

**Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Пензенский государственный университет»**

На правах рукописи

АВЕРКИН

Никита Сергеевич

**Морфологические изменения артериальной стенки, ассоциированные с
отдельными факторами сердечно-сосудистого риска**

3.3.2 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Федорова Мария Геннадьевна

Пенза - 2022

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Возрастные изменения сосудов	15
1.2. Морфофункциональные изменения артериальной стенки в условиях факторов сердечно-сосудистого риска	25
1.2.1. Гендерные особенности возрастных изменений артериальной стенки	26
1.2.2. Возрастные изменения артериальной стенки в условиях гипергликемии	28
1.2.3. Возрастные изменения артериальной стенки в условиях ожирения.....	30
1.2.4. Возрастные изменения артериальной стенки в условиях нарушенной функций почек	33
1.2.5. Роль воспаления в возрастных изменениях артериальной стенки	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Клиническая характеристика возрастных групп	47
3.2. Гистологическая характеристика артериальной стенки разных возрастных групп	49
3.3. Морфометрическая характеристика артериальной стенки в разных возрастных группах	57
3.4. Корреляции морфологических характеристик артериальной стенки в разных возрастных группах	67
3.5. Корреляции морфологических характеристик артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска в разных возрастных группах	69
3.6. Иммуногистохимическая характеристика артериальной стенки разных возрастных групп	73
3.6.1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD3.....	74
3.6.2. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD20.....	76
3.6.3. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD68.....	78
3.7. Корреляции морфометрических характеристик артериальной стенки с иммуногистохимическими маркерами в разных возрастных группах.....	82
3.8. Корреляции иммуногистохимических маркеров артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска в разных возрастных группах	84

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
Заключение	98
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CRP – С-реактивный белок

$D_{\text{вн}}$ – внутренний диаметр

$D_{\text{н}}$ – наружный диаметр

Ig – иммуноглобулин

IL - интерлейкин

MCP-1 – моноцитарных хемотаксический белок-1

NF- κ B - ядерный фактор каппа В

NO – оксид азота

$S_{D_{\text{вн}}}$ – площадь по внутреннему диаметру

$S_{D_{\text{н}}}$ – площадь по наружному диаметру

SM – гладкомышечный миозин

$S_{\text{сеч}}$ – площадь сечения артерии

TNF – α – фактор некроза опухоли альфа

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АФК – активные формы кислорода

ГМК – гладкомышечные клетки

ИРМ – иммунореактивный материал

КИМ – комплекс интима-медиа

$K_{\text{ОЭМ}}$ – коэффициент окончательных эластических мембран

W – коэффициент Вогенворта

K – коэффициент Керногана

КПГ – конечные продукты гликирования

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ММП – металлопротеиназа

ОЭМ – окончательные эластические мембраны

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

УО_{ГМК} – удельный объем гладких миоцитов

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭК – эндотелиальные клетки

ЭПГ – эндотелиальные прогениторные клетки

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения [142]. 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 [14]. Известно, что существенную роль в возникновении и течении болезней сосудов и сердца играют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска [87]. К наиболее сложным и важным факторам риска (ФР) относится возраст [17]. 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 [41]. С недавнего времени обсуждается роль функции почек как нового ФР ССЗ [34, 35]. 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 [24]. На сегодняшний день нет полного понимания о взаимодействии факторов сердечно-сосудистого риска с возрастом и их общем влиянии на артерии [268].

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, начинается развитие воспалительной реакции, в стенке сосудов откладывается кальций [1]. 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 века, на сегодняшний день нет четкого ответа на вопрос – атеросклеротическое поражение – это самостоятельный процесс или закономерный результат старения организма [13, 233].

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 [114, 265].

Таким образом, эффективная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний по 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 зависит 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 множества 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.

Объект и предмет исследования

Визуально неизмененные участки общих сонных артерий, их морфометрическая, иммуногистохимическая характеристика.

Научная новизна исследования

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, а связь уровня мочевины появляется только 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 стенке 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 методами, 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» посвященного 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 экспериментально 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 статей опубликовано в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Возрастные изменения сосудов

Внутренняя оболочка артерий представлена эндотелием, субэндотелиальным пространством. Эндотелий выстилает внутреннюю поверхность сосудистой стенки и представляет собой монослой клеток полигональной формы, имеющих, как правило, одно или два светлых округлых ядра [18, 128]. В обзорных плоских гистологических срезах вокруг ядра наблюдается светлая цитоплазма, иногда ячеистой структуры. Эндотелиальные клетки представляют собой единый пласт с межклеточными границами, которые хорошо импрегнируются солями серебра. Электронная микроскопия позволила обнаружить также щелевидные пространства между клетками [289].

