

УДК 616-091.0

# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КОРОНАРНЫХ И СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CORONARY AND CAROTID  
ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Слатова Л.Н.<sup>1</sup>  
Федорина Т.А.<sup>1</sup>  
Бормотов А.В.<sup>2</sup>  
Самычин М.Ю.<sup>2</sup>  
Буклешева И.М.<sup>1</sup>

Slatova LN<sup>1</sup>  
Fedorina TA<sup>1</sup>  
Bormotov AV<sup>2</sup>  
Samychin MYu<sup>2</sup>  
Buklesheva IM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №5»

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

<sup>2</sup>Togliatti Municipal Clinical Hospital № 5

**Цель** — изучить взаимоотношение толщины фиброзной покрышки и коллагена в атеросклеротических бляшках коронарных и сонных артерий при инфаркте миокарда.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служила 81 атеросклеротическая бляшка коронарных и сонных артерий, полученная при аутопсийном исследовании 15 пациентов, умерших от осложнений инфаркта миокарда. Проводилось гистологическое и морфометрическое исследование, иммуногистохимия. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных антител к коллагенам II, III, IV, VI, VII типов.

**Результаты.** Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда наблюдается сочетание осложненных, нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек как в коронарных артериях, так и в сонных артериях. Нестабильные атеросклеротические бляшки характеризуются истончением фиброзной покрышки преимущественно в краевых участках и нарастанием деструктивных изменений коллагена III, IV и VI типов.

**Заключение.** Показано формирование критических истончений в покрышках атеросклеротических бляшек сонных и коронарных артерий при инфаркте миокарда. Также выявлены признаки дезорганизации фибриллярных структур коллагена в покрышках нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий, что приводит к снижению устойчивости к механическим воздействиям тока крови у данного типа атеросклеротических бляшек.

**Ключевые слова:** атеросклероз, инфаркт миокарда, нестабильная бляшка, коллаген.

**Aim** — to study the correlation between the thickness of the fibrous cap and collagen in the coronary and carotid plaques in patients with myocardial infarction.

**Materials and methods.** The objects of the study were 81 coronary and carotid atherosclerotic plaques obtained during autopsy study of 15 patients who died from complications of myocardial infarction. Histological and morphometric study and immunohistochemistry were performed. Immunohistochemical examination was carried out using monoclonal antibodies against collagen types II, III, IV, VI, VII.

**Results.** There is a combination of complicated, unstable and stable coronary and carotid atherosclerotic plaques in patients with myocardial infarction. Unstable atherosclerotic plaque is characterized by thinning of the fibrous cap mainly in the peripheral areas and the growth of destructive changes in the collagen types III, IV and VI.

**Conclusion.** There is a critical thinning in the caps of unstable carotid and coronary plaques in myocardial infarction with signs of disorganization of collagen, leading to decreased resistance to mechanical stress of this type of plaques.

**Keywords:** atherosclerosis, myocardial infarction, unstable plaque, collagen.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Морфологической основой развития острых атеротромботических событий является разрушение нестабильной атеросклеротической бляшки (АБ). Понятие «нестабильная», или «ранимая», бляшка употребляется для обозначения склонных к тромбозу и имеющих высокий риск быстрой прогрессии бляшек, которые характеризуются богатым липидами ядром и тонкой рыхлой фиброзной покрывкой [1].

Среди причин, приводящих к разрушению покрывки АБ, можно выделить следующие:

- механическое влияние тока крови;
- деградация экстрацеллюлярного матрикса и снижение устойчивости к механическим воздействиям;
- истончение покрывки вследствие действия протеиназ [2]. Изучение морфологических предпосылок для снижения устойчивости покрывки АБ к механическим воздействиям сохраняет свою актуальность.

