

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТАБИЛЬНЫХ И НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ ГОМЕОСТАЗОМ

Юсупов Р.Ю.¹, Михайличенко В.Ю.², Бондаренко Н.Н.¹, Самарин С.А.²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк;

²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского (структурное подразделение) – медицинская академия им. С.И. Георгиевского», Симферополь, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Несмотря на значительное количество работ, посвященных прогнозированию осложнений атеросклеротического поражения сонных артерий, многие вопросы не решены и остаются открытыми. Цель работы – сопоставить морфологические особенности различных по данным ультразвукового исследования типов атеросклеротических бляшек сонных артерий с уровнем паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в крови. Нами проанализированы результаты лечения 138 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Всем больным, помимо общепринятых общеклинических и физикальных методов обследования, выполняли ультразвуковое и морфологическое исследование атеросклеротических бляшек, определяли уровень паратиреоидного гормона и ионизированного кальция. Суммарный процент пациентов с гетерогенными бляшками (II и III тип) составил 47%, чаще всего встречались полностью гиперэхогенные бляшки (35%). Микрокальцификации и пятнистые кальцификации могут представлять собой активную стадию кальцификации сосудов, коррелирующую с воспалением, а степень кальцификации обратно пропорциональна инфильтрации макрофагов. Пациенты со стабильными и нестабильными (липидными, дистрофически-некротическими) бляшками отличались умеренно выраженным гиперпаратиреозом и гиперкальциемией, минимальными проявлениями воспаления в стенке артерии. Неравномерность фиброзной покрышки и кальцификация чаще имели место в бляшках дистрофически-некротического типа с выраженным липидным ядром, что на фоне гиперпаратиреоза и гиперкальциемии может отражать образование кальциевых солей жирных кислот. Воспалительно-эрозивный тип нестабильной бляшки отличался полиморфизмом структурных изменений с формированием грануляционной ткани, кровоизлияниями и лейкоцитарной инфильтрацией в интиму сосуда, а также сочетанием признаков воспаления, минерализации и апоптоза гладкомышечных клеток средней оболочки артерии.

Ключевые слова: атеросклеротические бляшки, сонные артерии, морфология.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STABLE AND UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES OF THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH DIFFERENT CALCIUM HOMEOSTASIS

Yusupov R.Yu.¹, Mykhaylichenko V.Yu.², Bondarenko N.N.¹, Samarin S.A.²

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk;

²V.I. Vernadsky Crimean Federal University, (structural subdivision) - Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, e-mail: pancreas1978@mail.ru

Despite a significant number of works devoted to predicting complications of atherosclerotic lesions of the carotid arteries, a number of questions have not been resolved and remain open. The aim of the work is to compare the morphological features of different types of atherosclerotic plaques of the carotid arteries, according to ultrasound data, with the level of parathyroid hormone and ionized calcium in the blood. We have analyzed the results of treatment of 138 patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries. In addition to the generally accepted general clinical and physical examination methods, all patients underwent ultrasound and morphological examination of atherosclerotic plaques, the level of parathyroid hormone and ionized calcium was determined. The total percentage of patients with heterogeneous plaques (types II and III) was 47%, most often completely hyperechoic plaques were encountered (35%). Microcalcifications and spotty calcifications can represent an active stage of vascular calcification, correlating with inflammation, and the degree of calcification is inversely proportional to macrophage infiltration. Patients with stable and unstable (lipid, dystrophic-necrotic) plaques were characterized by moderate hyperparathyroidism and hypercalcemia, minimal manifestations of inflammation in the artery wall. Irregularity of the fibrous cap and calcification more often occurred in dystrophic-necrotic plaques with a pronounced lipid core, which, against the background of hyperparathyroidism and hypercalcemia, may reflect the formation of calcium salts of fatty acids. The inflammatory-erosive type of unstable plaque was distinguished by polymorphism of structural changes with the

formation of granulation tissue, hemorrhages and leukocyte infiltration in the vessel intima, as well as a combination of signs of inflammation, mineralization and apoptosis of smooth muscle cells of the middle lining of the artery.

Keywords: atherosclerotic plaques, carotid arteries, morphology.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий является распространенной патологией, сопровождающейся частой инвалидизацией человека и высоким процентом летальных исходов вследствие развития грозных осложнений. Наиболее серьезным осложнением атеросклероза сонных артерий является инсульт, который в последнее десятилетие в России вышел на второе место среди других причин смерти пациентов, уступая только ишемической болезни сердца [1, 2]. Доказано, что 80% от общего числа инсультов являются ишемическими (атеротромботическими), и примерно 20% из них вызваны атеросклерозом крупных артерий с преимущественной локализацией бляшки на внутренней сонной артерии. В настоящее время нет доказательств использования конкретного плазменного биомаркера в качестве предиктора уязвимости каротидных бляшек или предиктора рецидива инсульта у пациентов с атеросклерозом сонных артерий [3, 4]. Востребованными патогенетическими маркерами высокого сердечно-сосудистого риска являются лабораторные показатели дислипидемии и системного воспаления (С-реактивный белок, содержание интерлейкина-6 в сыворотке, миелоид-зависимый протеин) [5–7]. Последний показал эффективность в прогнозировании клинических осложнений у лиц как с ишемической болезнью сердца, так и с доклиническими формами атеросклероза.