Апикальная поверхность эндотелиальных клеток покрыта неоднородной, но сложной структурой, состоящей из гликоаминогликанов (в первую очередь гепарансульфата, хондроитинсульфата и гиалуроната), гликопротеинов, гликолипидов и протеогликанов (преимущественно синдеканов и глипикана, а также адсорбированных белков (альбумин, антитромбин III, супероксиддисмутаза и ряд факторов роста, например, фактор роста эндотелия сосудов и факторы роста фибробластов. Эта структура в совокупности называется гликокаликсом. Толщина и состав отрицательно заряженного гликокаликса варьируется по всей сосудистой сети и, по оценкам, составляет от 0,5 до 5 мкм в зависимости от методов, используемых для его измерения, а также уровня сосуда [151].

Интересно, что гликокаликс также называют «специализированным внеклеточным матриксом», хотя принято считать, что внеклеточный матрикс находится под базальной мембраной поляризованного клеточного слоя [208].

Эндотелий выполняет множество функций, среди которых можно выделить: гемодинамическую, транспортную, барьерную, метаболическую, регуляторную [8, 141, 145, 189].

Эндотелиальная выстилка по сути своей мономорфна, однако, с возрастом разнообразие клеток становится значительным [194]. Появляются многоядерные клетки, которые могут содержать до 12 ядер, границы между ними стираются. Кроме того, ядра многих клеток становятся гиперхромными, различных размеров и формы. Ведущим звеном в развитии патологии сосудов на ультраструктурном уровне является митохондриальная недостаточность эндотелиоцитов, которая проявляется распадом мембран крипт митохондрий. В результате указанных изменений нарушаются внутриклеточный синтез и регенерация ЭК, развивается эндотелиальная дисфункция [3, 22, 81].

Изменение морфологии эндотелиоцитов неразрывно связано с функциональными нарушениями в них [123, 182, 231]. Как известно ЭК вырабатывают эндогенный оксид азота, который через ряд физиологических реакций приводит к снижению концентрации кальция в гладкомышечных клетках сосудов, вызывая их релаксацию. NO также препятствует пролиферации ГМК средней оболочки артерий, предотвращая утолщение стенки [11, 104, 218].

С возрастом биодоступность NO снижается, что приводит к повышению жесткости сосудистой стенки, её утолщению, возникает также воспалительная реакция, увеличивается проницаемость эндотелия. Снижение оксида азота вызвано рядом обстоятельств [198, 217, 250].

ЭК в небольшом количестве вырабатывают активные формы кислорода в артериальной стенке, прежде всего супероксид, который всегда нейтрализуется антиоксидантной системой. С возрастом происходит снижение активности дезинтоксикационных систем и часть супероксида превращается в перекись водорода, которая повреждает ЭК и способствует развитию воспалительной реакции [42, 241, 301].

Другая часть супероксида взаимодействует с самим NO, что приводит к образованию токсического радикала пероксинитрита. Последний проникает вглубь сосудистой стенки, где начинает нитрозилирование белков, инициируя

воспалительные и иммунные реакции. Кроме этого пероксинитрит запускает апоптоз клеток эндотелия [223, 224, 263].

Возрастные изменения затрагивают и способность обновления ЭК [126]. Исследования последних лет указывают на то, что клеточное обновление в эндотелиальной выстилке происходит за счет эндотелиальных прогениторных клеток, которые образовываясь в костном мозге дифференцируются в эндотелиоциты. С возрастом функции ЭПГ утрачиваются, что затрудняет репарацию эндотелия [121, 127, 226].

Помимо всего прочего, эндотелиальные клетки могут менять свой фенотип, при этом различные патологические стимулы у разных людей могут приводить к возникновению нескольких фенотипов клеток [290].

Так, например, недавние исследования показали, что при определенных условиях эндотелиальные клетки участвуют в кальцификации сосудов через эндотелиально-мезенхимальный канал, секрецию цитокинов, внеклеточный синтез везикул, регуляцию ангиогенеза и гемодинамику [295].

Таким образом, эндотелиальные клетки играют важную роль в возрастной изменчивости сосудов. В основном ремоделирование стенки связано с развитием эндотелиальной дисфункции, которая остается одной из наименее изученных разделом экспериментальной и клинической медицины [20].

Субэндотелиальное пространство хорошо развито в сосудах крупного и среднего калибра. В нем выделяют два слоя, которые между собой граничат слабой эластической прослойкой. Обращенный внутрь сосуда именуется фиброзно-эластическим, наружу – мышечно-эластическим (слой Йореса). Заканчивается субэндотелиальное пространство внутренней эластической мембраной, которая состоит из продольно и поперечно направленных эластических волокон за счет чего в ней также можно выделить два слоя [1, 4].

Основная морфологическая идентификация клеточного состава интимы была проведена ещё Н.Н. Аничковым [5]. В настоящее время выделены следующие популяции клеток: фибробласты и фиброциты,

моноциты/макрофаги, тучные клетки, дендритные клетки, лимфоидные элементы, лейкоциты, гладкомышечные клетки и клетки с перицито-подобными свойствами [83, 84, 90].

Разумеется, что количественный и качественный состав клеток субэндотелиального слоя артерий также подвержен возрастным изменениям [173, 234].

