



© СС 0 Коллектив авторов, 2022
УДК [616.136-007.64+007.271]-055
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-106-117

А. В. Байкова*, А. Я. Бедров, А. А. Моисеев, В. В. Байков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНКИ БРЮШНОЙ АОРТЫ У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ И ОККЛЮЗИОННО-СТЕНОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АОРТО-ПОДВЗДОШНОГО СЕГМЕНТА

Поступила в редакцию 02.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. У женщин описываются анатомические особенности аневризмы инфраренального сегмента аорты, отмечается более тяжелое течение аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аорто-подвздошного сегмента. Гендерные особенности морфологических изменений стенки брюшной аорты изучены недостаточно.

Цель — изучить гендерные особенности структурных изменений стенки брюшной аорты у больных с аневризмой и окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента.

Методы и материалы. Изучены 96 биоптатов стенки брюшной аорты 71 пациента с поражением аорто-подвздошного сегмента (23 женщины, 48 мужчин). Анализировали ряд морфологических характеристик и экспрессию матричной металлопротеиназы 9 (ММР-9). Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты. Клеточный инфильтрат в адвентиции и склероз в медиі более выражены при аневризматическом, чем при окклюзионно-стенотическом поражении, различия в степени фиброза зарегистрированы только у мужчин. Вне зависимости от пола пациентов клеточная инфильтрация в адвентиции более выражена в области аневризматического мешка, чем в области шейки аневризмы, другие изменения стенки аорты в зоне шейки и тела аневризмы носят однотипный характер. В шейке аневризмы экспрессия ММР-9 в адвентиции у женщин выше, чем у мужчин. Экспрессия ММР-9 в медиі и адвентиции у мужчин выше при аневризматическом, чем при окклюзионно-стенотическом поражении. У мужчин с аневризмой, в отличие от женщин, практически все показатели глубины перестройки стенки аорты и экспрессии ММР-9 коррелируют друг с другом.

Заключение. Гендерные особенности морфологических изменений стенки аорты и степени их сопряженности могут обуславливать различия в анатомии и течении аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аорто-подвздошного сегмента у больных разного пола.

Ключевые слова: брюшная аорта, подвздошные артерии, аневризма, атеросклероз, гендерные различия, женщины, морфология

Для цитирования: Байкова А. В., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Байков В. В. Гендерные особенности морфологических изменений стенки брюшной аорты у больных с аневризматическим и окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента. *Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(3):106–117. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-106-117.

* Автор для связи: Анна Вадимовна Байкова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: baikova93@mail.ru.

Anna V. Baykova*, Aleksandr Ya., Bedrov, Aleksei A. Moiseev, Vadim V. Baykov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

GENDER BASED DIFFERENCES IN HISTOPATHOLOGY OF ABDOMINAL AORTA IN PATIENTS WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM AND AORTOILIAC OCCLUSIVE DISEASE

Received 02.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Relevance. Evidence exists that infrarenal aortic aneurisms and aortoiliac occlusive disease in women are different than in men in terms of anatomical features and more severe clinical course. Gender differences in histopathology of abdominal aorta are not fully studied.

The **objective** was to study gender based differences in histopathology of abdominal aorta in patients with aortic aneurysms and aortoiliac occlusive disease.

Methods and materials. The study included 96 biopsy specimens from 71 patients with aorto-iliac lesions (23 women and 48 men). A number of morphological characteristics and expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) were analyzed. The data obtained were processed statistically.

Results. Adventitial infiltrate and medial sclerosis are more intense in the aneurysm than in occlusive-stenotic lesions, differences in the grade of fibrosis were proven only in men. Regardless of the patients' gender, adventitial infiltration is denser in the aneurysmal body than in the neck; other changes in the anatomic parts of the aneurysm are similar. MMP-9 expression in the adventitia in the aneurysmal neck is higher in women, than in men. MMP-9 expression in the media and adventitia is higher in men with aneurysm, then with occlusive or stenotic lesion. Almost all indices of the aortic wall remodeling and MMP-9 expression correlate with each other in men with the aneurysm, in contrast to women.

Conclusion. Gender based features in histopathology of abdominal aorta and the degree of their correlation may determine differences in the anatomy and course of abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease in women and men.

Keywords: abdominal aorta, iliac arteries, aneurysm, atherosclerosis, gender differences, women, histopathology

For citation: Baykova A. V., Bedrov A. Ya., Moiseev A. A., Baykov V. V. Gender based differences in histopathology of abdominal aorta in patients with abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):106–117. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-106-117.

* **Corresponding author:** Anna V. Baykova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: baikova93@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у лиц обоего пола [1, 2]. Инфраренальный сегмент аорты (ИСА) и подвздошные артерии наиболее часто подвержены аневризматическому (АнП) или окклюзионно-стенотическому поражению (ОсП) вследствие атеросклеротического процесса [2, 3].

Хотя аневризма ИСА встречается у женщин в 4–8 раз реже, чем у мужчин [4, 5], риск разрыва аневризмы у женщин в 3–4 раза выше, а средний диаметр на момент разрыва меньше [6, 7]. У больных женского пола многие авторы отмечают более тяжелое течение послеоперационного периода после вмешательств на аорто-подвздошном сегменте (АПС) [5, 8, 9], а также анатомические особенности аневризмы ИСА, что ограничивает возможность применения эндоваскулярного лечения [10, 11]. Одной из причин таких различий могут быть особенности структурных изменений стенки аорты у больных разного пола, однако литературные данные о гендерных различиях морфологических изменений и выраженности воспалительных процессов в стенке аорты и атеросклеротических бляшках скудны и противоречивы [12–14].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на материале 96 биоптатов брюшной аорты 71 пациента (23 женщины, 48 мужчин), оперированных в отделении сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2018 по 2021 г. У пациентов с ОсП АПС материал был получен из области аортотомического окна для формирования проксимального анастомоза, у пациентов с АнП АПС — из области шейки аневризмы и аневризматического мешка после резекции его передней стенки. Полученные образцы немедленно помещали в 10 %-й забуференный раствор формалина на 24–48 ч. Гистологическую обработку, приготовление срезов и окрашивание гематоксилином и эозином проводили по стандартным протоколам

на приборах производства *Leica* и *Thermo Fisher Scientific* (Германия). Окраску по ван Гизону с докраской на эластик по Вейгерту выполняли в ручном режиме. Микроскопическое исследование проводили на световом микроскопе Zeiss Axio Imager A2 (Германия).

Для оценки структурных изменений стенки аорты была сформулирована шкала градаций для каждого признака (табл. 1).

За основу приняты аналогичные шкалы, использованные рядом авторов [15]. У части больных структурные изменения стенки аорты характеризовались выраженной неравномерностью, их оценивали по наиболее глубоким изменениям. Эластические мембраны и слои гладкомышечных клеток подсчитывали в пересечениях с воображаемыми отрезками, расположенными радиально (в срезе — перпендикулярно стенке), таких подсчетов проводили пять для каждого препарата с вычислением среднего. Степень фиброза, деформации мембран и интенсивность инфильтрации оценивали полуколичественно.