Прогнозирование осложнений атеросклероза, вызывающих цереброваскулярные заболевания, до настоящего времени остается недостаточно разработанной проблемой. Большинство научных работ посвящено ранней диагностике и оценке степени стеноза и окклюзий сонных артерий [8]. Дуплексография используется для скрининга пациентов с группой риска и является общедоступным методом исследования сонных артерий, позволяющим на ранних стадиях установить развитие заболевания [9–11]. Так, главным симптомом раннего поражения сонных артерий служит утолщение комплекса «интима – медиа» [12, 13], а «стабильность» бляшки определяет возможность ее осложнения тромбозом или окклюзией [14, 15].

С нашей точки зрения, повышение эффективности прогнозирования осложнений атеросклероза артериальных сосудов возможно при условии расширения знаний о патогенезе атеросклероза. Причиной развития атеросклероз-ассоциированных цереброваскулярных заболеваний является формирование нестабильных (осложненных) бляшек, когда в их толще преобладает распад липидно-белковых комплексов, образуется атероматозный детрит, имеет место деструкция покрышки с кровоизлияниями, образуются пристеночные тромбы,

перекрывается просвет артерии с последующим развитием инфаркта, эмболии. Кальцификация атеросклеротической бляшки может приводить к ее нестабильности на границе с мягкими тканями [16]. В связи с этим разработка диагностических показателей, позволяющих дифференцировать стабильные и нестабильные варианты атеросклеротических бляшек, является актуальной проблемой сосудистой хирургии и профилактики возникновения атеросклероз-ассоциированных цереброваскулярных заболеваний.

Цель работы – сопоставить морфологические особенности различных по данным ультразвукового исследования типов атеросклеротических бляшек сонных артерий с уровнем паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в крови.

Материал и методы исследования. Нами проанализированы результаты лечения 138 пациентов (мужчин, средний возраст 51 ± 8 лет) с метаболическим атеросклерозом, сопровождающимся поражением сонных артерий, которые были прооперированы в отделении сосудистой хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ДНР) в период 2014–2020 гг. Критерии исключения: остеопороз, сахарный диабет, ожирение, узелковый периартериит, гипервитаминоз D, артериальная гипертония, хроническая почечная недостаточность. Всем больным, помимо общепринятых общеклинических и физикальных методов обследования, выполняли ультразвуковое исследование атеросклеротических бляшек и степени стеноза каротид, а также морфологическое исследование интраоперационного материала.

При выполнении триплексного сканирования сонных артерий изучали:

- спектральные и линейные характеристики кровотока в зоне стеноза и в постстенотических отделах;
- свойства атеросклеротической бляшки, ее эмболоопасность (форму бляшки, ее структуру, характер поверхности);
- протяженность поражения и выявление тандемных стенозов в сонной артерии;
- наличие у больного извитости, ее кровеносную динамическую значимость.

Для характеристики состояния атеросклеротических бляшек использовалась классификация, разработанная С.М. Стеfen и соавторами (1989) и дополненная G. Geroulakos и соавторами (1993) [17, 18]:

- I тип (гомогенные) – полностью гипоэхогенная бляшка с тонкой эхогенной покрышкой;
- II тип (гетерогенная) – преимущественно гипоэхогенная бляшка с наличием гиперэхогенных зон;
- III тип (гетерогенная) – преимущественно гиперэхогенная бляшка с наличием гипоэхогенных зон;

- IV тип (гомогенная) – полностью гиперэхогенная бляшка;
- V тип – бляшка, не поддающаяся идентификации из-за выраженного кальциноза, вызывающего акустическую тень.

По распространенности бляшки подразделялись на локальные (протяженностью 1–1,5 см) и пролонгированные (более 1,5 см); по локализации – на локальные (занимают одну стенку сосуда), эксцентрические и концентрические; по форме поверхности – на гладкие и с неровной поверхностью.

До оперативного лечения у пациентов определяли уровень паратиреоидного гормона с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод) и ионизированного кальция (ион-селективным электродом).

Удаленные во время операции атеросклеротические бляшки подвергались патоморфологическому исследованию с последующим сопоставлением гистологического описания и ультразвуковой картины. Подготовка материала для световой микроскопии включала фиксацию полученного материала в 10%-ном растворе формалина на 0,1%-ном фосфатном буфере (рН=7,4), обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации, просветление в ксилоле и заливку в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 ± 1 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления коллагеновых волокон использовали окрашивание пикрофуксином по Ван Гизону. Гистологические препараты изучали в светооптическом микроскопе Olympus BX-40, микрофотографии готовили с помощью цифровой фотокамеры Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft.

