

На правах рукописи



АВЕРКИН Никита Сергеевич

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОТДЕЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

Специальность 3.3.2 – Патологическая анатомия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ПЕНЗА – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Федорова Мария Геннадьевна,
кандидат медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», заведующий кафедрой морфологии

Официальные оппоненты: Кактурский Лев Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына», член-корреспондент Российской академии наук, научный руководитель;

Тодоров Сергей Сергеевич,
доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической анатомии

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2022 г., в ____ часов, на заседании специализированного совета 21.2.058.02 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Островитянова, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: <https://rsmu.ru/research/dissertations>

Автореферат разослан «__»_____2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Леонова Людмила Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения (Virani S. S. et al., 2021). Смертность от ССЗ в Российской Федерации в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения, что обуславливает необходимость их углубленного изучения для поиска новых и своевременных мер профилактики (Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др., 2020). Известно, что существенную роль в возникновении и течении болезней сосудов и сердца играют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (Ciunǎrnean L. et al., 2021). К наиболее сложным и важным факторам риска (ФР) относится возраст (Бойцов С. А. и др., 2018). Со старением организма артериальная стенка претерпевает ряд морфофункциональных изменений, которые создают условия для развития в последующем сердечно-сосудистых катастроф. Кроме возрастной изменчивости к немодифицируемым ФР относятся мужской пол и отягощенная наследственность. Традиционно среди модифицируемых ФР выделяют нездоровый образ жизни (ожирение, гиподинамия, питание с повышенным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов, курение), сахарный диабет, дислипидемию, артериальную гипертензию (Шевченко О. П., Мишнев О. Д., 2005). С недавнего времени обсуждается роль функции почек как нового ФР ССЗ (Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У. и др., 2016). Перечисленные ФР могут ускорять течение возраст-ассоциированного ремоделирования сосудистой стенки, приводя к развитию ССЗ в более раннем периоде, а также провоцировать развитие осложнений в старшем (Обрезан А. А., Туктаров А. М., Филиппов А. Е., 2019; Vlachopoulos C. et al., 2015). На сегодняшний день нет полного понимания взаимодействия факторов сердечно-сосудистого риска с возрастом и их общего влияния на артерии (Тео К. К., Rafiq T., 2021).

Детальное выяснение механизмов возрастной перестройки артерий важно для возможной разработки фармакологических средств, целью которых станет профилактика и коррекция сердечно-сосудистых патологий.

Морфологические возраст-ассоциированные изменения артерий выглядят следующим образом. Со старением организма толщина сосудистой стенки неуклонно растет, меняется соотношение эластин/коллаген, что приводит к увеличению ригидности артерий, возникают признаки субклинического атеросклероза, в стенках сосудов откладывается кальций (Автандилов Г. Г., 1970). Всё это может считаться проявлением двух основных процессов: артериосклероза и атеросклероза, у которых есть определенные сходства и различия. Несмотря на то, что атеросклероз начали изучать ещё в начале XIX в., на сегодняшний день нет четкого ответа на вопрос: атеросклеротическое поражение – это самостоятельный процесс или закономерный результат старения организма (Давыдовский И. В., 1958; Poredoš P., Blinc, A., 2022).

Изменения сосудистой стенки, характерные для лиц старшего возраста, могут начинаться в более раннем возрасте, что имеет неблагоприятное прогностическое значение. У мужчин до 40 лет и женщин до 50 лет можно обнаружить изменения артерий, которые характерны для пожилых людей. На фоне возрастных изменений указанные ФР способствуют развитию атеросклеротических бляшек. Подобное преждевременное ремоделирование артериальной стенки стало основой концепции раннего сосудистого старения (Nilsson P. M., 2020; Tabas I., Lichtman A. H., 2017).

Таким образом, эффективная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний во многом зависит от точного понимания морфофункциональных изменений стенок сосудов с возрастом и в условиях действия различных факторов сердечно-сосудистого риска на организм.

Степень разработанности темы

В настоящее время в клинической практике широко изучаются возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки. Клинические и функциональные методы оценки состояния артерий помогают первично оценить их изменения и дают начало к проведению терапии. Однако степень выраженности возрастного ремоделирования сосудов, начало и скорость развития зависят от множества факторов, в числе которых образ жизни, сопутствующие заболевания и наследственность. Механизмы их взаимодействий с возрастом остаются малоизученными, а количество научных работ, основанных на крупных патоморфологических исследованиях сосудистой стенки с применением современных гистологических техник, на сегодняшний день крайне мало.

Невелико и количество работ по взаимодействию функции почек и сосудистых изменений, несмотря на то, что хроническая болезнь почек на сегодняшний день считается новым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

С помощью морфологических методов исследования хорошо изучены атеросклеротические бляшки, полученные преимущественно от умерших в результате острой сердечной патологии, тогда как морфологические предвестники атеросклеротического поражения и факторы, определяющие его течение, требуют дальнейших исследований.

Несмотря на то, что в последние годы появилось множество сведений о морфофункциональных особенностях сосудистой стенки в процессе старения, большинство исследователей не описывают иммунофенотипические различия в разных возрастных группах. Особенно малоизученными представляются различия признаков воспаления в стенке артерий в группах младшего и старшего возраста, а также взаимодействие их с морфологическими характеристиками сосудов и факторами сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования: выявить морфологические, иммуногистохимические особенности артериальной стенки у лиц разного возраста в условиях отдельных факторов сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать качественные и количественные морфофункциональные изменения сосудистой стенки в разных возрастных группах.

2. Выявить взаимосвязи между морфометрическими характеристиками артериальной стенки.

3. Определить корреляционную зависимость между морфометрическими характеристиками артериальной стенки в группах младшего и старшего возраста с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска.

4. Изучить иммуногистохимические различия маркеров воспаления (CD3, CD20, CD68) в сосудистой стенке в разных возрастных группах.