Микрофотографии репрезентативных наблюдений пациентов с ОсП и АнП АПС приведены на рис. 1; 2 соответственно. В описании обозначены баллы в соответствии со шкалой градации структурных изменений стенки аорты, описанной в табл. 1.

После оценки структуры стенки аорты в обзорных окрасках для иммуногистохимического исследования были отобраны 58 образцов: фрагментов шейки аневризмы у женщин — 7, у мужчин — 9; фрагментов стенки аневризматического мешка у женщин — 7, у мужчин — 11; фрагментов аорты при ОсП у женщин — 9, у мужчин — 15. Отбор проводили случайным образом среди схожих по возрасту групп больных.

Срезы для иммуногистохимических реакций монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли непрямым пероксидазным методом по стандартной методике с помощью

Таблица 1

Шкала градаций структурных изменений стенки аорты

Table 1

The gradation scale of structural changes in the aortic wall

Баллы	Описание градаций
<i>Интенсивность клеточной инфильтрации в адвентиции</i>	
0	Нет инфильтрата
1	Немногочисленные рыхло расположенные клетки
2	Немногочисленные небольшие рыхлые скопления/одно плотное скопление
3	Многочисленные рыхлые скопления/единичные плотные скопления
4	Многочисленные некрупные плотные скопления/рыхлые скопления на всем протяжении
5	Многочисленные крупные очаговые или диффузные скопления
<i>Степень дегградации эластических мембран</i>	
0	Сохранено более 50 эластических мембран
1	Сохранено 40 – 50 эластических мембран
2	Сохранено 30 – 40 эластических мембран
3	Сохранено 20 – 30 эластических мембран
4	Сохранено 10 – 20 эластических мембран
5	Сохранено 0 – 10 эластических мембран
<i>Степень утраты клеточного (гладкомышечного) компонента меди</i>	
0	Сохранены все клеточные элементы
1	Утрачены отдельные клетки
2	Сохранено более 30 слоев клеточных элементов
3	Сохранено от 16 до 30 слоев клеточных элементов
4	Сохранено от 6 до 15 слоев клеточных элементов
5	Сохранено 5 и менее слоев клеточных элементов
<i>Изменение формы эластических мембран средней оболочки</i>	
0	100 % – волнообразные
1	70 – 100 % – волнообразные
2	30 – 70 % – волнообразные
3	Менее 30 % – волнообразные
<i>Выраженность фиброза в средней оболочке</i>	
0	Нет фиброза
1	Очаговый
2	Умеренный (менее 50 % площади меди)
3	Выраженный (50 – 75 % площади меди)
4	Резко выраженный (более 75 % площади меди)

автоматического иммуногистостейнера Leica Bond max (Германия). Применяли необходимые контроли.

Для количественной оценки экспрессии MMP-9 использовали антитела клона EP1255Y (Abcam) в разведении 1:600. Три фрагмента были исключены из анализа в связи с малым количеством материала

в блоках. Препараты сканировали с помощью автоматического сканирующего микроскопа Aperio ScanScope XT (Aperio Technologies Inc.). Для подсчета доли клеток с положительной реакцией (далее – активность MMP-9) использовали программу «QuPath» (v.0.2.0-m8, Великобритания). Окна программы с обзорным изображением препарата

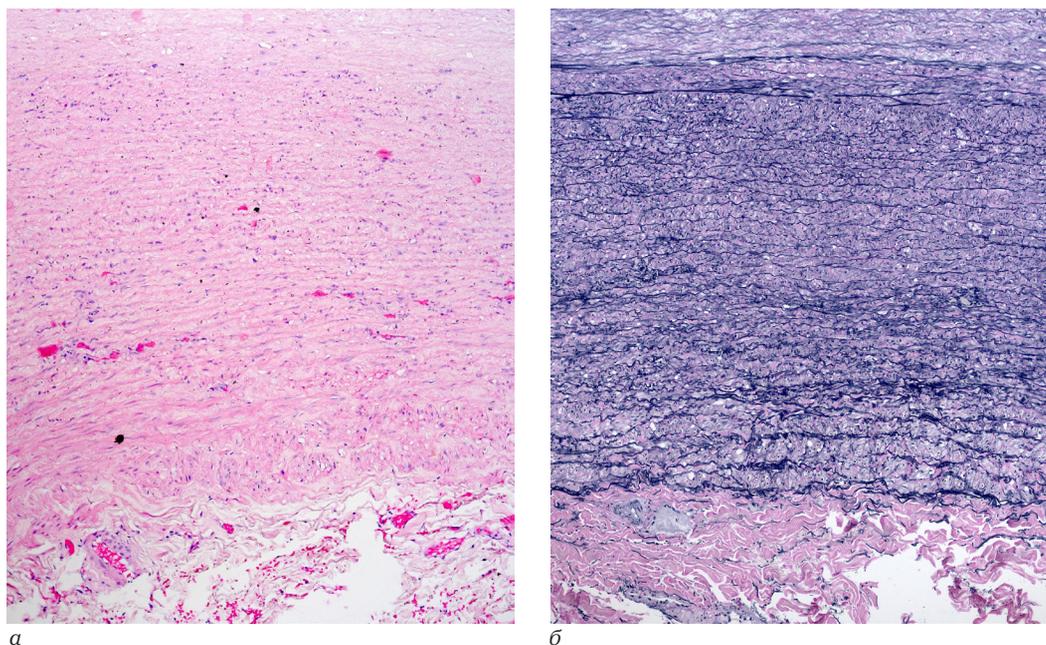


Рис. 1. Микропрепараты стенки аорты из области аортотомического окна у пациента К., 61 года, с ОСП АПС. Окраска гематоксилином и эозином (а), по ван Гизону с докраской на эластик по Вейгерту (б), ув. $\times 100$. В объеме изученного препарата в адвентиции — немногочисленные рыхло расположенные клетки (1 балл), сохранено 40–50 эластических мембран (1 балл), более 30 слоев гладкомышечных клеток (2 балла), соединительная ткань занимает менее 50 % площади меди (2 балла), более 70 % эластических мембран имеет извитой ход (1 балл)

Fig. 1. Biopsy specimen of the aortic wall from the area of the aortotomic window in patient K., 61 years old, with aortoiliac occlusive disease. Staining with hematoxylin and eosin (a), according to van Gieson with Weigert's elastic staining (b), $\times 100$. In the studied area of adventitia — few loosely located cells (1 point), 40–50 elastic membranes are preserved (1 point), more than 30 layers of smooth muscle cells (2 points), connective tissue occupies less than 50% of the media area (2 points), more than 70 % of elastic membranes have a convoluted path (1 point)