Морфометрические показатели тканей стенки артерий (толщина фиброзной покрышки, удельные площади лейкоцитов, кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, межклеточного матрикса и пенистых клеток) измеряли с помощью точечных тестовых систем [19] на микрофотографиях 10 полей зрения оптического микроскопа при конечном увеличении $\times 400$, отобранных случайным методом на пяти срезах каждого клинического случая. Полученные количественные значения показателей обрабатывали статистически на персональном компьютере Pentium-III в среде Windows-XP с использованием стандартного пакета прикладных лицензионных программ (Excel, MedStat, Microsoft Office 2010 и STATISTICA 10.0). При обработке результатов оценивали характер распределения признака и рассчитывали следующие статистические показатели: среднюю арифметическую, стандартную ошибку, среднеквадратическое отклонение. Различия оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно данным литературы гипозоногенные атеросклеротические бляшки представляют собой классические «молодые»

бляшки, соответствующие I типу [20]. Бляшки II и III типов – классические «зрелые» бляшки, имеют среднюю эхогенность и в большинстве случаев однородны, не имеют каких-либо вторичных изменений. Бляшки IV и V типов являются разновидностью «зрелых», но отличаются повышенной плотностью (гиперэхогенностью), обусловленной наличием участков минерализации в тканях стенки артерии.

При проведении параллелей между гистологическим заключением и ультразвуковой картиной нами было установлено, что суммарный процент пациентов с гетерогенными бляшками (II и III тип) составил 47%, при этом чаще встречались полностью гиперэхогенные бляшки (35%).

Морфометрическое исследование структурных элементов бляшек в гистологических препаратах у обследованных пациентов продемонстрировало существование значимых различий (табл. 1). Стабильными считают бляшки с хорошо выраженной плотной фиброзной покрышкой, толщиной более 65 мкм, без ее истончения на всем протяжении бляшки [21]. Истончение фиброзной капсулы и наличие лейкоцитарной инфильтрации бляшки служили основанием рассматривать ее как нестабильную.

Таблица 1

Морфометрические показатели атеросклеротических бляшек сонных артерий, $M \pm m$

Типы бляшек	Толщина покрышки и, мкм	Удельная S лейкоцитов, %	Удельная S межклеточного матрикса, %	Удельная S кровеносных сосудов, %	Удельная площадь пенистых клеток, %
Стабильные	92,4±8,8	0,9±0,3	51,3±3,1	1,9±0,5	45,8±3,7
Нестабильные:					
– липидный тип	73,1±3,6	1,2±0,4	10,8±3,5	3,5±0,7	27,5±4,1
– дистрофически-некротический тип	58,2±1,9	1,1±0,5	24,2±1,6	2,4±0,3	21,3±1,1
– воспалительно-эрозивный тип	44,7±2,1	30,3±2,7	30,4±4,2	26,7±2,0	2,6±0,3

У пациентов стабильные бляшки характеризовались наличием упорядоченных пучков коллагеновых волокон, формирующих покрышку, скоплений пенистых клеток в виде липидных пятен или тонких полос (рис. 1). Средняя толщина фиброзной покрышки бляшки составила 92,4±8,8 мкм. При этом наименьшими были удельная площадь кровеносных сосудов и лейкоцитов и высокий удельный вес межклеточного матрикса и пенистых клеток.

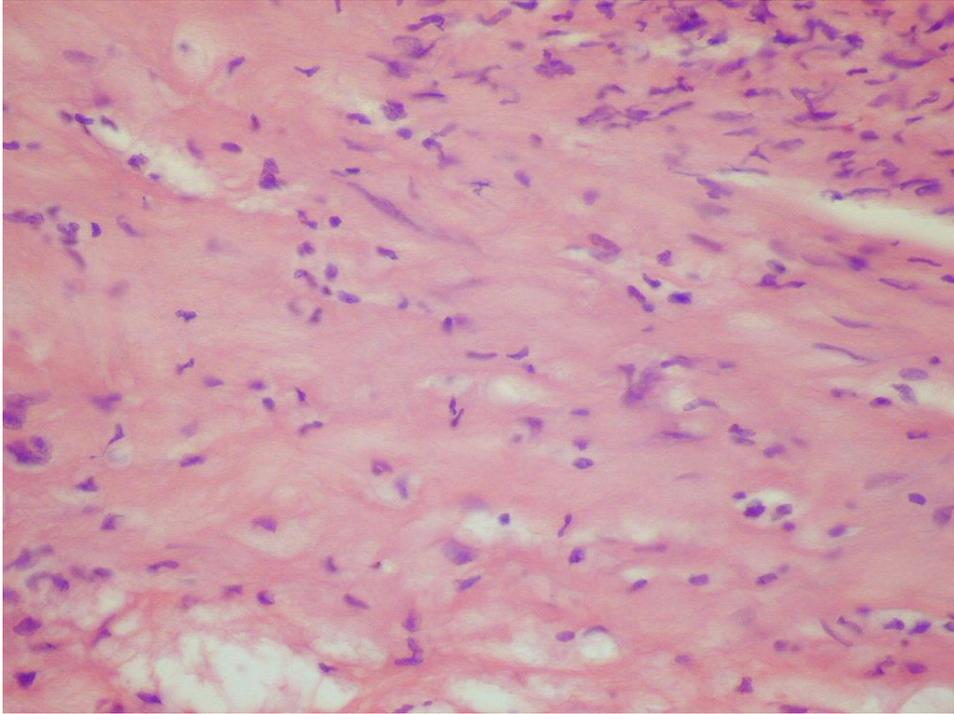


Рис. 1. Скопления пенистых клеток на границе внутренней и средней оболочек сонной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Иную морфологическую картину наблюдали в структуре нестабильных бляшек стенки сонных артерий у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Для липидного типа нестабильных бляшек было характерно разрастание соединительной ткани вокруг пенистых клеток и участков атероматозного пропитывания интимы сосуда (липидное ядро) (рис. 2).

