшками та їх вмістом, супроводжувалися вираженим навколишнім фіброзом, продовжувалися у стромальний каркас стінки судини (рис. 2D). У ході виготовлення мікропрепаратів даної групи значна частина макрокальцифікатів була механічно ушкоджена при зрізанні мікромомним ножем.

При забарвленні гематоксиліном та еозином у зразках аорти групи М2 визначалося чергування ділянок ущільнення волокнистого компоненту її стінки з ділянками розрідження та набряку. Біомінеральні відкладення виявлялися у вигляді дрібних округлих і гранулярних утворень, що знаходилися у місцях атеросклеротичних уражень, між колагеновими та еластичними волокнами та ділянках, подібних до мукоїдного набряку (рис. 3А).

Забарвлення тканини аорти групи М2 за допомогою PAS-реакції виявило помітні явища набряку та розволокнення у середньому шарі стінки судини. Також була присутня нерівномірність відкладення глікопротеїнів у волокнистому компоненті тканини аорти. На великому збільшенні було помічено насичене забарвлення окремих гладеньких міоцитів, при одночасній відсутності вуглевод-вмісних сполук в інших (рис. 3В). Дослідження групи зразків з мікрокальцифікатами за допомогою забарвлення альціановим синім показало нерівномірність розподілу кислих ГАГ у стінці аорти. Підвищена кількість ГАГ відкладалася у міжволокнистих просторах стінки аорти та у ділянках набряку навколо дрібних депозитів мінералів. Окремі волокна і гладенькі міоцити мали рівномірне насичене забарвлення (рис. 3С).

При забарвленні зразків аорти групи М2 методом фон Косса виявлено групування пиле- і гранулоподібних біомінеральних депозитів з утворенням рясних скупчень. Розміщення цих агрегації мікрокальцифі-

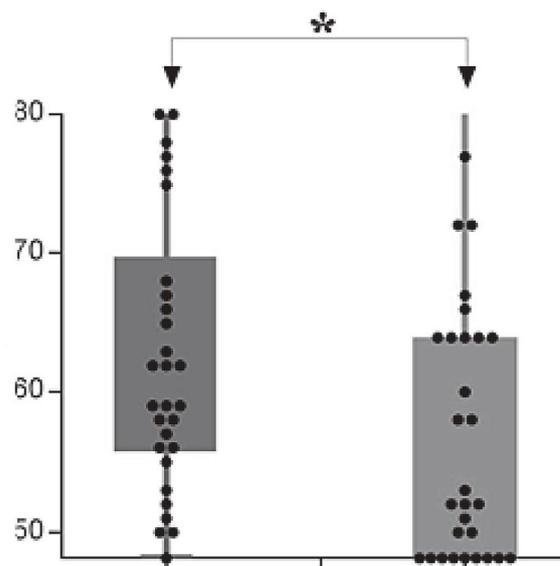


Рисунок 1 – Середній вік пацієнтів у групах М та С. Столпчик зліва – група кальцифікованих зразків (М), столпчик справа – група контрольних зразків (С). По осі ординат – вік пацієнтів. Зірочка відповідає значенню $p < 0,05$.

катів вздовж волокнистого компоненту стінки аорти супроводжувалося дислокацією волокон, набряком та дистрофічними змінами стінки судини (рис. 3D).

Гістологічне дослідження тканини аорт контрольної групи С показало помірні зміни інтими. Вони полягали у наявності фіброblastів та сполучної тканини, накопиченні ксантомних клітин, помірній запальній інфільтрації. У медії та адвентиції аорти спостерігалися ознаки набряку тканин (рис. 4А).

Ознаки набряку також виявлялися при забарвленні за допомогою PAS-реакції. Окрім цього, було виявлено відкладення PAS-позитивної речовини у стінках vasa vasorum та окремих пучках еластичних волокон (рис. 4В).

Використання забарвлення альціановим синім зразків атеросклеротичної аорти контрольної групи

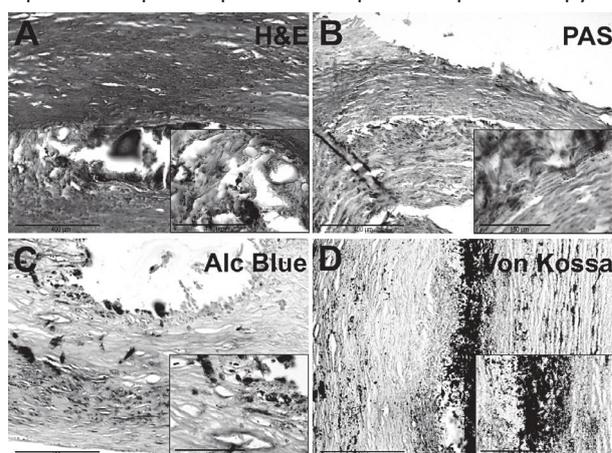


Рисунок 2 – Дослідження тканини аорти з макрокальцифікатами (група М1). А – гістологічне дослідження стінки аорти (забарвлення гематоксилін-еозином), В – гістохімічне забарвлення тканини аорти за допомогою PAS-реакції, С – гістохімічне дослідження стінки аорти альціановим синім, D – гістохімічне забарвлення тканини аорти за допомогою методу фон Косса. Рисунок у вставках А-D відповідають збільшеній ділянці цього препарату. Збільшення вказано у вигляді маркера у лівому нижньому куті кожного фото.