5. Установить взаимосвязи иммуногистохимических маркеров воспаления (CD3, CD20, CD68) в сосудистой стенке групп младшего и старшего возрастов с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска.

Научная новизна

На основании результатов комплексного гистологического, морфометрического, иммунофлюоресцентного исследований секционного материала впервые:

- дана развернутая характеристика морфофункциональных изменений стенок сонных артерий с учетом воздействия факторов сердечно-сосудистого риска;

- установлена взаимосвязь между макро- и микроскопическими характеристиками стенок сосудов в младшем и старшем возрасте от умерших без воздействия факторов риска;

- была выявлена корреляционная зависимость морфометрических характеристик артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска в разных возрастных группах;

- обнаружено, что с возрастом действие факторов риска на сосуды ослабевает или утрачивается;

- выявлено, что в старшей возрастной группе уровень мочевины сохраняет взаимосвязь с толщиной интимы и ТКИМ, а уровень креатинина и СКФ с показателями жесткости артерий;

- была установлена корреляционная зависимость между экспрессией маркеров воспаления (CD3, CD20, CD68) с морфометрическими характеристиками сосудов, более выраженная в старшей возрастной группе;

- была установлена взаимосвязь иммунопозитивных маркеров воспалительного ответа CD3, CD20, CD68 с возрастом и уровнем глюкозы в обеих возрастных группах, с полом, толщиной ПЖК, уровнем креатинина и СКФ – в младшей группе, с уровнем мочевины – в старшей группе;

- показано, что с возрастом воспаление приобретает большую выраженность, однако в меньшей степени зависит от воздействий извне.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты нашего исследования дополняют и расширяют имеющиеся представления об особенностях гистологического строения сосудистой стенки и её возрастной изменчивости. В работе определены различия в воздействии факторов сердечно-сосудистого риска на артерии в разных возрастных группах: в группе младшего возраста факторы риска имеют более

выраженную связь с морфологическими показателями сосудистой стенки, и только взаимосвязь уровня креатинина, мочевины и СКФ сохраняется в старшей группе. Теоретическая значимость исследования заключается в установлении роли хронического воспаления в возраст-ассоциированных изменениях сосудов: в определении различий экспрессии CD3, CD20, CD68 в стенках артерий младшей и старшей возрастных групп, обнаружении их связи с морфометрическими характеристиками сосудов, а также в выявлении их связи с факторами сердечно-сосудистого риска.

Установленные в исследовании морфологические и иммуногистохимические особенности сонных артерий создают предпосылки для дальнейшего изучения возрастных изменений сосудистой стенки с целью профилактики раннего старения сосудов и ремоделирования артерий в старшем возрасте. Результаты работы могут быть полезны при создании фармакологических препаратов для защиты сердечно-сосудистой системы при возраст-ассоциированной и обусловленной действием факторов риска патологии.

Методология и методы исследования

Работа была основана на изучении общих сонных артерий, полученных от 99 умерших (69 мужского пола и 30 женского) – текущий секционный материал ГБУЗ ПО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы». В исследование не включались случаи с установленными хроническими заболеваниями и любыми патологиями сердечно-сосудистой системы. После отбора аутопсийного материала в соответствии с критериями включения и исключения было выделено две группы исследования. В группу младшего возраста были включены умершие до 40 лет мужчины и до 50 лет женщины включительно, в старшую возрастную группу – умершие в более позднем возрасте. В ходе работы проводились антропометрические измерения, изучение лабораторных данных. В исследовании были задействованы современные морфологические методы (гистологический, компьютерная морфометрия, иммунофлюоресценция). Вариационно-статистический анализ проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.25 (США).

Положения, выносимые на защиту:

1. Все морфофункциональные изменения стенок сонных артерий взаимосвязаны с возрастом. Показатели, косвенно указывающие на жесткость артерий и атеросклероз сосудов, могут протекать как совместно, так и отдельно, имея при этом разную корреляционную зависимость с характеристиками артерий и факторами сердечно-сосудистого риска.

2. В старшей возрастной группе утрачивается взаимосвязь морфометрических характеристик сонных артерий с полом, толщиной подкожно-жировой клетчатки, в отдельных случаях сохраняется с уровнем креатинина, СКФ и мочевиной. Уровень глюкозы в крови – общевозрастной фактор сердечно-сосудистого риска.

3. Воспалительная инфильтрация стенок артерий может быть проявлением ранних сосудистых изменений. В группе младшего возраста менее

выраженная экспрессия Т-лимфоцитарного маркера (CD3), В-лимфоцитарный маркер (CD20) иммунонегативен, маркер макрофагов (CD68) представлен одинаково в обеих возрастных группах. Воспалительная реакция в стенке артерий увеличивается с возрастом, сохраняя взаимосвязь с морфологическими характеристиками артериальной стенки, при этом теряя корреляционную зависимость от факторов риска.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством исследуемых случаев, отраженных в данной научной работе, сравнением данных, полученных с использованием гистологического, морфометрического и иммунофлюоресцентного методов, статистическим анализом значимости установленных изменений.

Результаты диссертационного исследования доложены на всероссийских и международных конференциях: 3rd International Symposium on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine (Moscow, 2018); Всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки – 2021», посвященном медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией (Тюмень, 2021); XXXI университетской научно-практической конференции, посвященной Году науки и технологий и Всемирному дню космонавтики «Актуальные проблемы науки и образования» (Пенза, 2021); 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2021); Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной памятной дате института (60-летию НИИ морфологии человека им. академика А. П. Авцына) (Москва, 2021).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в разработке дизайна исследования, заборе аутопсийного материала, гистологической характеристике, морфометрической и иммуногистохимической оценке результатов. Самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных. Автором написан текст диссертации, написаны и подготовлены к публикации в научных изданиях научные статьи и тезисы. Выступал с устными докладами на конференциях всероссийского и международного уровней.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из которых 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, 1 публикация в журнале, который включен в базу Web of Science.