## ■ ЦЕЛЬ

Изучить взаимоотношение толщины фиброзной покрывки и коллагена в АБ коронарных и сонных артерий при инфаркте миокарда.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор материала осуществлялся на базе патологоанатомического отделения Клиник Самарского государственного медицинского университета. Объектом исследования послужила 81 АБ коронарных и сонных артерий, полученная при аутопсийном исследовании 15 пациентов, умерших от осложнений инфаркта миокарда. Изготовление, окрашивание препаратов и выполнение иммуногистохимического (ИГХ) исследования проводилось на базе патологоанатомического отделения Тольяттинской городской клинической больницы №5 с использованием автоматизированных систем проводки и заливки «Tissue-Tek VIP», «Tissue-Tek TEC» с последующим изготовлением срезов толщиной 4 мкм. Препараты окрашивались гематоксилином-эозином (Г+Э) («Биовитрум», Россия) трихромом по Маллори («Bio-Optica», Италия) с использованием аппарата «Tissue-Tek Prisma». ИГХ исследование проводили с использованием моноклональных антител к коллагенам II, III, IV, VI, VII типов («Roche», Швейцария) с помощью иммуногистостейнера «BenchMark ULTRA».

Морфометрическое исследование серийных срезов проводили с помощью видеосистемы анализа изображений «Видео-тест Морфо 3,0» (НПК "Зенит", Россия). Измеряли толщину фиброзной покрывки АБ в 10 последовательных измерениях, количество микрососудов АБ в поле зрения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении признака для описания количественных показателей использовали средние значения (M) и ошибку среднего (m). При ненормальном распределении количественные величины оценивали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (интервала между 25-м и

75-м квантилями). В качестве нулевой гипотезы принималось предположение об отсутствии различий по изучаемому признаку в сравниваемых группах. При  $p < 0,05$  нулевую гипотезу принимали отклоненной. Достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни для независимых выборок.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам морфологического исследования АБ сонных и коронарных артерий были выделены следующие типы АБ: осложненные АБ с признаками разрушения покрывки и внутриинтимальных кровоизлияний (18 коронарных и 4 каротидных АБ), стабильные АБ с глубоко расположенным липидным ядром и хорошо выраженной покрывкой (11 коронарных и 20 каротидных АБ) и нестабильные АБ с массивным липидно-атероматозным ядром и тонкой покрывкой (17 коронарных и 11 каротидных АБ). Значения толщины покрывки в выделенных группах АБ представлены в **таблице 1**.

Как следует из таблицы, наименьшие значения толщина покрывки принимает у нестабильных АБ. Следует учесть, что в ряде наблюдений с разрушением покрывки АБ определение истинной толщины невозможно, поскольку отсутствует покрывка в месте разрыва, а оставшиеся участки представляют собой наиболее толстые участки. При последовательном измерении толщины в 10 участках было выявлено, что толщина покрывки в группе нестабильных АБ изменяется неравномерно, образуя ряд истончений, которые невозможно определить при микроскопическом исследовании. При этом места наибольших истончений в 19 случаях наблюдались в краевых участках, а в 7 — в центральных наиболее выступающих местах АБ.

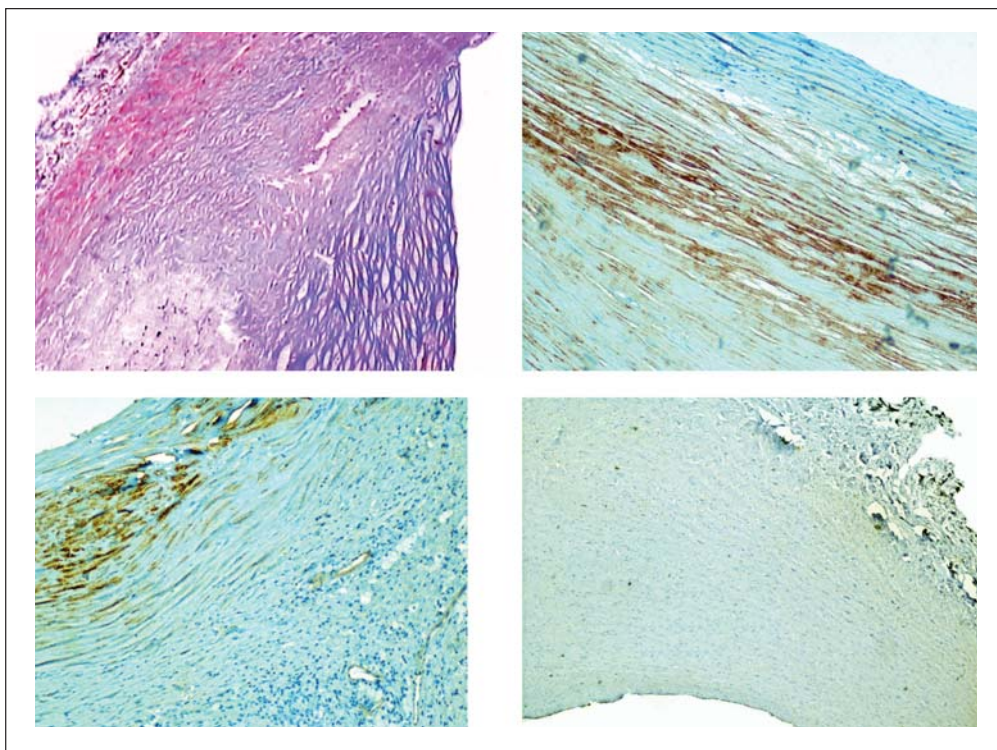
Покрывка стабильных АБ состояла из плотной соединительной ткани, содержала утолщенные коллагеновые волокна, эластические волокна представлены не были (**рис. 1а**). Липидное ядро располагалось глубоко в интимае, по краям ядра отмечались пенистые клетки. Распределение коллагеновых волокон III типа в покрывке характеризовалось упорядоченным расположением фибриллярных волокон (**рис. 1б**). Коллаген IV типа обнаруживался вокруг ГМК в интимае, а также около тонкостенных сосудов, которые в малых количествах были расположены преимущественно на границе с адвентицией (**рис. 1в**). Коллаген VI типа был слабо выражен и распределен в виде ретикулярной структуры в