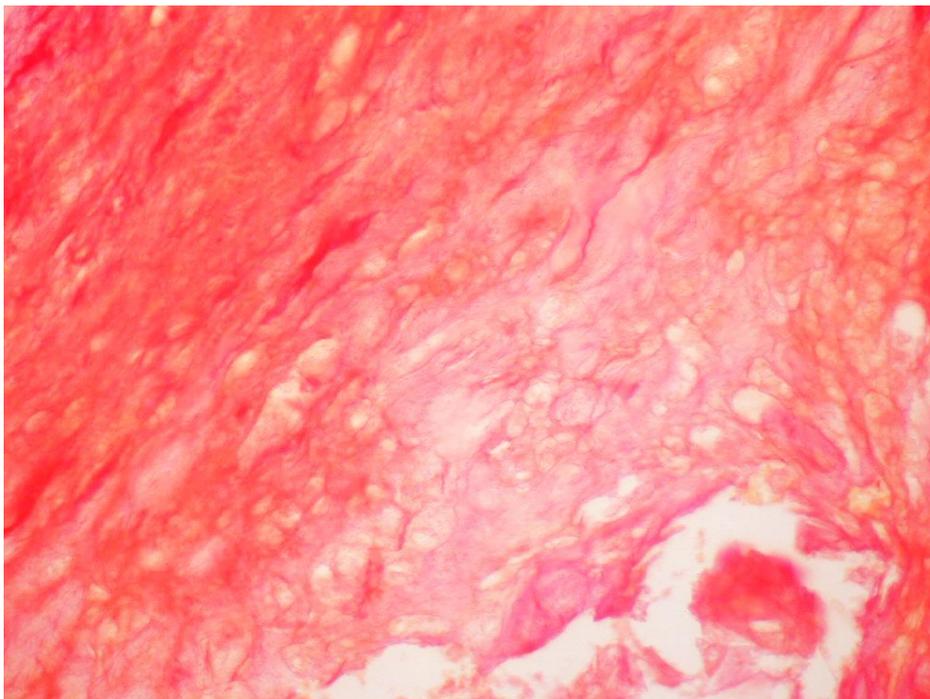


Рис. 2. Скопление пенистых клеток вокруг атероматозного ядра, толстая фиброзная покрышка бляшки в стенке сонной артерии. Окраска по Ван Гизону, ×400

Формирование атероматозного ядра привело к смещению соотношения удS пенистых клеток/удS межклеточного матрикса. Так, в стабильной бляшке данное соотношение составило 0,89 за счет незначительного преобладания межклеточного матрикса, а в нестабильной бляшке липидного типа возросло до 2,54 в результате уменьшения удельной площади межклеточного матрикса, что явилось следствием формирования липидного ядра. Удельный вес лейкоцитарных клеток в строме недостоверно превысил таковой в стабильной бляшке и составил $1,2 \pm 0,4\%$ (против $0,9 \pm 0,3\%$). Среди лейкоцитов выявлялись преимущественно моноциты/макрофаги, лимфоциты.

При исследовании нестабильных бляшек дистрофически-некротического типа у обследованных пациентов выявили атероматозные (липидные) массы, расположенные в центральной части бляшки. Коллагеновые волокна в толще покрышки бляшки располагались неравномерно, истончались и фрагментировались. В фиброзной покрышке располагались отдельные пенистые клетки, имела место внеклеточная липидная инфильтрация, что и послужило причиной нарушения компактного расположения коллагеновых волокон, их истончения. Последнее является фактором риска разрыва данного типа бляшек. Однако толщина покрышки бляшки была самой максимальной по сравнению с другими типами бляшек, что можно трактовать как компенсаторную реакцию, направленную на увеличение прочности сосудистой стенки в связи с наличием очагов дистрофических и некротических изменений межклеточного матрикса.

Удельная площадь неизмененного межклеточного матрикса составила $24,2 \pm 1,6\%$, а пенистых клеток – сопоставима с таковой в бляшках липидного типа ($21,3 \pm 1,1\%$). Удельный вес лейкоцитов был сходен с таковым в нестабильных липидных бляшках, а удельная площадь кровеносных сосудов составила $2,4 \pm 0,3\%$, что свидетельствует о сопоставимой минимальной степени воспалительной тканевой реакции.

В нестабильных бляшках дистрофически-некротического типа часто определялись участки пятнистой микрокальцификации (рис. 3) и крупноочаговой кальцификации (рис. 4), которые могут повреждать фиброзную покрышку независимо от ее толщины. Обращал на себя внимание факт появления очагов микрокальцификации в отсутствие кровеносных сосудов как в структуре бляшки, так и в составе покрышки и окружающих тканях. Судя по архитектонике ядер минерализации, атеросклеротическая кальцификация в данном случае обусловлена. Хотя в литературе доминирует мнение, что кальцифицирующая васкулопатия является результатом индукции остеогенной дифференцировки в субпопуляциях сосудистых

клеток воспалительными факторами – модифицированными липопротеинами и цитокинами, обнаруженными в атероматозных компонентах бляшек, в клинических исследованиях имеются сведения о связи дислипидемии с наличием, тяжестью и прогрессированием сосудистой кальцификации [22]. Известно, что гиперлипидемия способствует кальцификации у мышей, а 52 ингибиторы HMG-CoA редуктазы *in vitro* снижают кальцификацию сосудистых клеток посредством передачи сигналов Gas-6/Axl [23].