Основными клетками интимы принято считать гладкомышечные. В слое Йореса им отдается функция поддержания экстрацеллюлярного матрикса. В частности, они синтезируют коллаген, эластин и протеогликаны. С возрастом гладкомышечные клетки из средней оболочки артерий мигрируют в интиму. Это один из важнейших факторов возрастной перестройки артериальной стенки [107, 165, 287].

Дендритные клетки на поперечных гистологических срезах имеют веретенообразную форму. В плоскостных препаратах выделено два их вида, одни имеют вытянутые ядра с темной кариоплазмой, клеточное тело других звездообразной формы со светлым круглым ядром. Дендритные клетки являются основным структурным элементом интегративной сосудисто-лимфоидной ткани. Существует мнение, что именно дендритные клетки играют значительную роль в развитии ранних изменений сосудов, поскольку расположены в предрасположенных к атеросклерозу областях. Сравнительно меньшую популяцию имеют макрофаги, лимфоциты и тучные клетки [83, 84, 229].

Фибробластам отдается большое значение в обменных процессах, происходящих в интиме артерий. Они участвуют в местном обмене углеводов, белков, жиров, ответственны за фибриллогенез и дифференцировку волокон, а также способствуют образованию кислых мукополисахаридов в стенке сосудов. С возрастом функция фибробластов интимы усиливается, это обуславливает их участие в возрастном повышении жесткости артерий [206, 300].

Кроме клеточного состава в субэндотелиальном слое возрастному изменению подвергаются компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Утолщение интимы во многом связано с увеличением количества коллагеновых волокон. При этом часть гладкомышечных клеток атрофируется, эластика сосудистой стенки ослабевает. Указанные нарушения описываются как возрастные у лиц старше 40 лет [6].

Ретикулиновые волокна также претерпевают ряд возрастных изменений. В норме они представлены либо сетевидными структурами, либо плотными скоплениями вокруг миоцитов. При старении ретикулиновые волокна приобретают однонаправленное положение, образуя пучки вокруг гладких миоцитов мышечно-эластического слоя [143, 160].

Кислые мукополисахариды (гиалуроновая кислота, гепарин, хондроитин-серная кислота) обнаруживаются в интимае сосудов уже сразу после рождения, а с возрастом их количество резко возрастает [222].

Старение интимы характеризуется также выпадением в ней кальция [93]. Механизмы этого могут быть разными, среди прочего выделяют возрастную потерю ингибиторов сосудистой кальцификации и увеличенную экспрессию остеобластных белков за счет чего в стенке сосудов появляются очаги обызвествления и даже оссификации [294]. Другой механизм состоит в том, что ГМК средней оболочки, мигрируя в интиму могут приобретать остеогенный фенотип, активируя процессы аналогичные таковым при образовании кости [62].

Внутренняя оболочка артерий крупного и среднего калибров представлена эластическими и коллагеновыми волокнами и гладкомышечными клетками [245]. С возрастом значительно меняется жесткость артериальной стенки. Уже после 20-и лет в медиі растет количество межучточного вещества. Между миоцитами накапливается гиалуроновая и хондроитин-серная кислоты. Уровень последней особенно выражен в сосудах пожилых людей. Постоянный рост уровня гликозаминогликанов обуславливает метакромазию участков медиі. Совместно с дезорганизацией эластических волокон это приводит к гиалинозу сосудистой стенки. Наряду с этим повышение ригидности сосудистой стенки обусловлено изменением соотношения коллаген/эластин в

экстрацеллюлярном матриксе [196]. Считается, что со старением организма в артериальной стенке снижается доля эластина, а количество коллагена увеличивается. Эластические волокна в больших объемах представлены в артериях крупного и среднего калибра, что обеспечивает их растяжимость. Это «приспосабливает» сосуды к объему крови после её выброса из сердца во время систолы. Во время диастолы диаметр артерий уменьшается, что способствует дальнейшему проведению крови. При физиологических гемодинамических нагрузках такое емкостное свойство сосудов поддерживается эластическими волокнами. Это подтверждается многочисленными гистохимическими исследованиями, на которых коллагеновые волокна имеют свободную волокнистую конфигурацию [67]. Установлено, что в молодом возрасте эластин организован по окружности сосуда, в то время как в пожилом возрасте он распределен гетерогенно, по всей стенке, без четкой ориентации [116].

Относительно возрастного изменения содержания коллагена в меди имеют различные мнения [235]. Традиционно считается, что его количество коллагена с возрастом увеличивается [103, 164]. В ряде работ было показано, что содержание коллагена либо не изменяется, либо может быть снижено [55, 82]. Подобные расхождения в полученных данных могли быть вызваны многочисленными причинами, среди которых: разные сосудистые участки, взятые на исследование, экспериментальные модели, методики изучения, погрешности в расчетах [74].

Причины, приводящие к дезорганизации эластина, сложны. Предполагается, что фрагментация эластических волокон может быть вызвана их истощением вследствие постоянного гемодинамического воздействия, что также определяет дезорганизацию коллагена в нестабильных атеросклеротических бляшках [19]. Считается, что ускорению разрушения эластина, способствуют такие факторы, как артериальная гипертония и аритмия, поскольку они сопряжены с повышенным напряжением эластических волокон [56, 96].