Тип АБ	Толщина покрывки, мкм, M±m	
	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Осложненные	136±10	92±11
Стабильные	152±30*	107±25*
Нестабильные	96±20*	66±10*

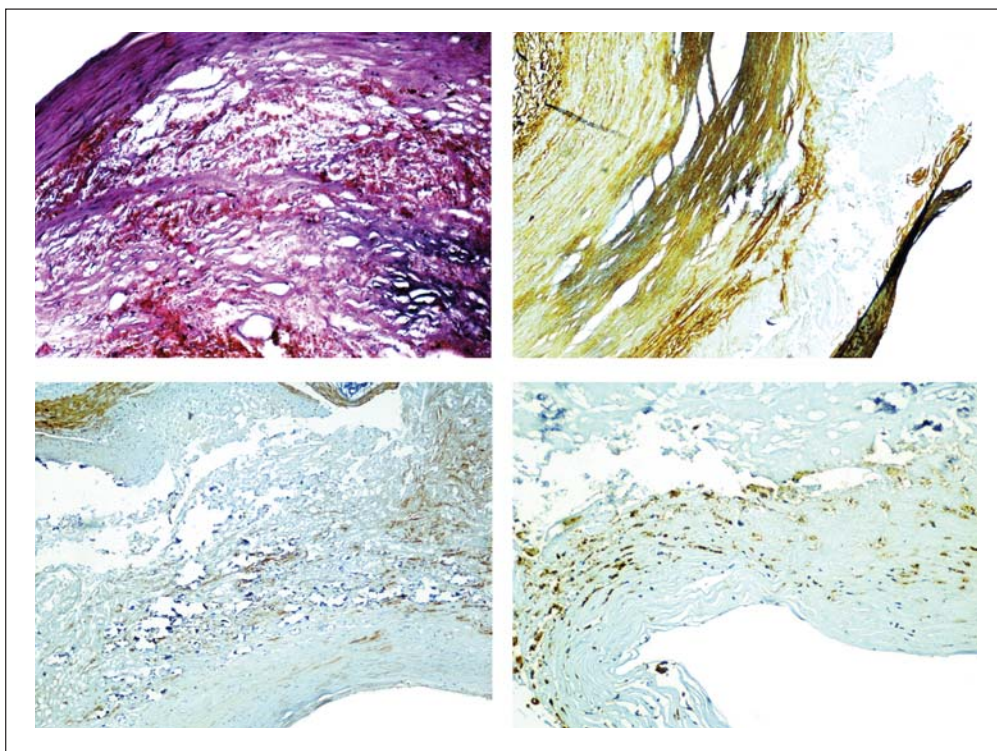
\* Отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении между АБ одной локализации; АБ — атеросклеротическая бляшка.