Внедрение результатов исследования

Основные положения настоящей работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий по дисциплине «Патологическая

физиология человека» на кафедре «Физиология человека» в ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», внедрены в практическую работу ГБУЗ ПОКБ им. Н. Н. Бурденко, ГБУЗ ПО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы» города Пензы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 311 источников, в том числе 42 отечественных и 269 зарубежных. Работа содержит 15 таблиц и 31 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на комплексном морфологическом изучении сонных артерий, полученных от 99 умерших (69 мужского пола и 30 женского) и доставленных в ГБУЗ ПО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы». Объем первоначальной выборки составил 987 случаев. Сонные артерии изымались от трупов умерших в результате несчастного случая.

Критерии включения в исследование – достигшие совершеннолетнего возраста и старше. Критериями исключения были любые хронические соматические заболевания, установленные при жизни или отраженные в заключительном клиническом диагнозе, в том числе ССЗ, связанные с атеросклерозом (внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни), кардиомиопатии, сахарный диабет, любые инфекционные заболевания, любые болезни крови и кроветворных органов, любые онкологические заболевания. Кроме того, исключались нозологии, имеющие такие осложнения заболеваний, как хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, исключали беременных.

В соответствии с критериями включения и исключения исследование было проведено на 99 умерших. В связи с тем, что возраст старше 40 лет для мужчин и старше 50 лет для женщин рассматривается как фактор риска развития ССЗ [Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др., 2020], было принято решение о выделении двух групп исследования. В младшую возрастную группу вошли умершие до 40 лет мужчины и до 50 лет женщины включительно. Забор аутопсийного материала и направление крови из трупа на биохимическое исследование производились не позднее 24 ч после наступления смерти.

В ходе работы были проведены антропометрические и лабораторные исследования: измеряли толщину подкожно-жирового слоя на животе (ожирение диагностировалось при толщине ПЖК > 2 см), определяли уровень

глюкозы крови (гипергликемия констатировалась на уровне $\geq 6,1$ ммоль/л), проводили оценку почечной функции: уровня мочевины крови (пределами нормы считалось 2,4–8,3 ммоль/л), уровня креатинина в сыворотке крови (нормальным уровнем креатинина считали – для мужчин – 80–115 мкмоль/л, для женщин – 53–97 мкмоль/л), по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) высчитывали СКФ (хроническая болезнь почек диагностировалась при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

В ходе судебно-медицинского исследования трупа производился забор визуально неизмененных участков общих сонных артерий. Отрезки каротидных артерий фиксировались в 10 % растворе формалина, обезживались через батарею спиртов возрастающей концентрации, заливались в парафин. Далее изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, которые затем окрашивали гематоксином и эозином, а также специальным методом выявлялись коллагеновые и эластические волокна – Вейгер-Ван-Гизоном. С готовых гистологических препаратов при помощи микроскопа Carl Zeiss Primo Star (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) и цифровой фотонасадки «MicroCam 2000» делали фотографии, на которых с помощью программ AxioVision (Carl Zeiss) и ImageJ (NIH USA) проводили морфометрическое исследование. Измеряли следующие параметры: наружный (D_n , мм) и внутренний ($D_{вн}$, мм) диаметры, толщину интимы и меди (мкм), толщину комплекса интимы-меди (ТКИМ $> 0,9$ мм считалось утолщением), удельный объем гладкомышечных клеток средней оболочки артерий ($УО_{ГМК}$, %). На основании данных, исследуемых параметров высчитывали площадь поперечного сечения артериальной стенки, площадь по внутреннему и наружному диаметрам, коэффициент извилистости окончатых эластических мембран ($K_{ОЭМ}$), коэффициенты Вогенворта (W) и Керногана (K).

Для иммунофлюоресцентного исследования парафиновые срезы помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием, проводили их депарафинизацию. Высокотемпературную демаскировку антигенов, рабочее разведение антител, время и условия инкубации подбирали в соответствии с рекомендуемыми протоколами фирмы-производителя. В целях выявления экспрессии необходимых антигенов использовали первичные антитела к CD3, CD20, CD68 (Abcam, Великобритания). Ядра контрастировали с помощью DAPI (Thermo Fisher Scientific, USA), окраску нуклеиновых кислот проводили флуорохромом AlexaFluor[®]488. После каждого этапа протокола следовала промывка в PBS буфере (фосфатно-солевом растворе, Sigma, pH 7,4) при комнатной температуре. Срезы помещали под покровное стекло и заключали в монтирующую нефлюоресцирующую среду по стандартным гистологическим методикам. Для регистрации сигнала использовали визуализирующую систему Carl Zeiss Axio Imager 2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) с блоком светофильтров и цифровой камерой CoolCube 1c (MetaSystems). Обсчет интенсивности флуоресценции проводили в программе ImageJ. Для оценки реакции иммуногистохимического исследования стенки сонных

артерий определяли относительную площадь иммунопозитивного материала; интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3 (0 – иммунонегативная реакция; 1 – слабо выраженное окрашивание; 2 – умеренно выраженное окрашивание; 3 – максимально выраженное окрашивание).

Все статистические расчеты проводили с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.25 (США). Проверка нормального распределения количественных показателей проводилась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения данные представлялись в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), в ином случае рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1–Q3). По каждому показателю высчитывали коэффициент вариации (Cv). Различия между группами при нормальном распределении показателей устанавливали используя критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения – непараметрический критерий Манна – Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли точный критерий Фишера. Наличие связей между различными показателями оценивалось при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической достоверности – $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика возрастных групп

Вполне ожидаемыми оказались результаты того, что в старшей группе факторы сердечно-сосудистого риска встречались чаще, а показатели их были выше (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика возрастных групп

