

Т. Н. Никоненко<sup>1</sup>, А. А. Никоненко<sup>2</sup>, А. В. Траилин<sup>2</sup>, В. Г. Максименко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Запорозький державний медичний університет

<sup>2</sup> ГУ «Запорозька медична академія післядипломного освіти МЗ України»

<sup>3</sup> Запорозьке обласне патологоанатомічне бюро

## РАЗЛИЧИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В СТЕНКЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ АНЕВРИЗМЕ И АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Проведено морфологическое исследование фрагментов стенки аневризмы брюшной аорты у 50 больных и фрагменты стенки брюшной аорты при атеросклерозе у 10 больных. Обнаружено, что при аневризме брюшной аорты в меди и адвентиции имеется выраженный воспалительный процесс и деструкция эластического каркаса. При атеросклерозе процесс ограничен интимой и эластический каркас сохранен.

**Ключевые слова:** аорта, морфологические изменения.

В лечении и диагностике аневризмы брюшной аорты (АБА) в настоящее время достигнуты определенные успехи, однако остаются нерешенные вопросы относительно патогенеза аневризмы [1]. Длительное время основной причиной развития АБА считались дегенеративные атеросклеротические изменения в стенке аорты. Однако в последнее время появились сообщения, что между АБА и атеросклерозом имеются отличия. Так, например, изменения при атеросклерозе первично локализуется в интима, а для АБА характерны дегенеративные изменения эластических волокон и воспалительные изменения в меди и адвентиции [2].

Цель данного исследования – определить различия морфологических процессов в стенке брюшной аорты при аневризме и атеросклерозе.

### Материал и методы

Исследовали фрагменты стенки АБА, полученные во время операций, у 50 больных в возрасте от 35 до 80 лет и фрагменты брюшной аорты при атеросклерозе у 10 больных. Использовались гистологические, иммуногистохимические и морфометрические методы.

Материал фиксировали в 10% формалине (РН 6,8–7,0), заливали в парапласт, и срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, резорцин-фуксином, толуидиновым синим, проводили ШИК-реакцию.

Иммуногистохимические методы применяли для определения клеточного состава воспалительных инфильтратов стенки аорты. Гладкомышечные клетки идентифицировали по экспрессии гладкомышечного актина (ГМА), «Dako», clone 1A4, Т-клетки – по экспрессии CD3, «Thermo scientific», clone SP7, макрофаги – по экспрес-

сии CD68, «Dako», clone PG-M1, В-клетки – по экспрессии CD20 «Dako», clone L26.

Количественную оценку коллагеновых и эластических волокон определяли на окрашенных по Массону срезах. Методом систематического случайного отбора выбирались 5 полей для исследования. Изображения, получаемые на микроскопе Primo Star (Zeiss, Germany), оцифровывались с помощью цифровой видеокамеры (AxioCam ERC5S) при увеличении  $\times 400$ , затем вводились в компьютер для последующей обработки. Инструментом «Magic wand» программы Adobe Photoshop (Adobe Systems Inc.) выделялись фрагменты изображения, окрашенные в синий цвет (коллагеновые волокна) и красный (эластические волокна). В программе ImageJ 1.34s (Nath. Inst. of Health, USA) определяли соответствующий данным участкам процент площади изображения, площадь щелей между волокнами из расчета исключалась, далее определялось среднее значение площади коллагеновых и эластических волокон в поле зрения.

### Результаты

При атеросклерозе во всех случаях отмечалось утолщение интимы в участках локализации атеросклеротических бляшек, находившихся в стадии фиброза, атероматоза, изъязвления и кальциноза. Вокруг этих образований наблюдались воспалительные инфильтраты. В прилежащих участках интима была равномерно утолщена, отечна, диффузно инфильтрирована клеточными элементами. При иммуногистохимическом исследовании в инфильтратах выявлены Т-лимфоциты, макрофаги, ГМК.

В средней оболочке обнаруживались эластические и коллагеновые волокна, очаговые лимфоцитарные инфильтраты.

В адвентиции отмечалось небольшое количество эластических и коллагеновых волокон, расположенных на границе с медией; в парааортальной жировой клетчатке определялись мелкие лимфоцитарные инфильтраты.

Интима стенки АБА была истончена, фибрирована с небольшим количеством лимфоцитов, ГМК и макрофагов, отмечалась десквамация эндотелия и на этих участках определялись наложения фибрина и тромботических масс (рис. 1а). На границе интимы и меди, а также в толще меди отмечались скопления остроконечных синусоидного типа образований (рис. 1б) и пролиферирующих сосудов (рис. 1в), вокруг которых обнаруживались клеточные инфильтраты из лимфоцитов (экспрессия CD3), ГМК (экспрессия ГМА) и макрофагов (экспрессия CD68).