**Таблица 1.** Толщина покрывки изучаемых типов атеросклеротических бляшек





**Рисунок 1.** Морфологическая характеристика стабильных атеросклеротических бляшек (а – стабильная АБ сонной артерии с фиброзной покрышкой, содержащей большое количество коллагеновых волокон (Маллори,  $\times 150$ ); б – параллельное расположение коллагеновых волокон III типа в покрышке (ИГХ с антителами к коллагену III типа,  $\times 200$ ); в – фиброзная АБ сонной артерии: коллаген IV типа вокруг ГМК в покрышке и вокруг микрососудов в глубоких участках (ИГХ с антителами к коллагену IV типа,  $\times 200$ ); г – фиброзная АБ сонной артерии: слабая экспрессия коллагена VI типа в адвентиции (ИГХ с антителами к коллагену VI типа,  $\times 150$ ).



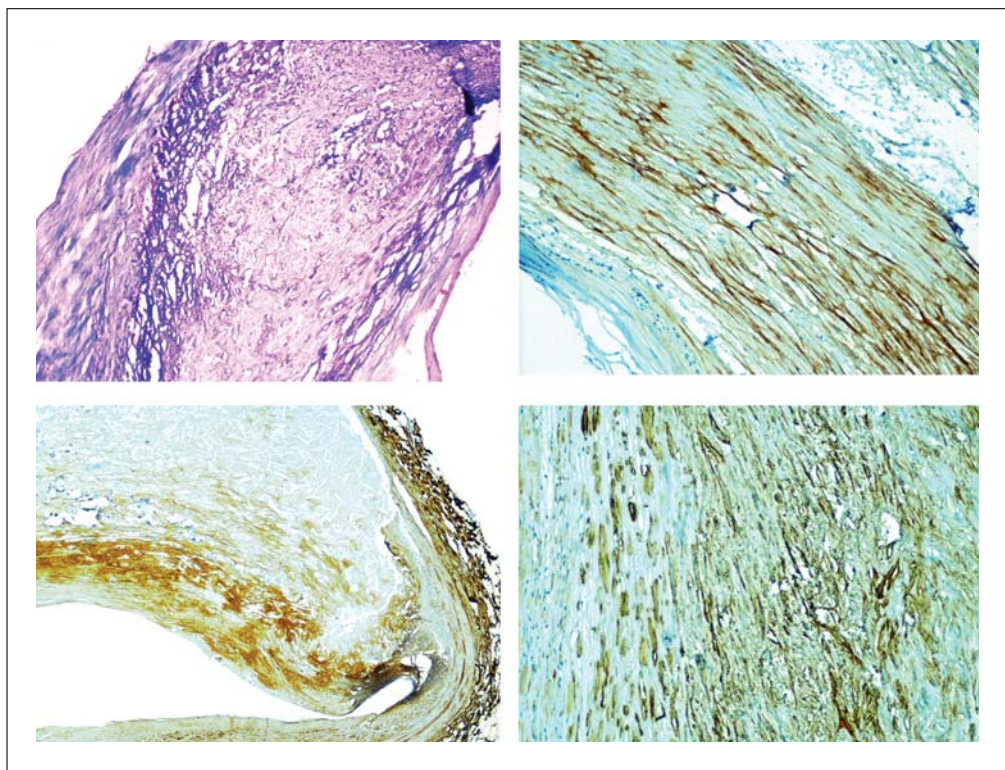
**Рисунок 2.** Морфологическая характеристика осложнённых атеросклеротических бляшек (а – очаги кровоизлияния в интиму сонной артерии, неупорядоченное расположение волокон с образованием лакун-пустот (Г+Э,  $\times 200$ ), б – коллаген III типа в коронарной осложненной бляшке (ИГХ с антителами к коллагену III типа,  $\times 200$ ), в – положительное окрашивание на коллаген IV типа в области кальциноза в коронарной артерии (ИГХ с антителами к коллагену IV типа,  $\times 200$ ); г – распределение коллагена VI типа на границе интимы и атероматозного ядра в коронарной артерии (ИГХ с антителами к коллагену VI типа,  $\times 200$ ).

интиму и липидном ядре. В адвентиции встречались в основном коллагены III и VI типов (рис. 1г).