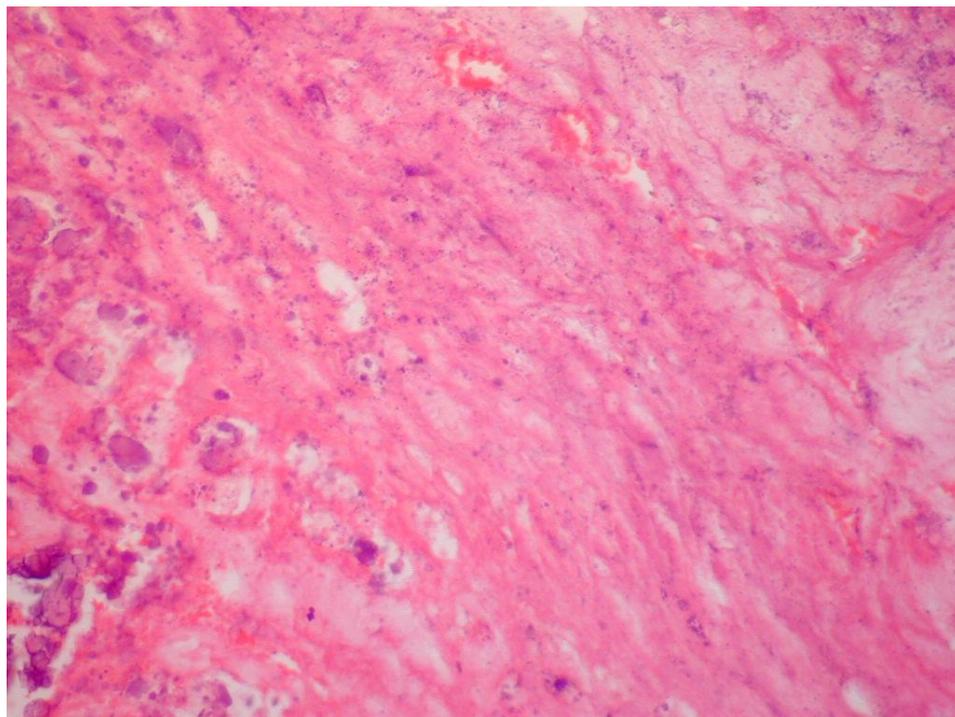


Рис. 3. Пятнистая кальцификация нестабильной бляшки дистрофически-некротического типа. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