Гладкомышечные клетки также могут принимать участие в повышении ригидности артериальной стенки. ГМК – это основные клетки сосудистой стенки, они составляют 25-35% от всех клеточных популяций. В средней оболочке артерий они регулируют тонус сосуда и содержат в себя определенные маркеры: гладкомышечный 22-альфа, альфа-актин гладких мышц и смузелин. В состав цитоскелета ГМК входят десмин и виментин [26].

Как уже было указано выше, с возрастом происходит повышенное образование АФК, которые приводят к повреждению, в том числе, мембран ГМК. Часть гладких миоцитов гибнет посредством апоптоза, часть из них гипертрофируется [202]. Кроме того, ГМК могут претерпевать фенотипические изменения – их исходный сократительный фенотип может переходить в секреторный, который обуславливает повышенную продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. При этом снижается экспрессия генов характерных для миоцитов сократительного типа. Однако процесс трансформации ГМК контрактильного фенотипа в секреторный остается до конца не изученным [37]. Установлено, что ГМК, культивируемые от старых животных демонстрируют более высокую скорость пролиферации по сравнению с молодыми [207]. В этих клетках усиливалась экспрессия факторов, способствующих ускорению клеточного цикла, облегчая митотическую фазу ГМК [59, 201, 296]. Однако экспериментальные модели имеют свои недостатки [54, 57]. В данных работах исследуются только культуры сосудистых ГМК, а не ко-культуры с различными типами клеток. Возраст-ассоциированные взаимодействия ГМК с другими популяциями клеток артерий представляются наиболее важным и требует дальнейшего изучения [271].

Установить точный фенотип ГМК достаточно сложно [85]. Широко используемые маркеры гладких миоцитов - SMA и SM22 α нередко экспрессируются также в эндотелиальных клетках, фибробластах, моноцитах и макрофагах, что вызывает неопределенность в отношении происхождения клеток [258, 288].

Гладкомышечные клетки в результате гиперпролиферации способны принимать различные фенотипы [310]. Кроме секреторного фенотипа ГМК могут приобретать адипогенный, хондрогенный и даже остеобластный фенотипы. Подобная возрастная дифференцировка ГМК вызвана нерегулируемой стимуляцией трансформирующим фактором роста бета [257, 266].

Дифференцировка ГМК по остеогенному пути активизирует процессы обызвествления артериальной стенки, который на ранних стадиях обнаруживается на внутренней эластической мембране, а позднее во внутренней оболочке [274]. Сократительная способность миоцитов теряется, снижается экспрессия гладкомышечных маркеров, а то время как экспрессия маркеров кальцификации усиливается [122].

Процесс обызвествления сосудов с возрастом также может быть связан с окислением липидов, повреждением эндотелия и воспалительным ответом, приводящим к апоптозу ГМК [299]. Апоптозные тельца гладких миоцитов содержат компоненты, которые вовлекаются в процесс образования кристаллов гидроксиапатита [215].

Существует тесная связь между кальцинозом артерий и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [33, 46]. Настораживают данные о том, что обызвествление сосудов может выявляться уже у молодых людей. Этот факт требует дальнейшего изучения [43].

На светооптическом уровне кальцинаты могут иметь вид как мелких зернышек, так и сплошной пластинчатой массы. В ряде случаев очаги обызвествления прогрессируют: кристаллический центр бывает окружен отложениями гомогенного вида, вокруг которых лежат соли кальция в виде зерен [150].

Существует мнение, что ГМК изменяют свою внутреннюю жесткость посредством изменений в структуре компонентов цитоскелета [261]. Об этом свидетельствует множество исследований [252, 297, 309], в которых указано, что

изменение жесткости самих ГМК является важным функциональным свойством, присущим всем типам клеток - как сократительным, так и фенотипически измененным [78, 86]. С использованием атомно-силовой микроскопии было установлено, что жесткость гладкомышечных клеток является одним из компонентов повышенной ригидности сосудов при старении [111]. Важно отметить, что повышенная клеточная жесткость - обратимый процесс [174]. В виду этого открывается необходимость изучения механизмов, которые регулируют изменения цитоскелета ГМК, и имеется ли связь «жестких» миоцитов с ССЗ [175].

Не так давно, с применением иммунофлюоресценции и электронной микроскопии в стенке артерий были обнаружены телоциты [267]. Это новые интерстициальные клетки, способствующие регенерации тканей [36]. Роль их в процессах старения сосудов мало изучена и представляет большой интерес.

Наружная оболочка сосудистых стенок состоит из эластиновых волокон, коллагена, фибробластов, содержит иммунные клетки, нервы и систему *vasa vasorum* [242].

Существенных морфологических возраст-ассоциированных изменений в адвентиции сосудистой стенки не наблюдается. Гликозаминогликаны появляются в ней уже в детстве и с возрастом количество их постепенно увеличивается [285].