Параметр	Общая (n = 99)	Младшая (n = 49)	Старшая (n = 50)	p
Возраст, лет, М ± SD	54,03 ± 20,5	36,67 ± 8,03	71,04 ± 13,45	<0,001*
Мужчины, % (n)	69,7 (69)	67,3 (33)	72 (36)	0,666
Гипергликемия, % (n)	23,23 (23)	12,24 (6)	34 (17)	0,016*
Уровень глюкозы, ммоль/л, М ± SD	6,17 ± 1,53	5,67 ± 1,05	6,65 ± 1,76	0,001*
Толщина ПЖК живота > 2 см, % (n)	57,57 (57)	51 (25)	64 (32)	0,225
Толщина ПЖК живота, см, Me (Q1–Q3)	2 (1,5–2,5)	2 (1,5–2,4)	2 (1,5–3)	0,171
Уровень мочевины, ммоль/л, М ± SD	6,34 ± 2,4	5,26 ± 1,68	7,39 ± 2,55	<0,001*
Повышенный уровень мочевины, % (n)	17,17 (17)	2 (1)	32 (16)	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л, М ± SD	82,2 ± 15,48	78,5 ± 13,35	85,81 ± 16,66	0,018*
СКФ, мл/мин/1,73м ² , М ± SD	87,34 ± 20,45	96,71 ± 18,25	78,16 ± 18,34	<0,001*
p – при сравнении младшей и старшей возрастных групп; * – различия показателей статистически значимы				

Морфологическая характеристика артериальной стенки разных возрастных групп

Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки встречаются даже в условиях отсутствия ССЗ. Особенно часто подобные нарушения выявляются в старшем возрасте. Однако ремоделирование артерий может начаться уже и младшей возрастной группе. Так, изменения артерий в виде утолщения их стенок встречались в 12,25 % случаев ($n = 6$), а наличие атеросклеротического поражения в 24,5 % случаев ($n = 12$) в младшей возрастной группе. В старшей возрастной группе данные показатели были в несколько раз выше, ТКИМ, превышающая значение 0,9 мм, встречалась в 38 % случаев ($n = 19$), а наличие атеросклеротических изменений – в 60 % случаев ($n = 30$) (таблица 2).

Таблица 2 – Основные характеристики артериальной стенки

Параметр	Общая ($n = 99$)	Младшая ($n = 49$)	Старшая ($n = 50$)	p
D_n , мм, Me (Q1–Q3)	7,2 (6,6–8,0)	6,6 (6,09–7,74)	7,5 (7,2–8,22)	< 0,001*
$D_{вн}$, мм, Me (Q1–Q3)	5,4 (5,1–6,4)	5,3 (4,5–6,3)	5,5 (5,4–6,45)	0,003*
r , мм, Me (Q1–Q3)	2,7 (2,5–3,2)	2,6 (2,2–3,2)	2,7 (2,7–3,22)	0,007*
$S_{сеч}$, мм ² , Me (Q1–Q3)	17,28 (12,96–20,65)	13,76 (9,61–17,32)	19,8 (16,16–22,29)	< 0,001*
S_{D_n} , мм ² , Me (Q1–Q3)	40,71 (34,21–50,26)	34,21 (29,13–47,06)	44,17 (40,71–53,13)	< 0,001*
$S_{D_{вн}}$, мм ² , Me (Q1–Q3)	22,9 (20,42–32,16)	22,06 (15,9–31,17)	23,75 (22,9–32,67)	0,003*
Толщина интимы, мкм, M ± SD	135,2 ± 72,16	98,2 ± 53,85	171,45 ± 69,75	< 0,001*
Толщина меди, мкм, M ± SD	663,5 ± 130,8	634,52 ± 126	691,88 ± 130,38	0,028*
ТКИМ, мкм, M ± SD	795,15 ± 163,92	733,74 ± 159,57	855,34 ± 146,06	< 0,001*
ТКИМ > 0,9 мм, % (n)	25,25 % ($n = 25$)	12,25 % ($n = 6$)	38 % ($n = 19$)	0,005*
Наличие АСБ, % (n)	42,42 % ($n = 42$)	24,5 % ($n = 12$)	60 % ($n = 30$)	0,001*
$S_{АСБ}$, % Me (Q1–Q3)	40 (20–60)	20 (20–30)	50 (30–60)	< 0,001*
$K_{ОЭМ}$, M ± SD	0,82 ± 0,1	0,79 ± 0,08	0,85 ± 0,11	0,005*
$УО_{ГМК}$, M ± SD	7,76 ± 3,13	9,14 ± 2,26	6,41 ± 3,29	< 0,001*
Индекс Вогенворта, M ± SD	0,73 ± 0,28	0,65 ± 0,33	0,82 ± 0,2	0,004*
Индекс Керногана, M ± SD	0,32 ± 0,1	0,27 ± 0,1	0,37 ± 0,08	< 0,001*
p – при сравнении младшей и старшей возрастных групп; * – различия показателей статистически значимы				

Установлена связь с возрастом абсолютно всех морфологических характеристик стенки артерий (таблица 3). В ходе корреляционного анализа косвенные показатели жесткости артерий ($K_{ОЭМ}$ и $УО_{ГМК}$) в старшей возрастной группе утрачивали связь с атеросклерозом, но сохраняли связь с показателями толщины сосудистой стенки (таблица 4).

Таблица 3 – Связь основных морфологических характеристик сонных артерий с возрастом. Корреляционный анализ Спирмена

Параметр	Общая ($n = 99$)	Младшая ($n = 49$)	Старшая ($n = 50$)
Толщина интимы	0,79* ($p < 0,001$)	0,97* ($p < 0,001$)	0,4* ($p = 0,003$)
Толщина меди	0,5* ($p < 0,001$)	0,46* ($p = 0,001$)	0,75* ($p < 0,001$)
ТКИМ	0,68* ($p < 0,001$)	0,62* ($p < 0,001$)	0,86* ($p < 0,001$)
$S_{АСБ}$	0,63* ($p < 0,001$)	0,53* ($p < 0,001$)	0,57* ($p < 0,001$)
$K_{ОЭМ}$	0,38* ($p < 0,001$)	0,42* ($p = 0,002$)	0,34* ($p = 0,016$)
$УО_{ГМК}$	-0,56* ($p < 0,001$)	-0,62* ($p < 0,001$)	-0,28* ($p = 0,049$)
* – статистически значимые корреляции			