Медия была истончена. Внеклеточный матрикс меди претерпевал значительные изменения: наблюдались воспалительная инфильтрация, дистрофические изменения эластических волокон. Отмечалась фрагментация, полное разрушение и замещение эластических волокон коллагеновыми (рис. 1г). Эластические волокна составляли  $22,0 \pm 11,0\%$ , а коллагеновые  $68,3 \pm 13,1\%$ .

В меди обнаруживалась очаговая, периваскулярная, и лишь в некоторых наблюдениях диффузная воспалительная инфильтрация. При гистохимическом исследовании в инфильтратах обнаружены преимущественно CD3-позитивные Т-лимфоциты (рис. 2)

В адвентиции аневризм во всех наблюдениях были воспалительные изменения диффузного, но чаще очагового характера, а также явления периваскулита и периневрита. В составе клеточного инфильтрата преобладали Т-лимфоциты (CD3), В-лимфоциты (CD20) макрофаги (CD68). Обнаруживались мелкие лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, содержащими CD20-позитивные В-лимфоциты (рис. 3). На фоне воспалительных изменений в адвентиции отмечался фиброз, различной степени от незначительного до выраженного (рис. 4).

Таким образом, морфологические изменения в стенке брюшной аорты при аневризме представлены воспалительными процессами, которые приводят к деструкции эластического каркаса, замене эластических волокон на коллагеновые. При атеросклерозе процесс ограничен интимой и сохранением эластического каркаса.

### Обсуждение результатов

Как свидетельствуют наши исследования существенным различием между атеросклерозом и аневризмой является то, что атеросклеротический процесс первично локализуется в интиме, а при АБА наибольшие изменения отмечены в среднем и адвентициальном слоях аорты с

обширной дегенерацией меди и уменьшением количества эластических волокон и гладкомышечных клеток. По всей вероятности, для формирования аневризмы необходимо вовлечение в воспалительный процесс или деструкцию средней оболочки, так как в ней находится эласто-коллагеновый каркас, определяющий прочность стенки аорты. Патогенетические механизмы развития АБА сложнее, чем естественное течение атеросклеротического процесса, так как АБА структурно характеризуется дегенерацией экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки стенки аорты с увеличением содержания коллагена и снижением эластина [3].

Характерной особенностью АБА было изменение клеточного состава в наружных слоях стенки аорты, сопровождающееся массивной инфильтрацией меди и адвентиции макрофагами и лимфоцитами. По данным литературы, макрофаги в стенке аневризмы выделяют различные цитокины [4], которые стимулируют активность металлопротеиназ [5].

Кроме того в стенке АБА обнаружено большое количество В- и Т- лимфоцитов, в то время как для атеросклеротического поражения характерно наличие Т-клеток, как это отмечают и другие исследователи [2, 3, 4].

В течении последних лет многими авторами показано, что хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы, в стенке которой обнаруживаются обширные воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, что приводит к дегенерации структуры стенки аорты [2]. Пусковым механизмом патологических процессов в стенке аорты являются активные радикалы кислорода. Окислительный стресс стимулирует и поддерживает локальный воспалительный процесс [6] и способствует привлечению в стенку аорты воспалительных клеток, которые являются основным источником металлопротеиназ, вызывающих дегенерацию эластина, коллагена, что ослабляет стенку аорты [7]. Имеются сведения, что в тканях аневризмы брюшного отдела аорты имеются локальные факторы, способствующие развитию окислительного стресса.

Однако, только последние годы стали понятны молекулярные механизмы формирования аневризмы. Bruemmer D. С соавторами [8] показали на экспериментальной модели следующий механизм формирования аневризмы брюшного отдела аорты. Ангиотензин-2 через индукцию окислительного стресса стимулирует выработку гладкомышечными клетками циклофилина А, который обладает хемотоксическим действием [9, 10, 12], регулируя миграцию в эту зону моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, – тем самым запускает воспалительный каскад, приводящий к деструкции стенки аорты. В последующих экс-

периментах была підтверджена роль циклофіліна А, як основного фактора, так як блокада його циклоспорином приотнавивала розвиток аневризми у живих в експерименті. При дослідженні стінки аневризми брюшного відділу аорти у людини також виявлено високе вміст циклофіліна А [11]. Таким чином, був виявлений ключовий фактор в розвитку аневризми – циклофілін А, який запускає одразу три процеси, сприяючі розвитку аневризми оксидативний стрес, запалення, руйнування внеклітинного матриксу в стінці

аорти. В наших дослідженнях так же підтверджена ведуча роль запальної реакції в формуванні аневризми брюшної аорти.