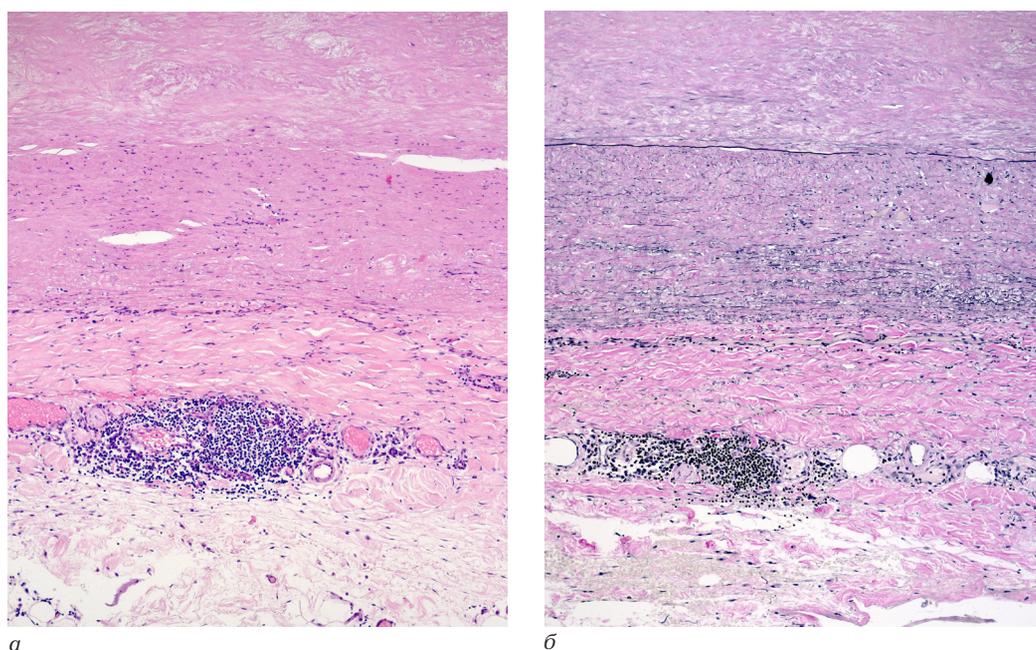


Рис. 2. Микропрепараты стенки аорты из области шейки аневризмы у пациента Е., 72 лет. Окраска гематоксилином и эозином (а), по ван Гизону с докраской на эластик по Вейгерту (б), ув. $\times 100$. В объеме изученного препарата имеются многочисленные некрупные плотные скопления/рыхлые скопления свободных клеток на всем протяжении адвентиции (4 балла), сохранено менее 10 эластических мембран (5 баллов), 6–15 слоев гладкомышечных клеток (4 балла), соединительная ткань занимает более 75 % площади меди (4 балла), менее 30 % эластических мембран имеет извитой ход (3 балла)

Fig. 2. Biopsy specimen of the aortic wall from the aneurysm neck area in patient E., 72 years old. Staining with hematoxylin and eosin (a), according to van Gieson with Weigert's elastic staining (b), $\times 100$. In the studied area, there are numerous small dense clusters/loose clusters of free cells throughout the adventitia (4 points), less than 10 elastic membranes are preserved (5 points), 6–15 layers of smooth muscle cells (4 points), connective tissue occupies more than 75 % of the media area (4 points), less than 30% of elastic membranes have a convoluted path (3 points)

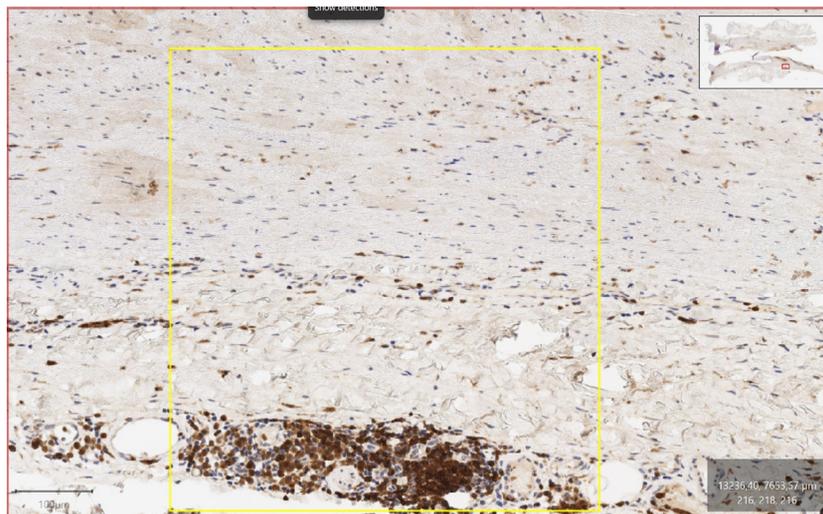


Рис. 3. Экспрессия MMP-9 в клетках адвентиции и меди аорты. Иммуногистохимическая реакция, ув. $\times 100$, клетки с экспрессией MMP-9 окрашены в коричневый цвет. Изображение получено на сканирующем световом микроскопе и открыто в окне программы «QuPath»

Fig. 3. MMP-9 expression in the cells of the adventitia and media of the aorta. Immunohistochemical reaction, $\times 100$, cells with MMP-9 expression are stained in brown. The image was obtained on a scanning light microscope and opened in the «QuPath» program window

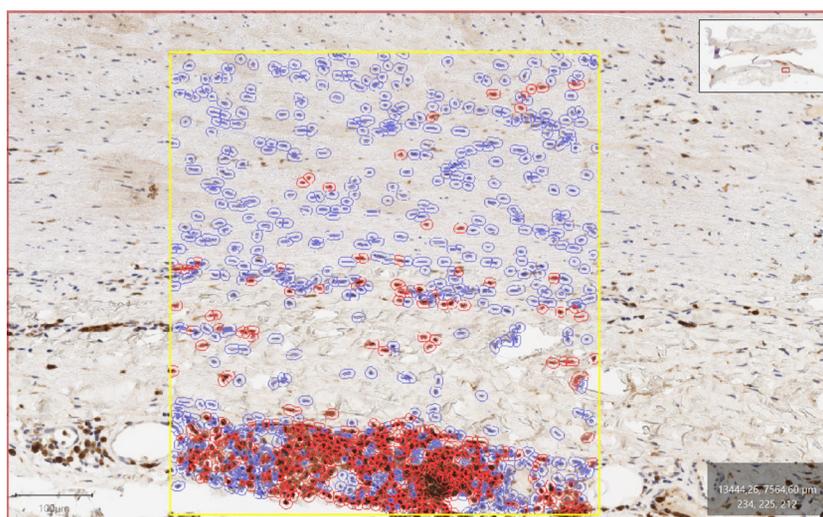


Рис. 4. Экспрессия MMP-9 в клетках адвентиции и меди аорты. Иммуногистохимическая реакция, ув. $\times 100$. Для иллюстрации методики проведена обработка изображения в программе «QuPath» одновременно в адвентиции и в меди. Красным выделены клетки с позитивной реакцией, синим — клетки с негативной реакцией.

Fig. 4. MMP-9 expression in the cells of the adventitia and media of the aorta. Immunohistochemical reaction, $\times 100$. To illustrate the technique, image processing was carried out in the «QuPath» program simultaneously in adventitia and in the media. Cells with a positive reaction are highlighted in red, cells with a negative reaction - in blue.

с иммуногистохимической реакцией на MMP-9 и тем же полем зрения после обработки показаны на рис. 3; 4.

На первом этапе работы с программой были введены необходимые пороги чувствительности. В каждом препарате учитывали долю позитивных клеток в адвентиции — отдельно в диффузном инфильтрате и клеточных скоплениях, а также в

средней оболочке в целом и (отдельно) вне участков клеточной инфильтрации.