С возрастом в адвентиции усиливается экспрессия трансформирующего фактора роста бета, который повышает накопление гладкомышечного актина. В связи с чем можно сделать вывод, что фибробласты наружной оболочки претерпевают гладкомышечную дифференцировку. Увеличение количества коллагена с возрастом не наблюдается, однако идет замена его на преимущественно «твердый» коллаген I и III типов, который имеет вид относительно волнистых структур [262].

Отмечается, что с возрастом повышается продукция адвентициального эндотелиального сосудистого фактора роста, что способствует увеличению

количества системы «сосуды сосудов» и участвует в рекрутировании макрофагов в интиму с последующим её утолщением [52].

Следует отметить также, что как внутренняя и средняя оболочки, адвентиция с возрастом также подвергается обызвествлению [264].

Подчеркивая все выше сказанное можно сказать, что результатом возрастных изменений сосудов является утолщение артериальной стенки, увеличение её ригидности и возникновение атеросклероза.

Увеличивающиеся в размерах атеросклеротические бляшки приводят к стенозированию и окклюзии артерий [9].

Проблемным остается вопрос о том, считать ли эти изменения старением без болезни или это раннее её проявление, обусловленное длительным действием факторов-сердечно-сосудистого риска.

Увеличение ригидности сосудистой стенки принято называть артериосклерозом. Утолщение артерий, в свою очередь, может рассматриваться как раннее проявление атеросклероза. В то же время, увеличение толщины сосудов может рассматриваться и как физиологический процесс, обусловленный только лишь возрастной изменчивостью и не связанный с атеросклерозом [100, 212].

Таким образом, морфологически на основании литературных данных можно выделить два схожих между собой состояния – атеросклероз и артериосклероз. Оба этих процесса развиваются в артериях крупного и среднего калибров. Среди факторов риска, лежащих в основе их развития, можно отметить возраст, пол, ожирение, сахарный диабет, повышенное артериальное давление и др. Тяжесть их проявлений зависит от степени сужения артерии. На основании гистологических данных условно можно говорить, что артериосклероз связан в основном с поражением средней оболочки, в то время как атеросклероз – внутренней. Также можно говорить о том, что артериосклероз – состояние, которое охватывает артерии диффузно, атеросклеротическая бляшка развивается локально, хоть и может распространяться на большом протяжении.

Оба состояния могут протекать как совместно, так и независимо друг от друга [209].

Такие утверждения выдающегося советского патолога И.В. Давыдовского, как: «Все учение об атеросклерозе может быть построено на чисто физиологической основе без допуска каких-то специфических патологических предпосылок в виде нарушений холестерина обмена», а также «Атеросклероз – осень человечества» - по-прежнему вызывают оживленные дискуссии у современных исследователей [7].

Однако результаты, получаемые с использованием современных методов визуализации сосудистой стенки, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов, более сводят к тому, что артериосклероз и атеросклероз развиваются не только у лиц старшего возраста. В определенных условиях эти процессы совместно или раздельно могут начаться в более раннем возрастном периоде [187]. Факторы сердечно-сосудистого риска, прежде всего, ожирение, сахарный диабет, длительно воздействуя на организм, приводят к раннему формированию атеросклеротических бляшек, о чем свидетельствует концепция раннего старения сосудов [216]. Кроме действия ФР, раннее сосудистое старение зависит и от генетических особенностей. Кроме того, считается что раннее старение сосудистой стенки может быть связано с ранним старением всего организма, поскольку существует корреляции с общей смертностью [113, 278].

1.2. Морфофункциональные изменения артериальной стенки в условиях факторов сердечно-сосудистого риска

Как уже было указано выше наряду с возрастной изменчивостью, структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки могут быть обусловлены и другими факторами. Традиционно выделяют несколько факторов сердечно-сосудистого риска: пол, сахарный диабет, ожирение и др. С недавнего времени обсуждается роль функции почек в развитии сосудистой патологии. Кроме того, общее хроническое воспаление при старении организма обуславливает воспалительную реакцию и в самих артериях. Настоящая глава

литературного обзора будет посвящена изменчивости сосудистой стенки в условиях воздействия перечисленных факторов риска.

1.2.1. Гендерные особенности возрастных изменений артериальной стенки

В настоящее время известно, что половые различия сердечно-сосудистых исходов обусловлены, по крайней мере частично, разницей половых гормонов и их рецепторов у мужчин и женщин [185]. Экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и андрогенов выявлена, в том числе, в сердечно-сосудистой системе [177, 205]. Прежде всего рецепторы были обнаружены в аорте, сонных и коронарной артериях, в предсердиях. Несмотря на то, что рецепторы эстрогенов имеются и у мужчин, и у женщин – количественно они преобладают у женщин [171].

Исследования показывают, что женщины в пременопаузе «защищены» от развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с мужчинами соответствующего возраста. ССЗ у женщин появляются на десять лет позже, чем у мужчин, что совпадает с постменопаузальной потерей эстрогена [60].