### Висновки

Таким чином, дані досліджень останніх років показали, що в основі морфологічних змін в стінці аорти при аневризмі брюшного відділу аорти лежить запалення, а не атеросклеротичне ураження, що підтверджується і проведеним нами дослідженням.

### Список літератури

1. Сухарев І. І., Гомоляко І. В., Черняк В. А., Нікульников П. І., Дубович Т. І. Етіологія і патогенез аневризми брюшної аорти. // Клінічна хірургія –1995. – № 7–8.
2. Freestone T, Turner R J, Coady A, Higm an D J, Greenhalgh R M, Powell J T. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 :1145 –1151 С. 25–28.
3. Dobrin P. B., Mrkvicka R. Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alteration underlying aneurysmal dilatation. // *Cardiovasc. Surg.* –1994. – Vol. 14 – P. 1315–1320
4. Anderson D. W., Edwards T. K., Rickets M. H. et al. Multiple defect in type III collagen synthesis is associated with the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. // *Ann. New York Acad. Sci.* – 1996. – Vol. 800. – P. 216–224
5. Newman K. M., Jean-Claude J., Li H. et al. Cellular localization of matrix metalloproteinases in abdominal aortic aneurysm wall. // *J. Vasc. Surg.* – 1994.–Vol. 20.– P. 814–820.
6. Griending K. K., FitzGerald G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS // *Circulation.*– 2003.– V. 108.– P. 1912–1916.
7. Zhang J., Schmidt J., Ryschich E., et al. Inducible nitric oxide synthase is present in human abdominal aortic aneurysm and promotes oxidative vascular injury // *J. Vasc. Surg.* – 2003.– V. 38. – P. 360–367.
8. Bruemmer D., Collins A. R., Noh G. AngiotensinII–accelerate atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin deficient mice // *J Clin Invest.*– 2003.– V. 112.– P. 1318–1331.
9. Satoh K., Nigro P. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II–induced aortic aneurysms // *Nature Medicine.* – 2009.– V. 15. – P. 649–656.
10. Leiva M. S., Fish S. A. Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin // *J. Biol. Chem.* – 1992.– V. 267.– P. 1168–1171.
11. Sherry B., Yarlett V., Strupp A. Identification of cyclophilin A as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sci.*– 1992.– V. 89.– 3511–3515.
12. Toshiyuki Y., Masayasu Y. The effect of immunosuppression on Aortic dilatation in a rat aneurysm model // *Surgery Today.*– 2000.– V. 3.– P. 1093–1099.

Стаття надійшла до редакції: 19.02.2013

**Т. М. Никоненко<sup>1</sup>, А. А. Никоненко<sup>2</sup>, А. В. Трайлин<sup>2</sup>, В. Г. Максименко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup> ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

<sup>3</sup> Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро

## ВІДМІННОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ В СТІНЦІ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ПРИ АНЕВРИЗМІ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗІ

Проведено морфологічне дослідження фрагментів стінки аневризми черевної аорти у 50 хворих і фрагменти стінки черевної аорти при атеросклерозі у 10 хворих. Виявлено, що при аневризмі черевної аорти в медії та адвентиції є виражений запальний процес і деструкція еластичного каркасу. При атеросклерозі процес обмежений інтимою і еластичний каркас збережений.

**Ключові слова:** аорта, морфологічні зміни.

*T. N. Nikonenko<sup>1</sup>, A. A. Nikonenko<sup>2</sup>, A. V. Trailin<sup>2</sup>, V. G. Maksimenko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Zaporizhzhya State Medical University

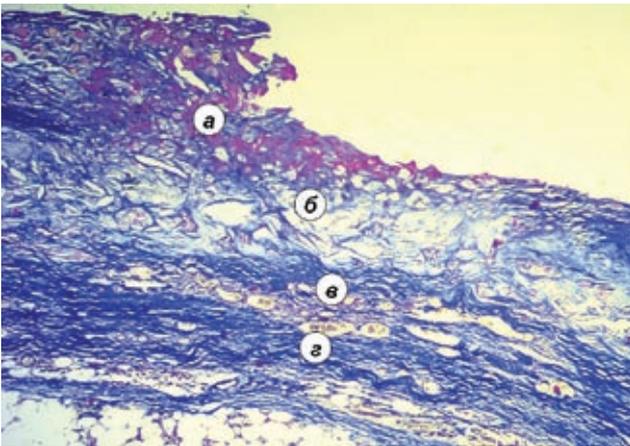
<sup>2</sup> SI "Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education MOH of Ukraine"