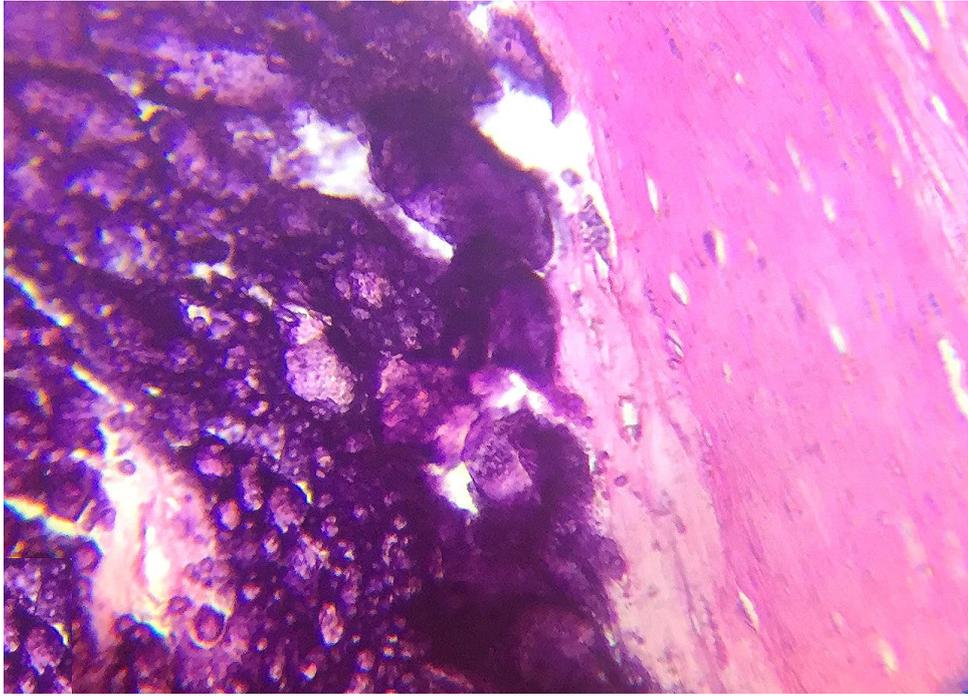


Рис. 4. Крупный очаг кальцификации нестабильной бляшки дистрофически-некротического типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Воспалительно-эрозивный тип нестабильных бляшек характеризовался малой толщиной фиброзной покрышки ($44,7 \pm 2,1 \mu\text{м}$), высоким удельным весом лейкоцитов ($30,3 \pm 2,7\%$), межклеточного матрикса ($30,4 \pm 4,2\%$) и кровеносных сосудов ($26,7 \pm 2,0\%$) против незначительного количества пенистых клеток ($2,6 \pm 0,3\%$). Следует отметить, что у части пациентов (34%) под фиброзной покрышкой бляшки имели место проявления неоваскуляризации и клеточной инфильтрации, сходные с формированием грануляционной ткани. Последняя, как известно, формируется на этапе завершения воспалительно-репаративного процесса. При этом в составе бляшки выявлялись одиночные пенистые клетки, а в окружающих бляшку тканях – различной площади внутри- и околобляшечные кровоизлияния. У остальных пациентов (66%) воспалительно-эрозивный характер изменений интимы сосудов проявлялся выраженной лейкоцитарной инфильтрацией как покрышки, так и самой бляшки, расширенными просветами кровеносных сосудов, а также формированием очагов кальцификации на границе со средней оболочкой артерии. В средней оболочке в проекции интимальной бляшки выявлены очаги апоптозно измененных гладких миоцитов.

Выявленные факты согласуются с известным в литературе мнением, что микрокальцификаты и пятнистые кальцификаты могут представлять собой активную стадию кальцификации сосудов, коррелирующую с воспалением [5], а степень кальцификации сосудов, наоборот, пропорциональна инфильтрации макрофагов [22]. Данная гипотеза правомерна, поскольку при этом возрастает тканевое содержание неколлагеновых белков (эластина,

остеопонтина базальных мембран, апоптотических телец гладкомышечных клеток), являющихся основой для создания первичных кристаллов апатитов. В нескольких работах показано, что метаболиты эластина могут служить ядрами отложения кальция [24, 25]. Матриксная металлопротеиназа 9, эластаза, экспрессируемая стенкой поврежденного сосуда, по-видимому, способствуют отложению кальция, циркулирующего в артериальной крови, в моделях медиальной кальцификации варфарином/витамином К [26]. В работе Y. Dautova и соавт. [27] показано, что кальцификации способствует также апоптоз, поскольку апоптотические тельца, полученные из сосудистых гладкомышечных клеток, могут служить центрами «зародышеобразования» для формирования кристаллов гидроксиапатита. Однако, несмотря на обилие кровеносных сосудов и признаков кальцификации, в стенке артерий наших пациентов на границе с участками минерализации не обнаружены ни коллагеновый матрикс (остеоид), ни хондро/остеобластные клетки, что опровергает известную гипотезу о фенотипической трансформации сосудистых гладких миоцитов в хондро/остеогенные клетки, обладающие способностью модулировать процесс минерализации [28]. Эти разногласия можно объяснить тем, что механизмы кальцификации сосудов в основном изучались в исследованиях *in vitro* [22], а также выявленной экспрессией белков костного матрикса и регуляторных факторов (костный морфогенетический белок-2, остеопонтин, костный сиалопротеин, остеонектин, коллаген I и остеокальцин), которые, однако, присущи большинству клеток мезенхимного происхождения.

Учитывая современные данные о патогенезе формирования атеросклеротических бляшек, мы исследовали уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и ионизированного кальция (iCa^{2+}) у пациентов с различными типами (I–V) бляшек (табл. 2). Как известно, основное действие ПТГ направлено на повышение уровня ионизированного кальция в крови.

Таблица 2

Уровень паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в крови пациентов с различными типами атеросклеротических бляшек, $M \pm m$

Типы бляшек	Паратиреоидный гормон, пг/мл	Ионизированный кальций, ммоль/л
I	147±31	1,38±0,4
II и III	210±28	1,42±0,4
IV и V	279±45	1,50±0,7

Исходя из референсных значений уровня ПТГ в крови здоровых людей (15–65 пг/мл) очевидным видится значимый прирост содержания гормона в крови пациентов. Характерно, что концентрация ПТГ возрастает по мере увеличения типа бляшек – с I по V. Аналогичную тенденцию проявлял уровень iCa^{2+} (референсные значения у взрослых людей репродуктивного возраста 1,15–1,32 ммоль/л).

Однако более важным видится сравнение данных показателей у пациентов с различными морфологическими типами атеросклеротических бляшек. Данный интерес обоснован новейшими данными об участии кальция в сосудистом позитивном ремоделировании, которое впервые было описано как компенсаторное увеличение минерализации матрикса, способное задерживать прогрессирование сужения просвета кровеносного сосуда на ранней стадии атеросклероза [29]. Чаше данный процесс встречается в бляшках воспалительно-эрозивного типа, которые характеризуются кровоизлиянием, крупными липидными ядрами, инфильтратами макрофагов и отложениями кальция [30]. Данные о содержании ПТГ и iCa^{2+} у пациентов с различными морфологическими типами атеросклеротических бляшек представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровень паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в крови пациентов с различными морфологическими типами атеросклеротических бляшек, $M \pm m$

Типы бляшек	Паратиреоидный гормон, пг/мл	Ионизированный кальций, ммоль/л
Стабильные	162±11	1,41±0,5
Нестабильные:	226±17	1,33±0,9
– липидный тип		
– дистрофически-некротический тип	333±25	1,62±0,7
– воспалительно-эрозивный тип	106±12	1,03±0,2