До периода полового созревания женщины имеют более ригидные артерии, чем мужчины этого возраста [214]. После пубертатного периода, наоборот, артериальная жесткость у женщин уменьшается, а у мужчин увеличивается. Это, в свою очередь, подтверждает участие половых гормонов в работе сердечно-сосудистой системы [148].

Эстрогены препятствуют развитию атеросклероза и атеросклеротического поражения сосудов. Можно выделить несколько позитивных эффектов эстрогена. Он оказывают непосредственное влияние на повышение секреции оксида азота и оксида азота синтетаз [45, 130, 291], что вызывает дилатацию кровеносных сосудов [50, 254].

Эстроген подавляет продукцию коллагена и внеклеточного матрикса [308], препятствует обызвествлению артерий [44, 108], и уменьшает секрецию воспалительных цитокинов. Доказано, что эстрадиол значительно снижает

экспрессию медиаторов воспаления в гладкомышечных клетках сонных артерий, полученных экспериментально, от молодых животных [117, 134]. Эстрогены также могут оказывать косвенное влияние на окисление ЛПНП и повышение ЛПВП в плазме крови [77], что препятствует накоплению ЛПНП в интимае сосудов.

Изучается также влияние женских половых гормонов на пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. В исследованиях эстрогены снижали пролиферацию культивируемых ГМК аорты. Однако в большей степени влияние эстрогена на ГМК зависит от их фенотипа.

Тестостерон является основным мужским половым гормоном и играет решающую роль в мужском сексуальном развитии и общем здоровье мужчины. Рецепторы андрогенов, в том числе, тестостерона, также экспрессируются в кровеносных сосудах, через которые он оказывает прямое действие на функцию кровеносных сосудов [269].

Исследования последних лет подтверждают позитивное влияние тестостерона на стенку артерий. Так, у пациентов с раком предстательной железы, проходящих антиандрогенную терапию, фиксировали повышение артериальной жесткости [284]. Также дефицит тестостерона при наличии факторов сердечно-сосудистого риска относят к причинам раннего сосудистого старения [191].

Гендерные различия в отношении к своему собственному здоровью, обусловленные в том числе и социокультурными нормами, способствуют поведению, которое может привести к преждевременному старению артериальных сосудов. Это могут быть различия в частоте табакокурения, диета, физические упражнения, стресс и даже бытовые условия [247].

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о потенциальной защитной роли тестостерона, однако необходимы более масштабные исследования, чтобы максимально точно знать

влияние мужских половых гормонов на развитие повышенной жесткости артериальной стенки, особенно при наличии и отсутствии факторов риска ССЗ.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в изучении разницы гендерных исходов сердечно-сосудистых заболеваний за последние два десятилетия, понимание патогенетических различий и проявлений атеросклероза у мужчин и женщин остается неполным. В настоящей главе мы обобщили текущую информацию о половых различиях атеросклероза и атеросклероза, и то, что известно о потенциальных механизмах, подчеркивая необходимость дальнейших исследований, для выяснения влияния половых гормонов на здоровье сердечно-сосудистой системы.

1.2.2. Возрастные изменения артериальной стенки в условиях гипергликемии

Механизмов, ускоряющих процесс старения сосудов достаточно много, среди наиболее важных: развитие окислительного стресса [303], воспаления [236] и эндотелиальной дисфункции [99]. Перечисленные патологические процессы могут возникать при нарушении метаболизма глюкозы, например, при инсулиновой резистентности [170], гипергликемии [273] и сахарном диабете [40]. По этому вопросу проведено множество исследований. Повышенную экскрецию маркеров воспаления демонстрировали эндотелиальные клетки аорты человека, в условиях выраженной гипергликемии [61]. Нарушение углеводного обмена связано с сосудистыми изменениями даже у лиц, не страдающих сахарным диабетом [136]. Увеличение глюкозы крови и повышенная артериальная жесткость связаны друг с другом во всех популяциях независимо от поведенческих особенностей, с различием лишь по времени сосудистой реакции [64, 137, 190].

Гипергликемия ускоряет развитие атеросклероза и повышает тяжесть его течения. Гистологические исследования атеросклеротических бляшек у лиц, страдающих сахарным диабетом, демонстрируют более высокий процент нестабильных АСБ с тонкой фиброзной покрышкой, разрывами покрышки

бляшки, крупными атероматозными массами, большим количеством ксантомных клеток и выраженными тромботическими наложениями. Частыми находками в сосудах вне атеросклеротического поражения являются утолщение интимы и расслоение внутренней эластической мембраны [200, 283].

Уровень глюкозы оказывает влияние на гладкомышечные клетки стенки артерий. Как уже было указано выше ГМК кровеносных сосудов играют одну из ключевых ролей в развитии атеросклероза [203]. ГМК способный менять свой исходный сократительный фенотип на ряд других фенотипов, дифференцируясь в клетки с совершенно различными функциями. Так, повышение уровня глюкозы может приводить к переходу гладких миоцитов в синтетический фенотип. Такие клетки будут характеризоваться избыточной пролиферацией, миграцией во внутреннюю оболочку и синтезом внеклеточного матрикса. Фенотипическая изменчивость ГМК способствует развитию осложнений в атеросклеротической бляшке, что обуславливает развитие сердечно-сосудистых катастроф [68].