<sup>3</sup> Autopsy Zaporizhzhya Regional Office

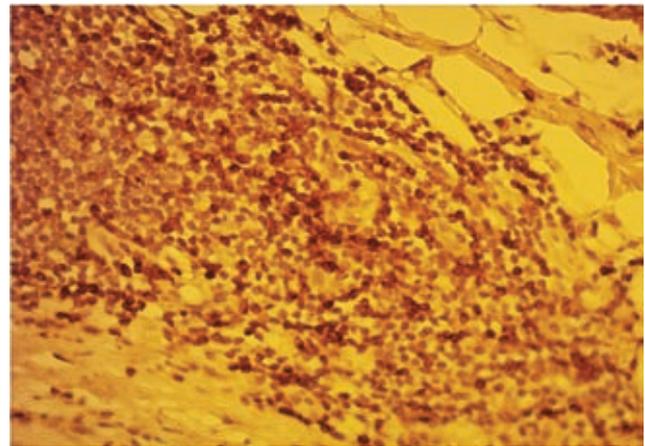
## DIFFERENCE IN MORPHOLOGICAL PROCESSES IN THE WALL OF ABDOMINAL AORTA UNDER ANEURYSM AND ATHEROSCLEROSIS

We evaluated fragments of the wall of abdominal aortic aneurysms in 50 patients, and fragments of the wall of the abdominal aorta in 10 patients with atherosclerosis by morphological methods. In aneurysm of the abdominal aorta there is pronounced inflammation in the media and adventitia and destruction of the elastic skeleton. In atherosclerosis the process is limited to the intima and elastic skeleton is saved.

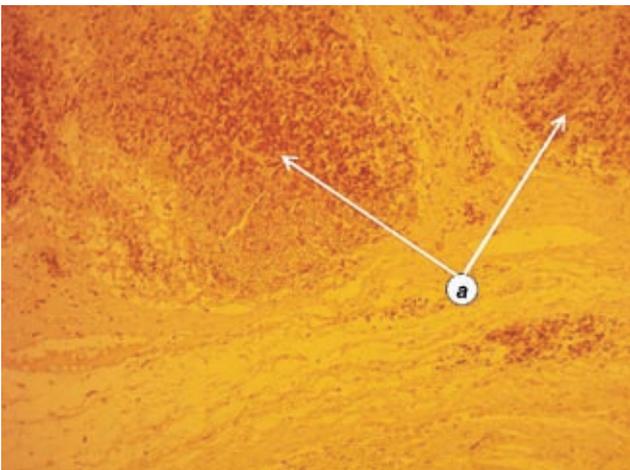
**Keywords:** aorta, morphological changes.



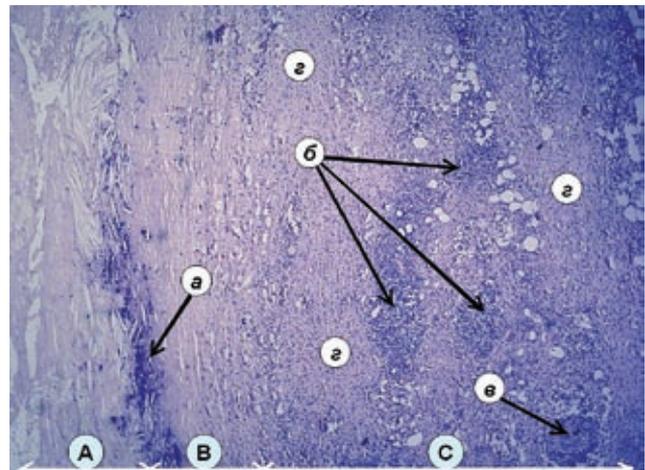
*Рис. 1. Стенка аневризмы.  
а. Тромб на поврежденной интима  
б. Остроконечные синусоидного типа образования  
в. Проллиферирующие сосуды в меди  
г. Замещение эластики коллагеновыми волокнами.  
Окраска по Массону. Увел. x 100*



*Рис. 2. Лимфоцитарный инфильтрат в меди.  
Т лимфоциты (экспрессия CD3). Увел. x 400*



*Рис. 3. В-клетки в фолликулах адвентиции.  
(экспрессия CD20). Увел. x 200*



*Рис. 4. Стенка аневризмы. А – интима, В – медиа, С – адвентиция.  
а – кальциноз меди, б – очаговые мононуклеарные инфильтраты, в – периневрит, г – фиброз адвентиции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x 100*