Осложненные АБ при гистологическом исследовании характеризовались наличием тромбов, повреждений интимы, кровоизлияний и очагов кальциноза (рис. 2а). Коллагеновые волокна III типа в виде фибриллярных структур были диффузно распределены в фиброзной капсуле и адвентиции, при этом усиление окрашивания наблюдалось в местах разрушения покрышки (рис. 2б). Коллаген IV типа обнаруживался в виде мембран вокруг ГМК на протяжении всей фиброзной капсулы, а также вокруг некоторых мононуклеаров или в областях кальциноза (рис. 2в). В интиму и покрышке наблюдалось большое количество мелких сосудов, содержащих коллаген IV типа в базальных мембранах. Коллаген VI типа был представлен неупорядоченными глыбчатыми отложениями (рис. 2г).

Нестабильные АБ коронарных и сонных артерий имели тонкую покрышку с массивным поверхностным липидно-атероматозным ядром (рис. 3а). При ИГХ окрашивании нестабильных АБ коронарных и сонных артерий на коллаген III было установлено сходство структуры покрышки АБ данного типа с осложненными. Волокна коллагена III типа имели неупорядоченное расположение с уменьшением плотности к концевым участкам АБ (рис. 3б, в). Наблюдалось интенсивное окрашивание на коллаген IV типа вокруг мелких сосудов на границе





**Рисунок 3.** Распределение коллагена в нестабильных атеросклеротических бляшках (а – АБ сонной артерии с массивным липидным ядром, неупорядоченным расположением волокон покрывки (Г+Э, x150); б – дезорганизация волокон коллагена III типа в покрывке нестабильной АБ сонной артерии (ИГХ с антителами к коллагену III типа, x200), в — снижение содержания коллагена III типа в краевом участке коронарной нестабильной АБ, (ИГХ с антителами к коллагену III типа, x150); г – интенсивное окрашивание на коллаген IV типа на границе интимы и атероматозного ядра в АБ сонной артерии (ИГХ с антителами к коллагену IV типа, x200).

липидного ядра и интимы (рис. 3г). Коллаген VI типа характеризовался неупорядоченным расположением структур в интиме и мели артерий, показывая сходство с осложненными АБ.

Количество мелких сосудов в толще АБ было наибольшим в нестабильных АБ, достигая статистических различий со стабильными АБ при всех локализациях (таблица 2).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическое изучение АБ по данным аутопсийного материала показало, что у пациентов с ИМ наблюдается сочетание всех типов АБ — от стабильных до

Тип АБ	Количество сосудов в поле зрения, Ме (25 – 75 квартили)	
	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Осложнённые	7,3 (3,9–9,0)	3,5 (1,0–4,3)
Стабильные	3,7 <sup>Λ</sup> (1,2–5,4)	2,4* (0,8–2,7)
Нестабильные	10,2 (5,0–12,8)	6,2 <sup>Λ</sup> (3,1–7,3)

\* Отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении с нестабильными АБ одной локализации; <sup>Λ</sup> – отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении с осложнёнными АБ одной локализации; АБ – атеросклеротическая бляшка.

**Таблица 2.** Показатель плотности васкуляризации (сосудов/поле зрения)

осложненных как в коронарных артериях, так и в сонных артериях. Выявлены истончения фиброзной покрывки преимущественно в краевых участках нестабильных АБ как коронарных, так и сонных артерий. Представленные в литературе данные о несоответствии степени стеноза просвета артерии и разрушения АБ подтверждают значение толщины фиброзной покрывки для разрыва АБ [3, 4].

Патогистологические и прижизненные исследования показали, что в месте истончения и разрыва фиброзная капсула АБ имеет пониженное содержание коллагена, что связано с повышением действия коллагеназы и приводит к снижению механической устойчивости АБ [5, 6, 7]. В нашей работе было подтверждено на-

личие дезорганизации коллагеновых волокон III, IV и VI типа при формировании покрывки АБ не только коронарных, но и сонных артерий у пациентов с ИМ, что подтверждает системное воздействие процессов, приводящих к дестабилизации АБ при ИМ.

По мнению G.K. Hansson и соавт., увеличение числа дегенеративных форм коллагеновых волокон в АБ повышает ее склонность к разрушению вследствие потери механической устойчивости из-за снижения прочности на растяжение [8].