Таблица 4 – Взаимосвязь микроскопических характеристик стенок сонных артерий между собой. Корреляционный анализ Спирмена

Параметр	ТКИМ, мкм		$S_{АСБ}$, %	
	Младшая группа ($n = 49$)	Старшая группа ($n = 50$)	Младшая группа ($n = 49$)	Старшая группа ($n = 50$)
ТКИМ	1,00	1,00	0,63* ($p < 0,001$)	0,52* ($p < 0,001$)
$S_{АСБ}$, %	0,63* ($p < 0,001$)	0,52* ($p < 0,001$)	1,00	1,00
$K_{ОЭМ}$	0,52* ($p < 0,001$)	0,3* ($p = 0,031$)	0,31* ($p = 0,025$)	0,01 ($p = 0,93$)
$УО_{ГМК}$	-0,45* ($p = 0,001$)	-0,2* ($p = 0,045$)	-0,37* ($p = 0,005$)	-0,16 ($p = 0,268$)
Параметр	$K_{ОЭМ}$		$УО_{ГМК}$	
	Младшая группа ($n = 49$)	Старшая группа ($n = 50$)	Младшая группа ($n = 49$)	Старшая группа ($n = 50$)
ТКИМ	0,52* ($p < 0,001$)	0,3* ($p = 0,031$)	-0,45* ($p = 0,001$)	-0,2* ($p = 0,045$)
$S_{АСБ}$, %	0,31* ($p = 0,025$)	0,01 ($p = 0,93$)	-0,37* ($p = 0,005$)	-0,16 ($p = 0,268$)
$K_{ОЭМ}$	1,00	1,00	-0,45* ($p = 0,001$)	-0,42* ($p = 0,002$)
$УО_{ГМК}$	-0,45* ($p = 0,001$)	-0,42* ($p = 0,002$)	1,00	1,00
* – статистически значимые корреляции				

Таким образом, можно предположить, что такие состояния, как атеросклероз и повышенная жесткость артерий, – два патологических процесса, которые могут быть связаны, как это известно из исследований (Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У., 2016; Коробко И. Ю., Нечесова Т. А., Мельникова О. П., 2019), и могут иметь раздельное развитие, как утверждалось в работах ранее (Lehmann E. D., Hopkins K. D., Gosling R. G., 1993; Kobayashi K., Akishita M., Yu W., 2004).

В таблице 5 показано, что факторы сердечно-сосудистого риска коррелируют с морфологическими характеристиками артериальной стенки. В младшей возрастной группе отмечаются более выраженные корреляции. В старшей группе теряется связь состояния артериальной стенки с толщиной ПЖК.

Таблица 5 – Связь состояния артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Раздельный корреляционный анализ Спирмена

Параметр	Пол		Уровень глюкозы		Толщина ПЖК	
	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)
Толщина интимы	0,75* (p < 0,001)	0,21 (p = 0,13)	0,85* (p < 0,001)	0,53* (p < 0,001)	0,5* (p < 0,001)	0,21 (p = 0,131)
Толщина меди	0,46* (p = 0,001)	0,21 (p = 0,129)	0,5* (p < 0,001)	0,29* (p = 0,041)	0,35* (p = 0,014)	0,16 (p = 0,245)
ТКИМ	0,61* (p < 0,001)	–0,21 (p = 0,134)	0,63* (p < 0,001)	0,45* (p = 0,001)	0,42* (p = 0,002)	0,21 (p = 0,133)
S _{АСБ} , %	0,57* (p < 0,001)	0,14 (p = 0,331)	0,68* (p < 0,001)	0,58* (p < 0,001)	0,58* (p < 0,001)	0,14 (p = 0,326)
K _{ОЭМ}	0,21 (p = 0,148)	0,02 (p = 0,873)	0,54* (p < 0,001)	0,31* (p = 0,037)	0,25* (p < 0,04)	–0,08 (p = 0,555)
УО _{ГМК}	–0,51* (p < 0,001)	–0,08 (p = 0,543)	–0,63* (p < 0,001)	–0,4* (p = 0,004)	–0,33* (p = 0,019)	0,1 (p = 0,499)
Параметр	Уровень мочевины		Креатинин		СКФ	
	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)
Толщина интимы	0,65* (p < 0,001)	0,47* (p < 0,001)	0,82* (p < 0,001)	0,14 (p < 0,308)	–0,57* (p < 0,001)	–0,006 (p = 0,965)
Толщина меди	0,24 (p = 0,094)	0,14 (p = 0,321)	0,34* (p = 0,016)	0,18 (p < 0,202)	–0,16 (p = 0,265)	–0,14 (p = 0,315)
ТКИМ	0,36* (p = 0,01)	0,29* (p = 0,04)	0,49* (p < 0,001)	0,27 (p = 0,06)	–0,27* (p = 0,05)	–0,18 (p = 0,191)
S _{АСБ} , %	0,51* (p < 0,001)	0,18 (p = 0,207)	0,41* (p = 0,003)	0,22 (p = 0,121)	–0,29* (p = 0,041)	–0,18 (p = 0,212)
K _{ОЭМ}	0,34* (p = 0,016)	–0,02 (p = 0,894)	0,39* (p = 0,005)	0,34* (p = 0,014)	–0,42* (p = 0,002)	–0,38* (p = 0,005)
УО _{ГМК}	–0,43* (p = 0,002)	–0,07 (p = 0,642)	–0,6* (p < 0,001)	–0,07 (p = 0,607)	0,49* (p < 0,001)	0,2 (p = 0,162)
* – статистически значимые корреляции						

Показатели почек продемонстрировали достоверные связи с морфологическими изменениями стенки в младшей возрастной группе. В настоящее время обсуждается роль почечной функции в развитии ССЗ (Patel M. L., Verma A. R., Sachan R. et al, 2015). Так, в нашем исследовании были выявлены взаимосвязи характеристик стенки, уровня мочевины, креатинина и СКФ. В старшей возрастной группе сохранялись связи уровня мочевины с интимой и ТКИМ, уровня креатинина и СКФ с коэффициентом ОЭМ. Глюкозу можно считать общевозрастным фактором, который сохраняет связь с морфологией артерий в обеих возрастных группах.