Так, пациенты со стабильными и нестабильными (липидными, дистрофически-некротическими) бляшками отличались умеренно выраженным гиперпаратиреозом и гиперкальциемией. По степени прироста показателей пациенты распределились следующим образом: дистрофически-некротический тип > липидный тип > стабильный тип. Обращал на себя внимание дисбаланс гиперпродукции ПТГ и сниженного уровня iCa^{2+} у пациентов с воспалительно-эрозивным типом бляшек, что, по мнению S. Tedesco и соавт. [31], способствует переключению фенотипа макрофагов на противовоспалительный M2-тип. Уменьшение воспалительного компонента подтверждает выявленная в стенке артерий

низкая удельная площадь лейкоцитов и кровеносных сосудов. При этом следует ожидать восстановления тканевого рН и роста кристаллов на неколлагеновых белках межклеточного матрикса, которые образовались на предшествующих стадиях воспалительного процесса.

В остальных случаях поддержание гиперпаратиреоза и гиперкальциемии создавало предпосылки к сохранению макрофагов провоспалительного фенотипа М1 и повышению их фагоцитарной активности [32], изменению содержания протеолитических ферментов, прочностных свойств стенки сосуда, появлению очагов кровоизлияния и тромбоза. Как результат – формирование нестабильной (осложненной) формы атеросклеротических бляшек.

В подтверждение нашей концепции об отсутствии признаков остеобластической трансформации гладкомышечных клеток стенки артерий у обследованных пациентов Т.В. Талаева и В.В. Братусь [16] установили физиологическое угнетающее действие ПТГ на популяцию остеобластов/osteоцитов и формирование костной ткани, а также меньший прирост уровня ионизированного кальция при высоком уровне гормона. Расшифровка патогенетических механизмов данного феномена требует проведения дополнительных исследований функциональной системы кальциевой регуляции.

Выводы

1. Сформированные в стенке артерий стабильные и липидного типа нестабильные бляшки характеризуются наибольшей толщиной фиброзной покрышки, накоплением пенистых клеток при минимальных морфологических признаках воспалительного процесса в окружающих тканях и сохранением баланса ПТГ- Ca^{2+} , в связи с чем могут трактоваться как неосложненные формы атеросклеротического поражения сосудов.

2. Липидное ядро в дистрофически-некротическом типе бляшек на фоне повышенного уровня ПТГ и Ca^{2+} служит матриксом для мелко- и крупноочаговой минерализации, реализуемой, вероятно, путем образования кальциевых солей жирных кислот при отсутствии признаков хондро/osteогенной трансдифференцировки гладкомышечных клеток стенки артерии.

3. Воспалительно-эрозивный тип нестабильных бляшек отличается полиморфизмом структурных изменений во внутренней и средней оболочке артерий; в одних случаях очаги грануляционной ткани, очаговые кровоизлияния на фоне лейкоцитарной инфильтрации интимы формировались на фоне наименьшего уровня ПТГ и Ca^{2+} по сравнению с другими типами бляшек; в иных случаях проявления воспалительного процесса сочетались с признаками кальцификации и апоптоза гладкомышечных клеток средней оболочки сосуда.

4. Комплексное исследование ультразвуковой и морфологической картины атеросклеротических бляшек, а также изменения баланса ПТГ и Ca^{2+} позволяют

дифференцировать стабильные и нестабильные варианты атеросклероз-ассоциированного сосудистого поражения для прогнозирования осложнений заболевания.

Список литературы

1. Ключева Е.Г., Александров М.В., Панина Е.Б. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль: учебное пособие. Часть I. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. 52 с.
2. Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Рамазанов Г.Р., Петриков С.С. Ультразвуковые и функциональные методы диагностики криптогенного инсульта (обзор литературы) // Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2018; Т. 12. № 3. 45-52.
3. Ершова А.И., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Балахонова Т.В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 8. С. 92-98.
4. Климов А.Б., Коков Л.С., Рябухин В.Е., Матвеев П.Д. Каротидное стентирование у пациентов с атеросклерозом внутренней сонной артерии и рестенозами после эндартерэктомии // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2017. № 48-49. С. 50-51.
5. Цыбулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цыбулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза // Инновационные технологии в медицине (Практическая медицина). 2016. Т. 96. № 4. С. 165-169.
6. Berger J.S., Ballantyne C.M., Davidson M.H. Peripheral artery disease, biomarkers, and darapladib. Am Heart J. 2011. vol. 161. no 5. P. 972–978.
7. Trpkovic A., Stanimirovic J., Rizzo M. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Statin Initiation. Angiology. 2015. vol. 66. no. 6. P. 503-507.
8. Вишнякова (мл.) М.В. Оценка окклюзирующего поражения сонных артерий: история, тенденции развития диагностических технологий // Креативная кардиология. 2017. Т. 11. № 3. С. 247-261.
9. Амаржаргал Г., Оюун Б., Батболд Б., Баасанжав Н., Болдбат Р., Жавсан Д., Энхтуул Ц., Доржханд Г., Цэрэнчунт Г. Диагностика изменений сосудистой стенки при атеросклерозе общей сонной артерии методом дуплекснографии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. Т. 157. № 2. С. 27-29.
10. Отарова Ж.З., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Просёлков Ю.Е., Малхасян И.Г., Катрич А.Н. Визуальные маркеры атеросклероза сонных артерий у больных ревматоидным артритом // Успехи современной науки и образования. 2017. Т. 1. № 1. С. 28-32.