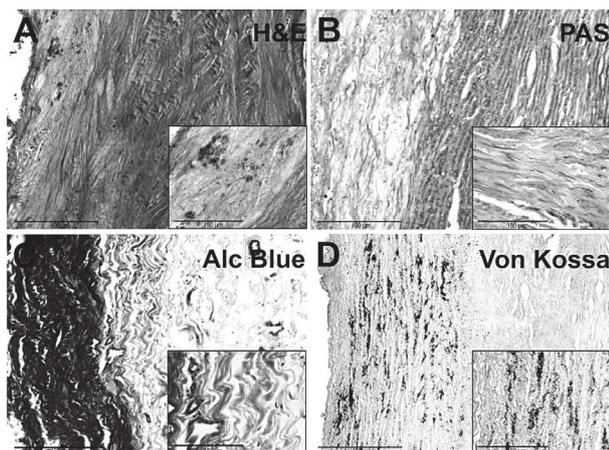


Рисунок 3 – Дослідження тканини аорти з мікрокальцифікатами (група M2). А – гістологічне дослідження стінки аорти (забарвлення гематоксилін-еозином), В – гістохімічне забарвлення тканини аорти за допомогою PAS-реакції, С – гістохімічне дослідження стінки аорти альціановим синім, D – гістохімічне забарвлення тканини аорти за допомогою методу фон Косса. Рисунок у вставках А-Д відповідають збільшеній ділянці цього препарату. Збільшення вказано у вигляді маркера у лівому нижньому куті кожного фото.

показало рівномірний розподіл кислих ГАГ у всіх шарах стінки судини з незначним превалюванням у інтимі. На великому збільшенні виявляється рівномірне забарвлення гладеньких міоцитів і волокон низької інтенсивності (рис. 4С).

При застосуванні забарвлення за фон Коссом у тканині аорти біомінеральні депозити не виявлялися (рис. 4D).

Стінка аорти постійно піддається впливу біомеханічних сил внаслідок пульсуючого тиску крові при її перекачуванні серцем. Цей механічний вплив дуже різноманітний за напрямками (циркулярне, повздовжнє, радіальне розширення, розтягнення волокон, окремих клітин, атеросклеротично-зміненої тканини) та механізмом (гідролітичні сили, коливання) [7]. Зрозуміло, що людський організм має значні пристосувальні механізми та можливості, що проявляються за умов розвитку атеросклеротичної патології аорти та інших судин. Патологічний процес відкладення ліпідів у стінці аорти, який продовжує тривати, поступово, але невпинно змінює не тільки гістологічний ландшафт, але і біомеханічні властивості тканини аорти. Згідно з класичним визначенням ВООЗ, поняття атеросклерозу включає в себе «варіабельну комбінацію внутрішньої оболонки артерій, яка складається з відкладень ліпідів, вуглеводів, компонентів крові, сполучної тканини та мінералів» [12]. Загальний механізм, який приводить до розвитку біомінералізації у судинах сьогодні активно досліджується, але повністю ще не зовсім зрозумілий. Питання ролі макро- та мікрокальцифікатів у виникненні розривів стінки аорти та її аневризм присвячено цілий ряд досліджень [7-11]. Останніми роками переважає думка щодо несприятливого впливу мікрокальцифікатів