Роль воспаления в возрастных изменениях артериальной стенки

Роль воспалительной реакции в развитии возрастных изменений стенок сосудов абсолютно доказана (Као Т. W., Huang С. С., 2022), и данные нашей работы подтверждают это. Степень экспрессии маркеров CD3, CD20 и CD68 в разных возрастных группах имела свои особенности. Так, маркер Т-лимфоцитов (CD3) продемонстрировал слабовыраженную экспрессию (1 балл) в младшей возрастной группе и умеренную экспрессию (2 балла) в старшей группе с распределением ИРМ в интима сосудов. Маркер В-лимфоцитов (CD20) имел иммунонегативную реакцию в группе младшего возраста (0 баллов) и слабовыраженную (1 балл) – в интима старшей возрастной группы. CD68 (макрофагальный маркер) продемонстрировал умеренную экспрессию (2 балла) в обеих возрастных группах. В отдельных случаях в старшей группе была выявлена более выраженная экспрессия, местами в виде инфильтративных скоплений. Распределение ИРМ CD68 было обнаружено как в интима, так и в меди артерий. Площадь распределения ИРМ всех указанных маркеров в старшей возрастной группе статистически значимо увеличивалась (таблица 6).

Таблица 6 – Площадь распределения иммунореактивного материала

Маркер	Группы			<i>p</i>
	Общая (<i>n</i> = 99)	Младшая (<i>n</i> = 49)	Старшая (<i>n</i> = 50)	
CD3, %, <i>M</i> ± <i>SD</i>	4,00 (1,93–5,78)	1,27 ± 1,62	2,54 ± 2,91	0,009*
CD20, %, <i>M</i> ± <i>SD</i>	0,41 ± 0,72	–	0,41 ± 0,72	–
CD68, %, <i>Me</i> (Q1–Q3)	5,78 (4,01–6,86)	4,47 (3,93–5,48)	6,21 (5,88–8,25)	< 0,001*
<i>p</i> – при сравнении младшей и старшей возрастных групп; * – различия показателей статистически значимы				

Установлена связь CD3, CD20, CD68 с морфологическими характеристиками артерий. В старшей возрастной группе корреляции более выраженные. Наиболее сильная связь выявлена с атеросклерозом. О том, что воспаление имеет связь с атеросклерозом, говорится в работах российских и зарубежных авторов (Мишнев О. Д., Шевченко О. П., Лысова Н. Л. и др., 2006; Zhu Y., Xian X., Wang Z. et al., 2018).

Можно предположить, что с возрастом деструктивное действие воспаления имеет большую выраженность и уже менее зависит от каких-либо внешних воздействий (таблицы 7, 8).

Таблица 7 – Связь состояния артериальной стенки с маркерами хронического воспаления. Раздельный корреляционный анализ Спирмена

Параметр	CD3		CD20		CD68	
	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)
Толщина интимы	0,48* (p < 0,001)	0,48* (p < 0,001)	–	0,33* (p = 0,017)	0,42* (p = 0,002)	0,39* (p = 0,005)
Толщина меди	0,36* (p = 0,009)	0,4* (p = 0,004)	–	0,43* (p = 0,002)	0,35* (p = 0,012)	0,39* (p = 0,005)
ТКИМ	0,45* (p = 0,001)	0,54* (p < 0,001)	–	0,53* (p < 0,001)	0,43* (p = 0,002)	0,48* (p < 0,001)
S _{АСБ} , %	0,51* (p < 0,001)	0,75* (p < 0,001)	–	0,66* (p < 0,001)	0,53* (p < 0,001)	0,74* (p < 0,001)
K _{ОЭМ}	0,47* (p = 0,001)	0,4* (p = 0,003)	–	0,44* (p = 0,001)	0,38* (p = 0,007)	0,45* (p = 0,001)
УО _{ГМК}	–0,55* (p < 0,001)	–0,56* (p < 0,001)	–	0,43* (p = 0,002)	–0,44* (p = 0,001)	0,45* (p = 0,001)
* – статистически значимые корреляции						

Таблица 8 – Связь элементов хронического воспаления стенок артерий с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Раздельный корреляционный анализ Спирмена

Параметр	CD3		CD20		CD68	
	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)	Младшая группа (n = 49)	Старшая группа (n = 50)
Возраст	0,43* (p = 0,002)	0,55* (p < 0,001)	–	0,51* (p < 0,001)	0,35* (p = 0,013)	0,47* (p = 0,001)
Пол	0,37* (p = 0,008)	0,088 (p = 0,544)	–	0,002 (p = 0,99)	0,29* (p = 0,042)	0,03 (p = 0,812)
Уровень глюкозы	0,64* (p < 0,001)	0,45* (p = 0,001)	–	0,34* (p = 0,014)	0,59* (p < 0,001)	0,47* (p = 0,001)
Толщина ПЖК	0,54* (p < 0,001)	0,23 (p = 0,098)	–	0,17 (p = 0,222)	0,58* (p < 0,001)	0,14 (p = 0,313)
Уровень мочевины	0,47* (p = 0,001)	0,39* (p = 0,005)	–	0,36* (p = 0,009)	0,4* (p = 0,003)	0,31* (p = 0,026)
Креатинин	0,64* (p < 0,001)	0,12 (p = 0,372)	–	0,12 (p = 0,39)	0,61* (p < 0,001)	0,17 (p = 0,215)
СКФ	–0,59* (p < 0,001)	–0,01 (p = 0,93)	–	–0,02 (p = 0,9)	–0,54* (p < 0,001)	–0,06 (p = 0,647)
* – статистически значимые корреляции						

Все компоненты хронического воспаления имели статистически значимую связь с возрастом. Кроме того, все элементы воспаления коррелировали

с уровнем глюкозы. Однако более выраженные связи выявлены с CD3 и CD68. В старшей возрастной группе утрачивались корреляционные отношения с полом, толщиной подкожно-жировой клетчатки, уровнем креатинина и СКФ. Связь уровня мочевины с CD3, CD20, CD68 в группе старшего возраста сохранялась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что стенка сонных артерий может иметь значительные изменения даже в условиях отсутствия ССЗ и любых других хронических болезней. При этом подобные изменения наблюдаются достаточно часто. Характерно это больше для старшего возраста, однако ремоделирование артерий может начаться и в молодом возрасте.