Исходя из представлений о системном характере структурной перестройки стенки аорты при ее АНП или ОсП, для выявления особенностей межструктурной сопряженности у лиц разного пола при различном характере поражения АПС применяли корреляционный анализ.

Таблица 2

**Показатели перестройки стенки аорты в области шейки и тела аневризмы АПС
(n указано отдельно для каждого показателя)**

Table 2

**Indicators of the aortic wall remodeling in the neck and body of the aneurysm of the abdominal aortic aneurism
(n is indicated separately for each indicator)**

Показатель	Пол (n)	Шейка		Мешок		P
		Me	95 % ДИ	Me	95 % ДИ	
Деградация эластических мембран	Жен. (n = 9)	5	4; 5	5	4; 5	0,88
	Муж. (n = 15)	4	4; 5	5	4; 5	0,37
Деформация эластических мембран	Жен. (n = 7)	3	1; 3	3	2; 3	0,63
	Муж. (n = 11)	3	1; 3	3	2; 3	—
Фиброз меди	Жен. (n = 10)	3	2; 4	4	3; 4	0,19
	Муж. (n = 15)	4	2,3; 4	3	3; 4	0,64
Утрата клеток меди	Жен. (n = 10)	4	3,5; 5	4	4; 5	0,44
	Муж. (n = 15)	4	4; 5	4	4; 5	0,81
Инфильтрат в адвентиции	Жен. (n = 9)	3	1,1; 4,9	4	4; 5	0,031
	Муж. (n = 15)	3	2; 3,7	4	3,3; 4,7	0,037
Активность ММР-9 в меди (суммарно)	Жен. (n = 7)	34,3	10,8; 42,2	49,4	20,2; 59,4	0,22
	Муж. (n = 9)	21	7,3; 45,9	33,1	18,9; 37,4	0,73
Активность ММР-9 в меди (вне инфильтратов)	Жен. (n = 7)	13,9	2,3; 26	22,1	12,1; 54,9	0,12
	Муж. (n = 9)	3,4	0,59; 18,9	14,5	6,3; 24,3	0,73
Активность ММР-9 в адвентиции (диффузно)	Жен. (n = 7)	63,1	45,5; 82,8	66,2	40,4; 72,7	0,81
	Муж. (n = 9)	39,3	23,1; 69,1	53,5	38,9; 66,4	0,36

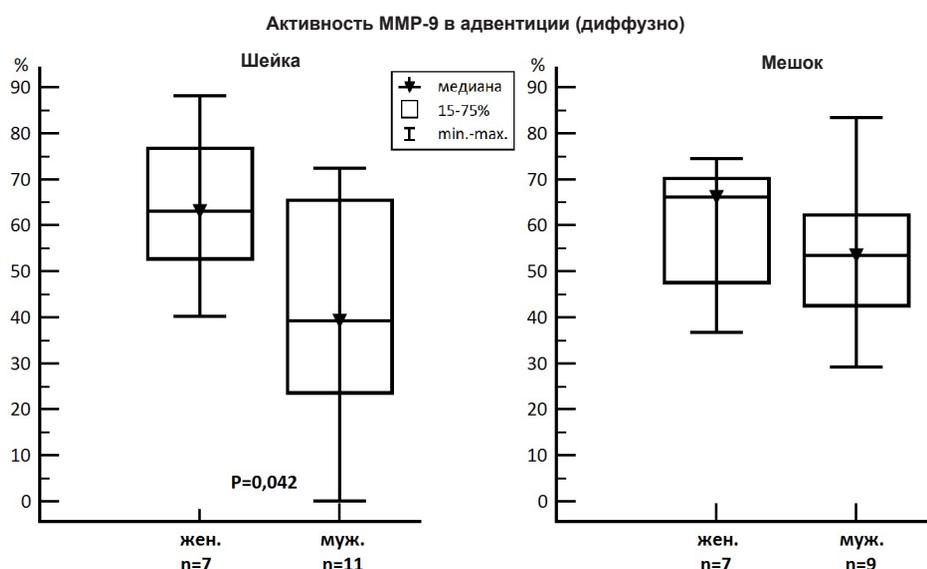


Рис. 5. Доля ММР-9-позитивных клеток в диффузном инфильтрате в адвентиции

Fig. 5. The proportion of MMP-9-positive cells in diffuse infiltrate in adventitia

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи компьютерной программы «MedCalc 18.2» (Бельгия) с использованием методов непараметрической статистики в связи с небольшим количеством анализируемого материала в каждой группе больных. Данные представлены в

виде медианы и 95 %-го доверительного интервала (ДИ), а также минимального и максимального значения, верхнего и нижнего квартиля.

Оценку значимости различий проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни (для двух групп) и одностороннего дисперсионного ана-

лиза Краскела — Уоллиса (для четырех групп). Уровень статистической значимости различий принят при $p < 0,05$. При выявлении различий между четырьмя подгруппами критический уровень их значимости рассчитывали по формуле $p = 1 - 0,95^{1/n}$, где n — число производимых сравнений [16]. При количестве сравнений, равном 4, скорректированный уровень $p = 0,0127$.

Анализ различий в структуре стенки аорты в области шейки и тела аневризмы проводили с использованием W -критерия Вилкоксона для связанных выборок.

Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Интерпретацию силы корреляционной связи между признаками, коэффициент которых статистически значимо отличается от нуля, проводили с использованием шкалы Чеддока (от 0,3 до 0,5 — умеренная; от 0,5 до 0,7 — заметная; от 0,7 до 0,9 — высокая; от 0,9 до 0,99 — весьма высокая). Поскольку исследование носило эксплоративный характер с небольшим количеством наблюдений в каждой группе, нами не проводилась корректировка уровня p для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты попарного сопоставления изученных показателей в шейке и теле аневризмы приведены в табл. 2. Данные об очаговом инфильтрате не включены в таблицу в связи с малым количеством наблюдений.

Вне зависимости от пола клеточная инфильтрация в адвентиции была более выражена в области аневризматического мешка, чем в области шейки аневризмы ($p = 0,031$ для женщин и $p = 0,037$ для мужчин).

При оценке структурных изменений стенки аорты у больных с АнП АПС гендерных особенностей в морфологии шейки аневризмы и аневризматического мешка выявлено не было. Однако количество клеток с экспрессией ММР-9 в шейке аневризмы у женщин было больше, чем у мужчин (рис. 5). В стенке мешка таких различий обнаружено не было.

Для оценки особенностей морфологии стенки аорты при АнП и ОсП АПС, а также выявления гендерных различий были выбраны показатели, полученные при исследовании аневризматических мешков, а также фрагментов аорты пациентов с ОсП АПС. Эти показатели приведены на рис. 6. Характеристики шейки аневризмы были исключены из анализа в связи с отсутствием значимых различий изученных показателей (за исключением степени клеточной инфильтрации в адвентиции).