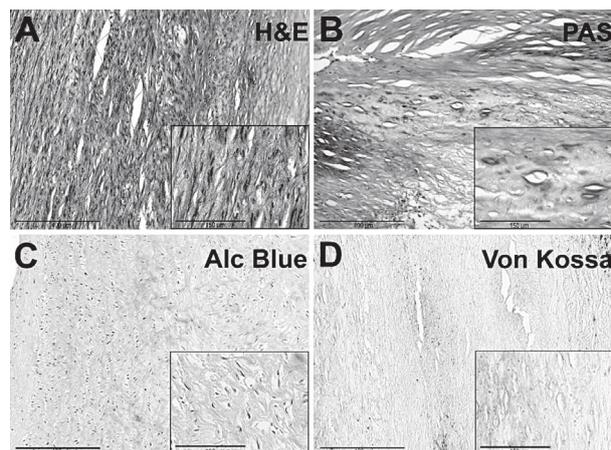


Рисунок 4 – Дослідження тканини аорти без кальцифікації (групи С). А – гістологічне дослідження стінки аорти (забарвлення гематоксилін-еозином), В – гістохімічне забарвлення тканини аорти за допомогою PAS-реакції, С – гістохімічне дослідження стінки аорти альціановим синім, D – гістохімічне забарвлення тканини аорти за допомогою методу фон Косса. Рисунок у вставках А-Д відповідають збільшеній ділянці цього препарату. Збільшення вказано у вигляді маркера у лівому нижньому куті кожного фото.

та активного запалення на ризик розриву тканини аорти і протективної ролі макрокальцифікатів при відсутності запальних змін на стабілізацію атеросклеротично зміненої стінки судини [13].

Патологічні модифікації волокнистого компоненту та міжклітинної речовини впливають на пружність, розтяжність, міцність стінки аорти, але їх дослідженню надається набагато менше уваги.

Висновки. Середній вік групи пацієнтів з патологічною біомінералізацією аорти достовірно переважає середній вік контрольної групи – $68,43 \pm 1,32$ (AM) та $51,8 \pm 2,56$ (АН) років ($p < 0,05$), що відповідає уявленням про часові проміжки розвитку ускладненого атеросклерозу.

У нашому дослідженні було виявлено важливі зміни тканин аорти навколо біомінеральних відкладень. За допомогою гістологічного дослідження, а також гістохімічного забарвлення досліджуваних зразків альціановим синім, PAS-реактивом було виявлено нерівномірність розподілу глікопротеїнів та кислих ГАГ у волокнистому та міжклітинному компонентах. Також було відмічено виникнення елементів муконічного набрякання у ділянках утворення кальцифікатів. Не менш значущі зміни у вигляді набряку та розволокнення еластичних фібрил відмічені у сусідніх з кальцифікатами ділянках, які візуально не мали ознак прямого ушкодження.

Перспективи подальших досліджень. Ми плануємо проведення біомеханічних тестів тканини атеросклеротичної аорти та імуногістологічних досліджень з метою встановлення складу запального інфільтрату та присутності остеобластичних маркерів.

Література

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019 Aug 16;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
2. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Feb;37(2):191-204. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.306256.
3. Petsophonsakul P, Furmanik M, Forsythe R, Dweck M, Schurink GW, Natour E, et al. Role of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Calcification in Aortic Aneurysm Formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Jul;39(7):1351-1368. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312787.

4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
5. Soldozy S, Norat P, Elsarrag M, Chatrath A, Costello JS, Sokolowski JD, et al. The biophysical role of hemodynamics in the pathogenesis of cerebral aneurysm formation and rupture. *Neurosurg Focus*. 2019 Jul 1;47(1):E11. DOI: 10.3171/2019.4.FOCUS19232.
6. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 24;74(12):1608-1617. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.012.
7. Brown AJ, Teng Z, Evans PC, Gillard JH, Samady H, Bennett MR. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Apr;13(4):210-20. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.203.
8. Pugliese G, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):220-30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
9. Radomychelski I, Piddubnyi A, Daniilenko S, Maksymova O, Moskalenko Y, Moskalenko R. Morphological and Crystal-Chemical Features of Macro- and Microcalcifications of Human Aorta. *Microscopy and Microanalysis*. 2021;27(6):1539-1546. DOI:10.1017/S1431927621012721.
10. Moskalenko RA. Rol' patolohichnoyi biomineralizatsiyi pry aterosklerotychnomu urazhenni aorty. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2017;2(5):56-62. [in Ukrainian].
11. Lok ZSY, Lyle A. Osteopontin in vascular disease: friend or foe? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:613-622. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311577.
12. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull WJr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462-78. DOI: 10.1161/01.cir.89.5.2462.
13. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Salvi L, Pesce CM, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2013 Dec 1;100(3):472-80. DOI: 10.1093/cvr/cvt206.

ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ АОРТИ ЯК БІОМЕХАНІЧНІ РИЗИКИ ПОРУШЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ ЇЇ СТІНКИ

Радомичельські І.-М., Піддубний А., Домашенко М., Москаленко Р.

Резюме. *Вступ.* Значну частину загрожуючих життю серцево-судинних подій складають порушення цілосності стінок судин в умовах підвищення артеріального тиску та зниження їх біомеханічних властивостей, таких як розвиток і розрив аневризми аорти та інших судин. Передбачення розриву судини до несприятливої клінічної події є складною діагностичною проблемою.

Мета роботи полягає у визначенні патоморфологічних властивостей атеросклеротично-зміненої аорти за умов різних форм патологічної біомінералізації.