Уже в состоянии преддиабета усиливается продукция маркеров хронического воспаления и повышается синтез активных форм кислорода, что в известной степени, приводит к сосудистой дисфункции. В то же время, и выраженный оксидативный стресс и хроническое воспаление в организме, развивающиеся с возрастом, могут привести к инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина. Таким образом, своевременное лечение гипергликемии и ингибирование АФК имеет важное значение с точки зрения развития сахарного диабета и профилактики сердечно-сосудистых осложнений [220].

При сахарном диабете происходит выработка различных биомаркеров, в том числе, белка острой фазы, который служит маркером эндотелиальной дисфункции. Повреждение эндотелия приводит к нарушению проницаемости, адгезивности и целостности сосудистой стенки. Подобные изменения способствуют началу атерогенеза, при этом иммунные клетки, среди которых на первый план выступают моноциты/макрофаги и лимфоциты связываются со

стенкой сосуда [98]. В субэндотелиальное пространство проникают ЛПНП с развитием пенистых клеток [213]. В конечном итоге происходит миграция ГМК, изменение внеклеточного матрикса и даже некротическими изменениями [139]. При сахарном диабете восстановить стенку артерий невозможно, усугубляется это снижением эндотелиальных прогениторных клеток. В совокупности это приводит к ранней смертности [97].

Также в большом количестве идет продукция интерлейкина-6, который является провоспалительным цитокином, стимулируя иммунный ответ. Происходит нарушение регуляции фактора некроза опухоли, что усиливает цитотоксический эффект на клетки сосудов. Гипергликемия оказывает влияние на систему гемостаза, увеличивая риск тромботических осложнений – повышается спонтанная агрегация тромбоцитов, что ухудшает гемодинамику и может приводит к развитию микроангиопатий, в том числе, нефропатии нефросклерозу [152].

В условиях гипергликемии происходит усиленная деградация эластина за счет выраженной экспрессии металлопротеиназ [147] и рецепторов ангиотензина II в сосудистой стенке [183].

Избыток конечных продуктов гликирования при повышении глюкозы крови также является одним из важнейших механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений.

Возраст-ассоциированные изменения сосудов имеют тесную связь с гипергликемией. Профилактические мероприятия должны быть направлены не только на раннее выявление повышенного уровня глюкозы крови, но и на снижение возрастных изменений в организме, например, на выраженность окислительного стресса и хронического воспаления.

1.2.3. Возрастные изменения артериальной стенки в условиях ожирения

Ожирение – это патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. С каждым годом

распространенность избыточного веса среди молодых и взрослых людей увеличивается, что является важной проблемой, поскольку ожирение считается одной из важнейших факторов риска развития атеросклероза [29].

Ожирение приводит к повышению ригидности сосудистых стенок и атеросклеротическому поражению сосудов [195, 259, 260]. На риск развития сердечно-сосудистых заболеваний оказывает влияние и распределение жира в организме. С этой точки зрения, абдоминальное ожирение более опасно [27]. Кроме того, женщины в пременопаузе теряют «защиту» артерий, что приводит к их более раннему поражению. Ожирение также оказывает патологическое действие на эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, внеклеточный матрикс и воспалительной реакции в стенке сосудов. Ожирение снижает продукцию оксида азота эндотелиальными клетками и запускает оксидативный стресс. В сосудах повышается выработка АФК, которые инактивируют NO [232].

Имеются данные о роли иммунных клеток в развитии повышенной ригидности артерий в условиях ожирения [163]. Активация макрофагов и лимфоцитов также связана с повышенной продукцией активных форм кислорода и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, -6 и фактор некроза опухоли [146]. Инфильтрация иммунными клетками сосудистой стенки происходит уже на ранних стадиях развития эндотелиальной дисфункции и повышенной ригидности артерий. Миграция и инвазия макрофагов и лимфоцитов – это последовательный, многоступенчатый процесс, возникающий в результате взаимодействия моноцитов и молекул адгезии эндотелиальных клеток. ЭК экспрессируют моноцитарный хемотаксический протеин-1, который обуславливает миграцию иммунных клеток в сосуды [49, 119]. В интима сосудов макрофаги стимулируют воспалительную реакцию, снижают биодоступность NO и способствуют накоплению активных форм кислорода в стенке [125].

Исследования последних лет демонстрируют, что внутриклеточные изменения сосудистых миоцитов в условиях ожирения также способствуют

повышению артериальной жесткости [243, 244]. Однако механизмы, регулирующие изменения цитоскелета самих ГМК при ожирении изучены не в полной мере и требуют дальнейших исследований [156].