Вне зависимости от пола интенсивность клеточной инфильтрации в адвентиции аорты больше у пациентов с АнП, чем с ОсП АПС (рис. 6, а) —

медиа выраженности иммунного инфильтрата у пациентов с ОсП, согласно использованной шкале, соответствует 1 (отдельные рыхло расположенные клетки), в то время как у пациентов с АнП АПС — 4 (многочисленные некрупные плотные клеточные скопления или рыхлый инфильтрат во всем объеме кусочка) ($p = 0,003$ у женщин и $p < 0,0001$ у мужчин). У мужчин медиана распространенности склеротических изменений средней оболочки аорты при АнП соответствует резко выраженному фиброзу (более 75 % площади меди), в то время как при ОсП АПС соединительная ткань занимает 50–75 % площади меди (рис. 6, б). Среди женщин такие различия не выявлены.

В изученных группах степень повреждения эластических мембран (включая форму мембран) и степень утраты клеточного компонента меди были сопоставимы (рис. 6, в–г).

Активность ММР-9 в структурах аорты у женщин и мужчин при АнП и ОсП АПС показана на рис. 7.

При анализе диффузного инфильтрата в адвентиции аорты выявлена тенденция к более низкой активности ММР-9 у мужчин с ОсП АПС по сравнению с женщинами с ОсП АПС ($p = 0,07$), а также в сравнении с активностью ММР-9 в стенке аневризматического мешка у мужчин ($p = 0,0178$).

Активность ММР-9 в меди (как с учетом, так и без учета инфильтрата) была значимо выше у мужчин в стенке аневризматического мешка, чем при ОсП АПС ($p = 0,0005$ и $0,001$ соответственно), у женщин выявлена аналогичная тенденция ($p = 0,018$ и $0,035$ соответственно).

Была проведена оценка корреляции между структурной перестройкой различных компонентов стенки аорты в зависимости от характера поражения АПС у лиц обоего пола. Связи между признаками, коэффициент которых статистически значимо отличается от нуля, приведены в табл. 3.

При АнП АПС у женщин в шейке аневризмы было выявлено две статистически значимых связи — между выраженностью фиброза в средней оболочке аорты, с одной стороны, и утратой клеточного компонента и активностью ММР-9 в адвентиции — с другой. В аневризматическом мешке не было выявлено ни одной корреляционной связи между изученными параметрами, т. е. все показатели имели максимальную степень свободы. Напротив, у мужчин с АнП АПС практически все показатели коррелируют друг с другом с разной интенсивностью как в шейке, так и в теле аневризмы. При ОсП АПС обнаруживались корреляционные связи как у мужчин, так и у женщин, у мужчин их было больше. Некоторые связи были одинаковы, некоторые различались.

В Международной классификации болезней (МКБ) в группе патологии артерий наиболее существенное место занимает атеросклеротическое поражение аорты и крупных артерий, в том числе и НК, в то время как АнП аорты и магистральных

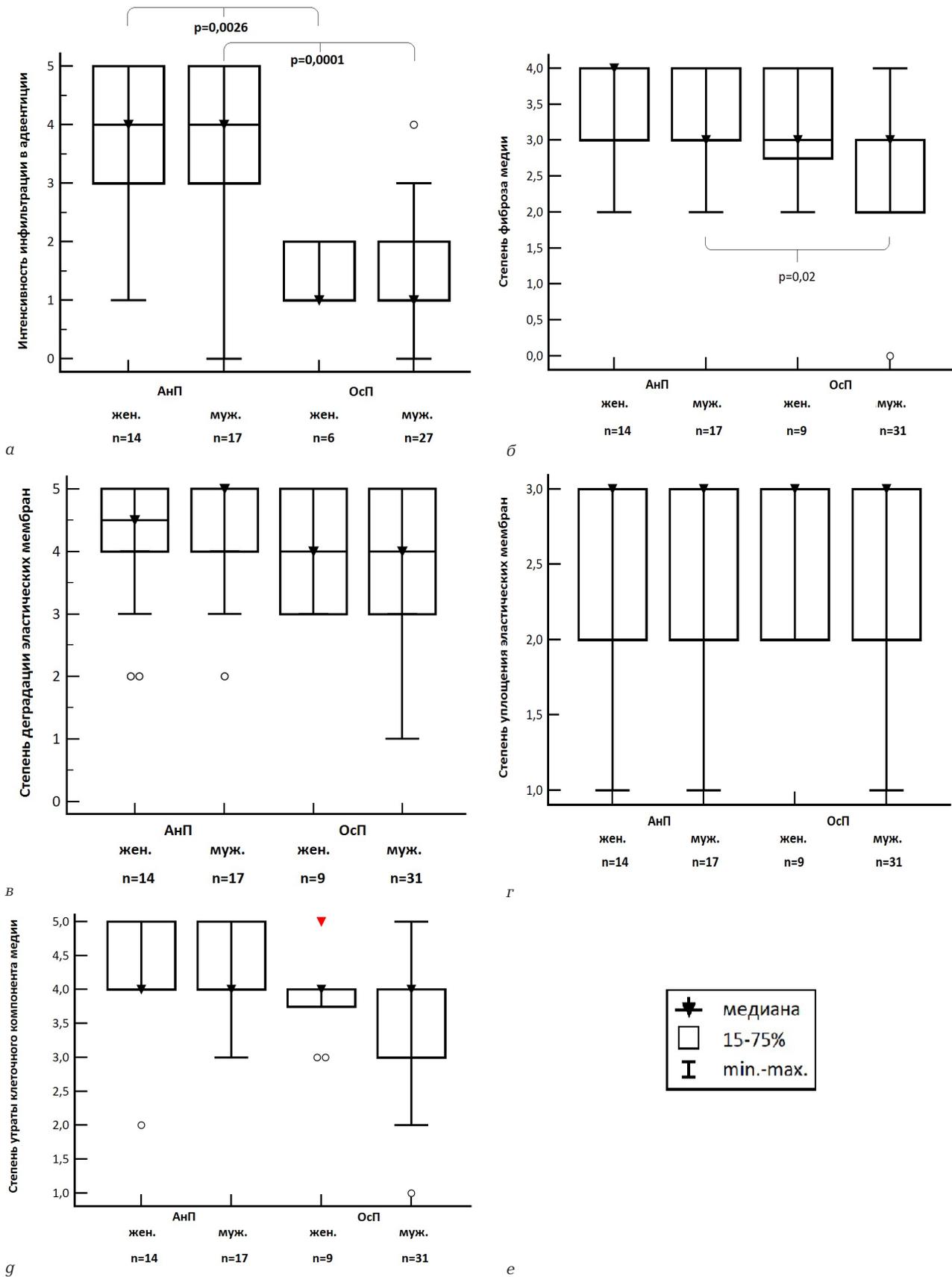


Рис. 6. Перестройка стенки аорты у женщин и мужчин при различном характере поражения АПС. Клеточная инфильтрация в адвентиции (а), фиброз меди (б), степень деградации (в) и деформации (г) эластических мембран, степень утраты клеточного компонента меди (г); обозначения (е)

Fig. 6. Aortic wall remodeling in women and men with different types of lesions of the aorta and iliac arteries. Cellular infiltration in adventitia (a), fibrosis of the media (b), the degree of degradation (v) and deformation (r) of elastic membranes, the degree of loss of the cellular component of the media (g); legend (e)