11. Стулин И.Д., Бузиашвили Ю.И., Васильев А.Ю., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Васюк Ю.А., Труханов С.А., Солонский Д.С., Садиков П.В., Бочкарева Е.В., Джувалыков П.Г., Михайлова С.Л., Селезнев Ф.А., Хохлова Т.Ю., Знайко Г.Г., Гусев А.П. Возможности цифровой флюорографии и других лучевых методов в выявлении атеросклероза сонных артерий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 8. С. 38-45.
12. Гринцов А.Г., Михайличенко В.Ю., Алексеенко А.А., Нестеров Н.А., Шестопалова А.Д., Самарин С.А. Результаты трансплантации и ретрансплантации культур клеток поджелудочной железы у больных молодого возраста, страдающих сахарным диабетом 1 типа // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 3-2. С. 86-91.
13. Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., Самарин С.А. Патофизиологические аспекты липидного и фосфолипидного обмена у крыс при инфаркте миокарда и сахарном диабете // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. С. 67.
14. Барадаран Г., Гиалдини Г., Мтуи Е., Аскин Г., Камел Г., Гупта А. Бессимптомный инфаркт головного мозга у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонной артерии // Журнал Национальной ассоциации по борьбе с инсультом /Stroke/ Российское издание. 2016. Т. 2. № 42. С. 20-23.
15. Mushenkova N.V., Summerhill V. I., Zhang D., Romanenko E.B., Grechko A.V., Orekhov A.N. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. vol. 21. no 8. P. 2992.
16. Талаева Т.В., Братусь В.В. Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы // Здоров'я України. 2014. № 2. С. 56-60.
17. Brinjikji W., Huston J., Rabinstein A.A. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J. Neurosurg.* 2016. no 124. P. 27–42.
18. Fedak A., Ciuk K., Urbanik A. Ultrasonography of vulnerable atherosclerotic plaque in the carotid arteries: B-mode imaging. *J. Ultrason.* 2020. vol. 20. no. 81. P. 135–145.
19. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
20. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика // Российский кардиологический журнал. 2013. N. 133. № 5. С. 88-95.
21. Tomaniak M., Katagiri Y., Modolo R. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J.* 2020. vol. 41. no. 31. P. 2997-3004.
22. Demer L.L., Tintut Y. Vascular Calcification: Pathobiology of a Multifaceted Disease. *Circulation.* 2008. vol. 117. no. 22. P. 2938–2948.

23. Baby D., Upadhyay M., Joseph M.D., Asopa S.J., Choudhury B.K., Rajguru J.P., Gupta J. Calciphylaxis and its diagnosis: A review. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2019. no. 8. P. 2763–2767.
24. Duan X.H., Chang J.R., Zhang J., Zhang B., Li Y., Teng X., Zhu Y., Du J., Tang C., Qi Y.F.. Activating transcription factor 4 is involved in endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis contributing to vascular calcification. *Apoptosis.* 2013. no. 18. P. 1132–1144.
25. Shaid S., Brandts C.H., Serve H., Dikic I. Ubiquitination and selective autophagy. *Cell Death Differ.* 2013. no. 20. P. 21–30.
26. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium—Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016. no. 248. P. 97–109.
27. Dautova Y., Kapustin A.N., Pappert K., Epple M., Okkenhaug H., Cook S.J., Shanahan C.M., Bootman M.D., Proudfoot D. Calcium phosphate particles stimulate interleukin-1 β release from human vascular smooth muscle cells: A role for spleen tyrosine kinase and exosome release. *J. Mol Cell Cardiol.* 2018. no. 115. P. 82–93.
28. Zhu D., Mackenzie N. Ch. W., Millán J. L., Farquharson C., MacRae V.E.. The Appearance and Modulation of Osteocyte Marker Expression during Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One.* 2011. vol. 6. no. 5. P. 19595.
29. Shi X., Gao J., Cai H, Fang W., Ruidong Y., Xinfeng L. Calcification in Atherosclerotic laque Vulnerability: Friend or Foe? *Front. Physiol.* 2020. no. 11. P. 56.
30. Yonetsu T., Lee T., Murai T., Tadashi M., Suzuki M., Matsumura A., Hashimoto Y., Kakuta T. Plaque morphologies and the clinical prognosis of acute coronary syndrome caused by lesions with intact fibrous cap diagnosed by optical coherence tomography. *Int. J. Cardiol.* 2016. no. 203. P. 766–774.
31. Tedesco S., Scattolini V., Albiero M., Bortolozzi M., Avogaro A., Cignarella A., Fadini G.P. Mitochondrial Calcium Uptake Is Instrumental to Alternative Macrophage Polarization and Phagocytic Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. vol. 19. no. 20. P. 4966.
32. Kang H., Zhang K., Wong D.S.H., Han F., Li B., Bian L. Near-infrared light-controlled regulation of intracellular calcium to modulate macrophage polarization. *Biomaterials.* 2018. no. 178. P. 681–696.