Усиление экспрессии коллагена IV также наблюдалось при развитии АБ от стабильных до осложненных в основном за счет увеличения количества мелких сосудов в интиме и на границе с атероматозным ядром, что является предпосылкой для дальнейшего прогрессирования АБ и развития кровоизлияний в интиму или липидное ядро.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе показано формирование критических истончений в покрывках АБ сонных и коронарных артерий при инфаркте миокарда. Также выявлены признаки дезорганизации фибриллярных структур коллагена в покрывках нестабильных АБ коронарных и сонных артерий, что приводит к снижению устойчивости к механическим воздействиям тока крови данного типа АБ. ■

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2016;6(4):396-408. doi:10.21037/cdt.2016.06.01.
- Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(10):1041-1051. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.054.
- Campbell IC, Weiss D, Suever JD, et al. Biomechanical modeling and morphology analysis indicates plaque rupture due to mechanical failure unlikely in atherosclerosis-prone mice. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304(3):H473-H486. doi:10.1152/ajpheart.00620.2012.
- Ohayon J, Finet G, Le Floc'h S, et al. Biomechanics of Atherosclerotic Coronary Plaque: Site, Stability and In Vivo Elasticity Modeling. *Annals of biomedical engineering*. 2014;42(2):269-279. doi:10.1007/s10439-013-0888-1.
- Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, et al. Thin-Capped Atheromata with Reduced Collagen Content in Pigs Develop in Coronary Arterial Regions Exposed to Persistently Low Endothelial Shear Stress. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(7):1494-1504. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300827.
- Seeger M, Karlas A, Soliman D, Pelisek J, Ntziachristos V. Multimodal optoacoustic and multiphoton microscopy of human carotid atheroma. *Photoacoustics*. 2016;4(3):102-111. doi:10.1016/j.pacs.2016.07.001.
- Kong CH, Lin XY, Woo CC, et al. Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;16(1):11-15. doi:10.1093/icvts/ivs421.
- Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of internal medicine*. 2015;278(5):483-493. doi:10.1111/joim.12406.

**Участие авторов**

Концепция исследования: Федорина Т.А.  
 Сбор и обработка материала: Бормотов А.В., Самычин М.Ю.,  
 Статистическая обработка материала: Слатова Л.Н., Буклешева И.М.  
 Написание статьи: Слатова Л.Н.  
 Редактирование статьи: Федорина Т.А.  
 Конфликт интересов отсутствует.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Слатова Л.Н.** — врач-кардиолог кардиологического отделения №1 Клиник СамГМУ, ассистент кафедры пропедевтической терапии СамГМУ.  
 E-mail: slatova\_ln@mail.ru

**Федорина Т.А.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии СамГМУ.  
 E-mail: fedorina\_ta@list.ru

**Бормотов А.В.** — врач-патологоанатом высшей категории, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ СО ТГКБ №5.  
 E-mail: zavpao@gmail.com

**Самычин М.Ю.** — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ СО ТГКБ №5.  
 E-mail: zavpao@gmail.com

**Буклешева И.М.** — врач-кардиолог кардиологического отделения №2 Клиник СамГМУ.  
 E-mail: slatova\_ln@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Slatova LN** — cardiologist of Cardiology Department №1 of the Clinics of Samara State Medical University, teaching assistant of the Department of propaedeutic therapy of Samara State Medical University.  
 E-mail: slatova\_ln@mail.ru

**Fedorina TA** — PhD, Professor, head of the Department of Pathology of Samara State Medical University.  
 E-mail: fedorina\_ta@list.ru

**Bormotov AV** — pathologist of the highest category, head of the Pathology Department of Municipal Clinical Hospital № 5, Togliatti.  
 E-mail: zavpao@gmail.com

**Samychin MYu** — pathologist of the Pathology Department of Municipal Clinical Hospital № 5, Togliatti.  
 E-mail: zavpao@gmail.com

**Buklesheva IM** — cardiologist of Cardiology Department №2 of the Clinics of Samara State Medical University.  
 E-mail: slatova\_ln@mail.ru

**Контактная информация**

**Слатова Людмила Николаевна**  
 Адрес: ул. Партизанская, 126, кв. 23,  
 г. Самара, Россия, 443070.  
 E-mail: slatova\_ln@mail.ru  
 Тел.: +7 (927) 291 77 19.

**Contact information**

**Slatova Liudmila Nikolaevna**  
 Address: ap. 23, 126 Partizanskaya st.,  
 Samara, Russia, 4443070.  
 E-mail: slatova\_ln@mail.ru  
 Phone: +7 (927) 291 77 19.