Об'єкт і методи дослідження. Для дослідження було відібрано 60 зразків тканини черевного відділу аорт з ознаками атеросклеротичного ураження. Всього було досліджено 30 зразків черевного відділу мінералізованих аорт (група М), які після гістологічного дослідження були розподілені на рівні групи в залежності від розміру кальцифікатів на групу М1 (макроскопічні кальцифікати, розмір >2 мм) та М2 (мікроскопічні кальцифікати, розмір ≤2 мм). У якості контролю були використані 30 зразків тканини аорт без ознак біомінералізації (група С). Для дослідження патогістологічних змін тканина аорт вивчалася за допомогою методів макроскопічного описання, гістології, гістохімії та статистична обробка даних.

Результати. При порівнянні груп зразків тканин аорт з патологічною біомінералізацією та контрольної групи, було встановлено, середній вік пацієнтів групи М (68,43±1,32 років) достовірно переважає середній вік пацієнтів контрольної групи (51,8±2,56 років) (р<0,05).

Морфологічне дослідження зразків біомінералізованої аорти та контрольної групи зразків показує типові макроскопічні та мікроскопічні зміни, які характерні для ускладненого та неускладненого атеросклерозу аорти. Проте гістохімічні методи дослідження (забарвлення альціановим синім, PAS-реактивом та фон Кос-сом) виявили глибинні зміни волокнистого каркасу та позаклітинного простору тканини аорти за умов присутності біомінеральних депозитів.

Так, було виявлено нерівномірність розподілу глікопротеїнів та кислих ГАГ у волокнистому та міжклітинному компонентах і виникнення елементів мукоїдного набрякання у ділянках утворення кальцифікатів. Також у сусідніх з кальцифікатами візуально неушкоджених ділянках виявлено патогістологічні зміни у вигляді набряку та розволокнення еластичних фібрил.

Таким чином, патологічне ремоделювання тканин аорти за умов біомінералізації може бути основою для порушення цілісності стінки судини.

Ключові слова: атеросклероз, аорта, патологічна біомінералізація, гістологія, гістохімія, біомеханічні властивості.

PATHOLOGISTOLOGICAL CHANGES OF THE ATHEROSCLEROTIC AORTA AS BIOMECHANICAL RISKS OF RUPTURE OF ITS WALL

Radomychelski I.-M., Piddubnyi A., Domashenko M., Moskalenko R.

Abstract. *Introduction.* Pathological biomineralization is associated with increased morbidity and mortality from cardiovascular disease. Pathological modifications of the fibrous component and intercellular substance affect the elasticity, extensibility, strength of the aortic wall, but much less attention is given for their study.

The aim of work is to study the pathomorphological properties of atherosclerotic-changed aorta under conditions of various forms of pathological biomineralization.

Materials and methods. The study was performed on 60 samples of atherosclerotic-changed aorta. 30 samples of abdominal mineralized aortas (group M) were examined, which were divided after histological examination according to the size of calcifications into group M1 (macroscopic calcifications) and M2 (microscopic calcifications), with 15 samples in each group. Calcification up to ≤2 mm was considered to be microscopic, >2 mm – macroscopic.

30 aortic tissue samples without signs of biomineralization (group C) were used as control group. Methods of macroscopic description, histology, histochemistry were used to study the histopathological changes of aortic tissue.

Results. The average age of the patients group with pathological aortic biomineralization significantly exceeds the mean age of the control group – 68.43 ± 1.32 (M) and 51.8 ± 2.56 (C) years ($p < 0.05$), which corresponds to the idea of the temporal intervals of complicated atherosclerosis development.

The important changes in aortic tissues around biomineral deposits were identified in our study. Histological examination, as well as histochemical staining of the studied samples with alcyan blue, PAS-reagent, revealed an uneven distribution of glycoproteins and acidic GAGs in the fibrous and intercellular components. The occurrence of mucoid edema elements in the areas of calcification formation was noted. Pathohistological changes in the form of edema and defibrillation of elastic fibrils in the areas adjacent to the calcifications were detected, which visually didn't show any signs of direct damage.

Key words: atherosclerosis, aorta, pathological biomineralization, histology, histochemistry, biomechanical properties.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Radomychelski I.-M.: 0000-0001-8610-5812^{BCD}

Piddubnyi A.: 0000-0002-6508-0131^{CDE}

Domashenko M.: 0000-0001-8055-094X^B

Moskalenko R.: 0000-0002-2342-0337^{ADEF}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Москаленко Роман Андрійович

Сумський державний університет

Адреса: Україна, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2

Тел.: 097-98-027-31

E-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 12.05.21 року
Стаття прийнята до друку 15.11.21 року*