Данные исследования согласуются с имеющимся мнением о разных фенотипах возраст-ассоциированных изменений. Косвенные показатели жесткости стенки сонных артерий, которые вычислялись (коэффициент извилистости ОЭМ, удельный объем гладкомышечных клеток в меди), и атеросклеротические маркеры имели определенные различия при установлении корреляций с другими показателями сосудистой стенки и даже с факторами сердечно-сосудистого риска. В результате можно предполагать, что увеличенная ригидность сонных артерий и атеросклеротическое поражение их могут иметь как сочетанное развитие, так и раздельное, независимое друг от друга.

Важнейшими факторами риска ССЗ по-прежнему следует считать возраст, пол, сахарный диабет, метаболический синдром и др. Однако с возрастом связь с большинством факторов ослабевает.

Гипергликемию можно считать фактором, который связан с изменением сосудистой стенки на протяжении всей жизни. Связь морфометрических показателей артерий с полом, ожирением, показателями почечной функции ослабляется или утрачивается. В связи с этим можно резюмировать, что профилактика начала развития ССЗ должна быть направлена прежде всего на лиц молодого возраста, в то время как у лиц старшего возраста важно не допускать декомпенсации заболеваний сосудов и сердца, которые не дают клинических проявлений.

В группе старшего возраста уровень мочевины был связан с показателями толщины стенок сонных артерий и воспалительными клетками. Мочевина запускает окислительный стресс и повышенную продукцию активных форм кислорода в митохондриях, что может быть связано с процессом старения в стенках артерий, опосредованных воспалительной реакцией.

Клетки воспаления – Т- и В-лимфоциты, макрофаги – сохраняли связь с морфологическими характеристиками, а с атеросклерозом связь усиливается, площадь распределения иммунного материала более выражена в группе старшего возраста. Кроме того, была установлена их связь с микроскопическими характеристиками сонных артерий в обеих возрастных группах.

В данном случае установленные связи были более выражены в группе старшего возраста. При этом связи CD3, CD20 и CD68 с факторами сердечно-сосудистого риска были сильнее преимущественно в группе младшего возраста. На основании этого можно предполагать, что воспалительная реакция запускается факторами риска еще в молодом возрасте, но оказывает минимальное воздействие на сосудистую стенку. При этом с возрастом деструктивное действие от воспаления имеет большую выраженность и уже менее зависит от каких-либо внешних воздействий.

ВЫВОДЫ

1. Установлены достоверные различия морфометрических характеристик сонных артерий в двух возрастных группах. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки могут начаться в молодом возрасте. Так, в условиях отсутствия действия факторов сердечно-сосудистого риска утолщение комплекса интима-медиа в группе старшего возраста ($71,04 \pm 13,45$ лет) встречалось в 38 % случаев, наличие атеросклеротического поражения – в 60 %. В младшей возрастной группе ($36,67 \pm 8,03$ лет) утолщение комплекса интима-медиа встречалось в 12,25 % случаев, наличие атеросклеротического поражения – в 24,5 %.

2. Выявлены достоверные взаимосвязи между морфометрическими характеристиками сосудистой стенки. Отмечено, что атеросклероз утрачивал корреляционную зависимость с косвенными показателями жесткости артерий (коэффициент извилистости окончательных эластических мембран и удельный объем гладкомышечных клеток) в старшей возрастной группе. ТКИМ, напротив, сохраняла – $r = 0,3$ ($p = 0,031$) и $r = -0,2$ ($p = 0,045$) соответственно. Выявлено, что атеросклероз утрачивал взаимосвязь с уровнем креатинина в группе старшего возраста, при этом косвенные показатели жесткости имели достоверные корреляции (с $K_{ОЭМ}$ $r = 0,34$ ($p = 0,014$), с $УО_{ГМК}$ $r = -0,38$ ($p = 0,005$)). На основании этого можно предположить, что атеросклеротическое поражение сосудов и изменение их жесткости – два процесса, которые могут проходить как сочетанно, так и отдельно друг от друга.

3. Определена корреляционная зависимость между морфологическими характеристиками артериальной стенки и факторами сердечно-сосудистого риска. В старшей возрастной группе утрачивается взаимосвязь параметров артериальной стенки с полом, толщиной подкожно-жировой клетчатки, уровнем креатинина и СКФ, сохраняется связь уровня мочевины с толщиной интимы – $r = 0,47$ ($p < 0,001$) и ТКИМ – $r = 0,29$ ($p = 0,04$). Уровень глюкозы крови воздействует на сосуды на протяжении всей жизни.

4. Выраженность экспрессии и площадь распределения иммунопозитивного материала (CD3, CD20, CD68 маркеры) имеют различия между группами разного возраста. Отмечена однонаправленная экспрессия макрофагального маркера (CD68) с распределением иммунопозитивного материала в интима и медиа сонных артерий (2 балла). В-лимфоцитарный маркер (CD20) имел слабо выраженную экспрессию в группе старшего возраста

(1 балл). CD3 (маркер Т-лимфоцитов) экспрессировался в обеих возрастных группах, более выражено – в группе старшего возраста (2 балла). Иммунопозитивный материал CD20 и CD3 маркеров был выявлен в интиме сосудов.