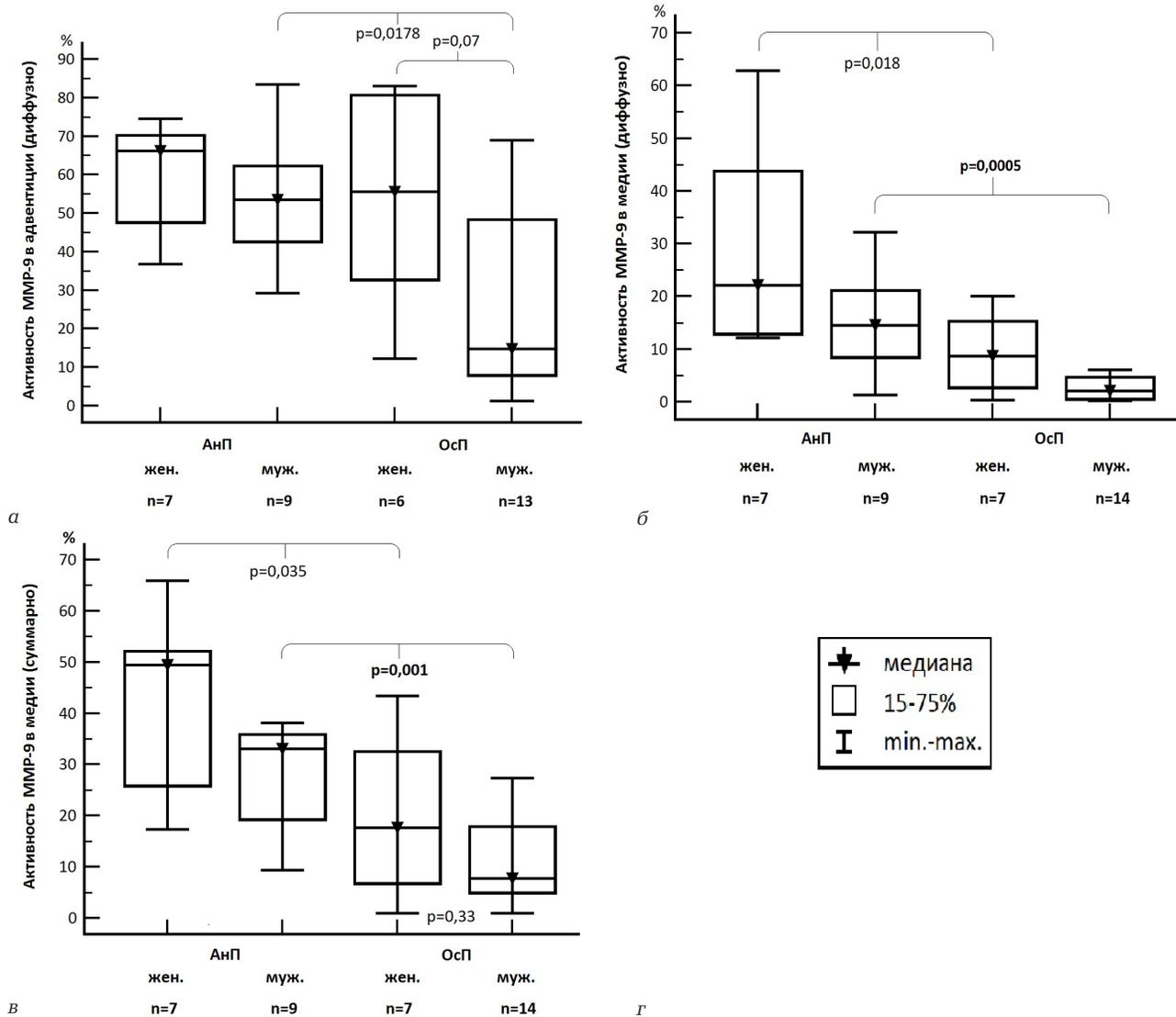


Рис. 7. Доля MMP-9-позитивных клеток в адвентиции, диффузный инфильтрат (а), в меди вне инфильтрата (б), в меди в целом (в); обозначения (г)

Fig. 7. The proportion of MMP-9-positive cells in adventitia, diffuse infiltrate (a), in the media outside the infiltrate (б), in the media generally (в); legend (г)

артерий относится к другой группе [17]. Хотя структура МКБ не всегда корректно отражает общность и особенности патогенеза ряда заболеваний, вынесение АнП в самостоятельную группу оправданно. Это связано с особенностями патогенеза АнП, включающими в себя совокупность факторов предрасположенности, профили регуляции метаболизма и самообновления компонентов стенки артерий, а также иммунное повреждение [18].

При АнП, вне зависимости от пола, клеточная инфильтрация в адвентиции была более выражена в области аневризматического мешка, чем в области шейки аневризмы. Этот факт ожидаем, поскольку вторичное воспаление, связанное с механическим воздействием аневризмы на окружающие ткани, в области мешка выражено в значительно большей степени, чем в области шейки. По этой же причине интенсивность клеточной инфильтрации в адвентиции и склероз в меди аорты

были больше при АнП, чем при ОсП АПС, однако эти различия зарегистрированы только у мужчин.

Большинство клинических исследований, посвященных морфологии аортальной стенки при атеросклерозе, включало в себя только лиц мужского пола; а если включались женщины, статистические сравнения между группами не проводились [14]. В ряде экспериментов на животных было показано, что у самцов мышей и кроликов размер атеросклеротических бляшек меньше [12, 13], а воспалительные проявления выражены ярче, чем у самок [14].

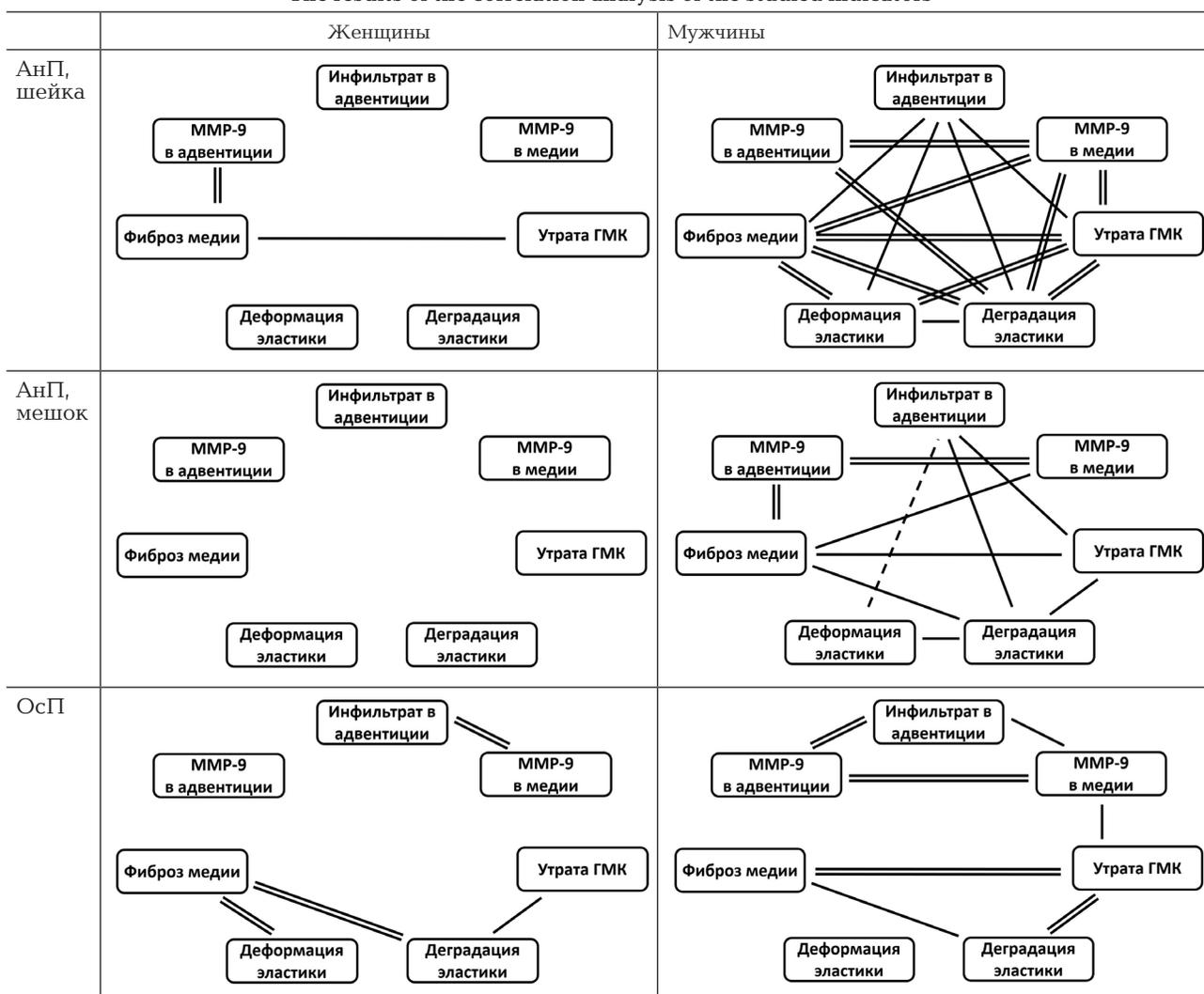
При сопоставлении структурных изменений меди в шейке аневризмы аорты и аневризматическом мешке различий и гендерных особенностей выявлено не было. Полученные данные могут рассматриваться как свидетельство того, что заболевание аорты, ведущее к развитию аневризмы, охватывает большую протяженность сосуда, чем размер аневризматической деформации.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа изученных показателей

Table 3

The results of the correlation analysis of the studied indicators



Примечание: графическое изображение силы связи: **=====** – $\geq 0,7$; **—————** – $0,5-0,69$; **- - - - -** – $0,3-0,49$.

Известно, что ферменты семейства металлопротеиназ являются важным фактором, повреждающим стенку сосудов, прежде всего – ее эластический каркас. При анализе экспрессии MMP-9 было показано, что активность MMP-9 в меди и адвентиции выше в образцах аневризмы, чем в материале ОсП АПС. Гендерные различия активности MMP в адвентициальном инфильтрате были обнаружены в образцах шейки аневризмы (более высокая активность у женщин), но отсутствовали в образцах аневризматических мешков; вероятно, различия стирались при нарастании степени дезорганизации структур стенки. Аналогичная тенденция выявлена и в аорте при ОсП АПС. Более высокая активность MMP-9 у женщин может отражать гендерные различия механизмов атеросклеротического поражения. Данные литературы по этому поводу неоднозначны. Ряд авторов отмечают более высокую сывороточную концен-

трацию MMP у женщин с АнП АПС в постменопаузе [19], зависимость уровня MMP-9 от наличия внутрипросветного тромба в аорте (при наличии тромба – ниже, чем у мужчин, при его отсутствии – выше) [20]. В то же время имеются экспериментальные данные о более высокой активности MMP-9 у особей мужского пола [21].

Таким образом, анализ отдельных морфологических показателей и активности MMP-9 в меди и адвентиции выявил ряд отличий, большинство которых связано с различной глубиной перестройки стенки аорты в изученных группах. Патогенетическое значение может иметь более высокий уровень активности MMP-9 в диффузном иммунно-воспалительном инфильтрате в адвентиции у женщин с наличием аневризмы.

У мужчин с АнП АПС практически все показатели коррелируют друг с другом с разной интенсивностью, как в шейке, так и в теле аневризмы,

а у женщин корреляции были единичными и обнаруживались только в шейке. Различия в степени сопряженности перестройки различных компонентов стенки сосуда могут иметь биологическое и прикладное значение. Известно, что процессы перестройки структурных компонентов аорты при повреждении координированы и ведут к формированию механически полноценного рубца. Отсутствие корреляционных связей у женщин может отражать нарушения структурного сопряжения при ремоделировании аорты, что снижает резистивные свойства стенки сосуда и может быть одним из факторов, ведущих к ее разрыву. Эти различия могут быть подтверждены и обоснованы в ходе дальнейших исследований на выборках большего объема, а также в эксперименте.

Таким образом, гендерные особенности морфологических изменений стенки аорты и степени их сопряженности могут обуславливать различия в анатомии и течении аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аорто-подвздошного сегмента у больных разного пола.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник // Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (дата обращения: 22.04.2022).
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 // The European Heart Network. URL: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (дата обращения: 22.04.2022).
3. Клиническая ангиология: руководство: в 2 т. Т. 2 / под ред. А. В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 888 с.
4. Национальные клинические рекомендации. Аневризма брюшной аорты. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 38 с.
5. Soares Ferreira R., Gomes Oliveira N., Oliveira-Pinto J. et al. Review on management and outcomes of ruptured abdominal aortic aneurysm in women // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – № 59. – P. 195–200. Doi: 10.23736/S0021-9509.18.10380-6.
6. Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic

aneurysms // *J. Ton, A. J. Schrieffl, T. Cohnert, G. A. Holzapfel // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2013. – № 45. – P. 364–372. Doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.046.

7. Villard C., Hultgren R. Abdominal aortic aneurysm: Sex differences // *Maturitas.* – 2018. – № 109. – P. 63–69. Doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.012.

8. Nicolini F., Vezzani A., Corradi F. et al. Gender differences in outcomes after aortic aneurysm surgery should foster further research to improve screening and prevention programmes // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2018. – № 25. – P. 32–41. Doi: 10.1177/2047487318759121.

9. Famularo M., Lombardi J. V., Trani J. L. et al. Gender Specific Outcomes After Open Surgery for Aortoiliac Occlusive Disease // 44th Annual Symposium of the Society for Clinical Vascular Surgery, Las Vegas, Nevada, 2016. URL: <https://symposium.scvs.org/abstracts/2016/KC30.cgi> (дата обращения: 22.04.2022).

10. Ayo D., Blumberg S. N., Gaing B. et al. Gender differences in aortic neck morphology in patients with abdominal aortic aneurysms undergoing elective endovascular aneurysm repair // *Ann. Vasc. Surg.* – 2016. – № 30. – P. 100–104. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.09.002.

11. Ulug P., Sweeting M. J., von Allmen R. S. et al. Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis // *The Lancet.* – 2017. – № 389. – P. 2482–2491. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30639-6.