5. Установлено, что в старшей возрастной группе корреляционная взаимосвязь CD3, CD20, CD68 с морфологическими характеристиками сохраняется, а с атеросклерозом усиливается ($r = 0,51$ (мл.) и $r = 0,75$ (ст.) – CD3, $r = 0,53$ (мл.) и $r = 0,74$ (ст.) – CD68, $r = 0,66$ (ст.) – CD20, $p < 0,001$). Напротив, в группе старшего возраста взаимосвязь маркеров воспаления с факторами сердечно-сосудистого риска ослабевает (уровень глюкозы, мочевины) или утрачивается (пол, толщина ПКЖ, уровень креатинина и СКФ). Таким образом, воспаление в стенках артерий выявляется в молодом возрасте, с возрастом оно имеет большую выраженность, оказывая деструктивное действие на сосуды, при этом менее зависит от воздействия факторов сердечно-сосудистого риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Установленные структурно-функциональные особенности стенки сонных артерий в разных возрастных группах должны учитываться при диагностике возраст-ассоциированных изменений сосудов. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна проводиться в молодом возрасте, особенно у лиц, страдающих ожирением или с нарушением углеводного обмена.

Данные иммуногистохимического исследования стенки сонных артерий должны учитываться в ходе проведения научно-исследовательских работ в целях углубленного изучения иммунных механизмов сосудистого старения, а также при разработке фармпрепаратов направленного действия.

Полученные морфометрические и иммуногистохимические данные о возрастной изменчивости сосудистой стенки будут полезны для определения биологического возраста с помощью вычисления диаметра и толщины сосуда, наличия атеросклеротического поражения, коэффициента извилистости окончатых эластических мембран, удельного объема гладких миоцитов, индексов Вогенворта и Керногана, а также по степени и площади экспрессии CD3, CD20, CD68 в стенке сонных артерий.

Результаты гистологического строения и патогистологических изменений сосудистой стенки с возрастом и в условиях воздействия на организм факторов сердечно-сосудистого риска должны учитываться в учебном процессе при преподавании морфологических и клинических дисциплин – гистологии, патологической анатомии, кардиологии в высших учебных заведениях.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Наиболее перспективным направлением в этой области можно считать выявление новых факторов сердечно-сосудистого риска и их связи с возраст-ассоциированными изменениями в стенке сосудов. Подобные исследования помогут решить вопрос о более точной диагностике сосудистых изменений, а значит, и более ранней их профилактике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСБ – атеросклеротические бляшки
ИРМ – иммунореактивный материал
ОЭМ – окончатые эластические мембраны
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТКИМ – толщина комплекса интимы-медиа
ФР – факторы риска

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Averkin, N.** Morphological changes in the walls of the arteries of the elastic and musculature-elastic type, associated with age and concomitant pathological conditions / **N. Averkin, M. Fedorova, V. Brosalov, S. Mozerov, A. Stolyarov, E. Kharitonov, O. Zhurkina** // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 3rd International Symposium : book of abstracts. (Moscow, October 15–17 2018). Moscow : MEPhI, 2018. – P. 78–79.

2. **Аверкин, Н. С.** Значение окислительного стресса в механизмах старения артериальной стенки / **Н. С. Аверкин, И. В. Латынова, М. Г. Федорова, Д. Г. Чудаева, Ж. С. Вишнякова, Е. В. Пивоваров, А. Д. Самарцев** // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28240> (дата обращения: 21.12.2021).

3. **Федорова, М. Г.** Микрометрические изменения стенок крупных артерий в условиях нарушенного углеводного обмена / **М. Г. Федорова, Н. С. Аверкин, И. В. Латынова, Е. А. Харитонов, Е. В. Пивоваров** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 2 (50). – С. 144–151.

4. **Аверкин, Н. С.** Взаимосвязь между отдельными морфометрическими параметрами артериальной стенки и их зависимость от возраста / **Н. С. Аверкин, М. Г. Федорова, И. В. Латынова, А. П. Столяров, Е. А. Харитонов** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2020. – № 2 (54). – С. 99–108.

5. **Averkin, N. S.** The assessment of the arterial wall histometric parameters correlation with the classical risk factors for Cardiovascular Diseases (CVD) / Arterial histometric parameters correlation with risk factors for CVD / **N. S. Averkin, I. V. Latynova, M. G. Fedorova, Zh. S. Vishnyakova, O. P. Evseeva, E. V. Komarova, A. V. Shilenkov** // Revista Inclusiones. – 2020. – Vol. 7. – Especial. – P. 166–176.

6. **Аверкин, Н. С.** Морфометрическая характеристика артерий у лиц разного возраста (тезисы доклада) / **Н. С. Аверкин** // Неделя молодежной

науки – 2021 : материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией (г. Тюмень, 26–28 марта 2021 г.). Тюмень : Айвекс, 2021. – С. 389.

7. Аверкин, Н. С. Морфометрическая характеристика стенок каротидных артерий у лиц разного возраста / **Н. С. Аверкин**, М. Г. Федорова // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 1 (24). – С. 28–29.

8. Аверкин, Н. С. Изменения стенки сонных артерий в разных возрастных группах / **Н. С. Аверкин** // Евразийский Союз Ученых. Серия: Медицинские, биологические и химические науки. – 2021. – № 7 (88). – С. 3–6.

9. Аверкин, Н. С. Связь морфометрических параметров артериальной стенки с отдельными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / **Н. С. Аверкин**, М. Г. Федорова, И. В. Латынова, А. П. Столяров, Е. А. Харитонов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2021. – № 3 – С. 113–121.

10. Аверкин, Н. С. Связь морфофункциональных характеристик артериальной стенки с факторами сердечно-сосудистого риска / **Н. С. Аверкин** // Сборник научных трудов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной памятной дате института (60-летию НИИ морфологии человека им. академика А. П. Авцына). – Москва : ФГБНУ НИИМЧ имени академика А. П. Авцына, 2021. – С. 8–9.