12. Marek I., Canu M., Cordasic N. et al. Sex differences in the development of vascular and renal lesions in mice with a simultaneous deficiency of Apoe and the integrin chain Itga8 // *Biology of Sex Difference.* – 2017. – P. 1–13. Doi: 10.1186/s13293-017-0141-y.

13. Nakagawa T., Kikumori A., Kimura N. et al. Distribution of atherosclerotic lesions in various arteries of WHHLMI rabbits, an animal model of familial hypercholesterolemia // *Exp. Anim.* – 2019. – № 68. – P. 293–300. Doi: 10.1538/expanim.18-0175.

14. Man J. J., Beckman J. A., Jaffe I. Z. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2020. – № 126. – P. 1297–1319. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.

15. Butcovan D., Mocanu V., Haliga R. et al. Sub-classification of non-inflammatory and inflammatory surgical aortic aneurysms and the association of histological characteristics with potential risk factors // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – P. 3046–3052. Doi: 10.3892/etm.2019.7903.

16. Гржибовский А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // *Экология человека.* – 2008. – № 144. – С. 50–58.

17. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. – М.: Медицина, 1995.

18. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2019. – № 124. – P. 315–327. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.

19. Makrygiannis G., Courtois A., Drion P. et al. Sex differences in abdominal aortic aneurysm: The role of sex hormones // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – № 28. – P. 1946–1958. Doi: 10.1016/j.avsg.2014.07.008.

20. Villard C., Eriksson P., Swedenborg J. et al. Differences in elastin and elastolytic enzymes between men and women with abdominal aortic aneurysm // *Aorta.* – 2014. – № 2. – P. 179–185. Doi: 10.12945/j.aorta.2014.14-017.

21. Woodrum D. T., Ford J. W., Ailawadi G. et al. Gender differences in rat aortic smooth muscle cell matrix metalloproteinase-9 // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – № 201. – P. 398–404. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.002.

REFERENCES

1. Russian Statistical Yearbook // Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994> (accessed: 22.04.2022).
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 // The European Heart Network. Available at: <http://www.ehn-heart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (accessed: 22.04.2022).
3. Clinical angiology: Manual. Vol. 2 / eds. by A. V. Pokrovsky. Moscow, Meditsina Publishers, 2004:888. (In Russ.).
4. National clinical guidelines: Abdominal aortic aneurysm. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation, 2016:38. (In Russ.).
5. Soares Ferreira R., Gomes Oliveira N., Oliveira-Pinto J., Van Rijn M.J., Ten Raa S., Verhagen H. J., Bastos Gonçalves F. Review on management and outcomes of ruptured abdominal aortic aneurysm in women // *J. Cardiovasc. Surg.* 2018;(59):195–200. Doi: 10.23736/S0021-9509.18.10380.
6. Tong J., Schrieff A.J., Cohert T., Holzapfel G.A. Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic aneurysms // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013;45:364–372. Doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.046.
7. Villard C., Hultgren R. Abdominal aortic aneurysm: Sex differences // *Maturitas.* 2018;(109): 63–69. Doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.012.
8. Nicolini F., Vezzani A., Corradi F., Gherli R., Benassi F., Manca T. Gherli T. Gender differences in outcomes after aortic aneurysm surgery should foster further research to improve screening and prevention programmes // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;(25):32–41. Doi: 10.1177/2047487318759121.
9. Famularo M., Lombardi J.V., Trani J. L., James A. B. Gender Specific Outcomes After Open Surgery for Aortoiliac Occlusive Disease // 44th Annual Symposium of the Society for Clinical Vascular Surgery, Las Vegas, Nevada, 2016. Available at: <https://symposium.scvs.org/abstracts/2016/KC30.cgi> (accessed: 22.04.2022).
10. Ayo D., Blumberg S. N., Gaing B., Baxter A., Mussa F. F., Rockman C.B, Maldonado T.S. Gender differences in aortic neck morphology in patients with abdominal aortic aneurysms undergoing elective endovascular aneurysm repair // *Ann. Vasc. Surg.* 2016;(30):100–104. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.09.002.
11. Ulug P., Sweeting M. J., von Allmen R. S., Thompson S. G., Powell J. T. Morphological suitability for endovascular repair, non-intervention rates, and operative mortality in women and men assessed for intact abdominal aortic aneurysm repair: systematic reviews with meta-analysis // *The Lancet.* 2017;(389):2482–2491. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30639-6.
12. Marek I., Canu M., Cordasic N., Rauh M., Volkert G., Fahlbusch F. B., Rascher W., Hilgers K., Hartner A., Menendez-Castro C. Sex differences in the development of vascular and renal lesions in mice with a simultaneous deficiency of Apoe and the integrin chain Itga8 // *Biology of Sex Difference.* 2017:1–13. Doi: 10.1186/s13293-017-0141-y.
13. Nakagawa T., Kikumori A., Kimura N., Shiomi M. Distribution of atherosclerotic lesions in various arteries of WHHLMI rabbits, an animal model of familial hypercholesterolemia // *Exp. Anim.* 2019;(68):293–300. Doi: 10.1538/expanim.18-0175.
14. Man J. J., Beckman J. A., Jaffe I. Z. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2020;(126):1297–1319. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
15. Butcovan D., Mocanu V., Haliga R., Ioan B., Danciu M., Tinica G. Sub-classification of non-inflammatory and inflammatory surgical aortic aneurysms and the association of histological characteristics with potential risk factors // *Exp. Ther. Med.* 2019:3046–3052. Doi: 10.3892/etm.2019.7903.
16. Grzhibovskiy A. M. Analysis of three or more independent groups of quantitative data // *Human Ecology.* 2008;(144):50–58.
17. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Moscow, Medicine, 1995. (In Russ.).
18. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // *Circ. Res.* 2019;(124): 315–327. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
19. Makrygiannis G., Courtois A., Drion P., Defraigne J. O., Kuivaniemi H., Sakalihan N. Sex differences in abdominal aortic aneurysm: The role of sex hormones // *Ann. Vasc. Surg.* 2014;(28):1946–1958. Doi: 10.1016/j.avsg.2014.07.008.
20. Villard C., Eriksson P., Swedenborg J., Hultgren R. Differences in elastin and elastolytic enzymes between men and women with abdominal aortic aneurysm // *Aorta.* 2014;(2):179–185. Doi: 10.12945/j.aorta.2014.14-017.
21. Woodrum D. T., Ford J. W., Ailawadi G., Pearce C. G., Sinha I., Eagleton M. J., Henke P. K., Stanley J. C., Upchurch Jr. G. R. Gender differences in rat aortic smooth muscle cell matrix metalloproteinase-9 // *J. Am. Coll. Surg.* 2005;(201):398–404. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.002.

Информация об авторах

Байкова Анна Вадимовна, аспирант кафедры хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0432-1480; **Бедров Александр Ярославович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, заведующий отделением сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Моисеев Алексей Андреевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, сердечно-сосудистый хирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Байков Вадим Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9191-5091.

Information about authors

Baykova Anna V., Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0432-1480; **Bedrov Aleksandr Ya.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Head of Vascular Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8382-1127; **Moiseev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery with Clinic, Vascular Surgeon, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9923-4688; **Baykov Vadim V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Research Centre of Pathomorphology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9191-5091.