Ожирение оказывает влияние на изменение состава внеклеточного матрикса сосудистой стенки [125]. Наиболее важным механизмом этого является усиленная экспрессия трансформирующего фактора роста бета и фактора роста соединительной ткани [280]. В артериях происходит накопление коллагена, которые имеет измененную структуру и поперечную ориентацию. Этот процесс опосредуется повышенной активацией лизилоксидазы и неферментативным гликированием коллагена конечными продуктами гликирования [311]. Повышение лизилоксидазы при ожирении также нарушает нормальную структуру эластина, что приводит к повышению жесткости артерий. Указанные процессы протекают со старением, но усиливаются при ожирении [51, 306].

Деградация эластина также является важной причиной развития артериальной жесткости при ожирении [149]. В распаде эластина участвует несколько металлопротеиназ, среди которых выделяют ММП-2, ММП-9 и ММП-12 [79, 225]. В условиях избыточной массы тела их продукция повышается. Металлопротеиназы секретируются эндотелиальными клетками, гладкими миоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Кроме деградации эластина ММП также индуцируют провоспалительные реакции [204].

Таким образом, изменения сосудов, которые происходят с возрастом (нарушение соотношения коллаген/эластин, повышение АФК, воспалительная инфильтрация и др.), ускоряются при ожирении и способствуют более раннему развитию сердечно-сосудистых катастроф.

Патогенез ожирения и атеросклероза имеет несколько общих факторов. Ранее оба заболевания рассматривались как нарушение обмена липидов с накоплением триглицеридов в жировой ткани и эфиров холестерина в атеросклеротических бляшках. В настоящее время как ожирение, так и атеросклероз считаются хроническими воспалительными состояниями, при

которых значительная роль отводится активации как неспецифических, так и адаптивных иммунных процессов [89, 192].

В обоих случаях липиды, окисленные ЛПНП и свободные жирные кислоты, активируют воспалительный процесс, что дает начало заболеванию. Воспалительный процесс, запускающийся избыточной массой тела, сопровождает все этапы развития атеросклероза: от ранней эндотелиальной дисфункции до атеросклеротических бляшек, вызывающих сердечно-сосудистые осложнения. Жировая ткань выделяет адипоцитокينات, которые вызывают резистентность к инсулину, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и системное воспаление, тем самым ускоряя атеросклеротическое поражение сосудов. При висцеральном ожирении продукция воспалительных адипоцитокитов (таких как: TNF- α , IL-6, MCP-1, лептин и резистин) резко возрастает. Кроме того, повышенный уровень С-реактивного белка связан с повышенным риском развития инфаркта миокарда, заболеваний периферических сосудов и сахарного диабета [162, 178, 238]. Интересно, что клиническое исследование, проведенное на тучных женщинах, подтвердило, что снижение массы тела, достигнутое за счет изменения образа жизни, снижает уровень воспалительных биомаркеров и инсулинорезистентности. В результате высвобождается адипонектин, противовоспалительный и инсулинсенсбилизирующий адипоцитокин [118]. Важно понять взаимосвязь между воспалительным процессом и атеросклерозом, развитие которого ускоряется избыточной массой тела.

1.2.4. Возрастные изменения артериальной стенки в условиях нарушенной функцией почек

У лиц, страдающих хронической болезнью почек, развитие сердечно-сосудистых катастроф встречается чаще и тяжелее в сравнении с общей популяцией [277]. Выделяют определенные факторы, связанные со сниженной функцией почек, которые приводят к повреждению ССС [71]. К ним относят протеинурию, нарушение минерального обмена, развитие воспалительной

реакции и окислительного стресса, а также накопление уремических токсинов. Имеются доказательства того, что эти факторы связаны с увеличением ригидности артериальной стенки, отложением солей кальция в средней оболочке сосудов и нарушением структуры и функции эндотелия [25]. При ХБП происходит повреждение межклеточных контактов эндотелия и ослабление барьерной функции. Нарушение функции эндотелиальных клеток приводит к изменению деятельности ГМК сосудов, что приводит в дальнейшем к атеросклеротическому поражению [138]. Кроме того, при ХБП дисфункцию гладких миоцитов может наступать без повреждения эндотелия [95].

При ХБП происходит активация ядерного фактора каппа В (NF- κ B), которому отводится ключевая роль в развитии эндотелиальной дисфункции [115, 276]. Кроме того, уремия приводит к экспрессии и индукции молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелия. Активация эндотелиальных клеток приводит к дисрегуляции металлопротеиназ, которые изменяют состав внеклеточного матрикса стенки артерий [282]. При этом изменяется актиновый цитоскелет эндотелиоцитов, что приводит к изменению их структуры, снижается биодоступность оксида азота. Это приводит к повышенной сократимости эндотелиальных клеток, диссоциации их между собой и отслойке от базальной мембраны. При ХБП также снижается выработка эндотелиальных прогениторных клеток, что ограничивает восстановление эндотелиального монослоя, опосредованного уремией [140].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что нарушение минерального обмена, прогрессирующее в результате почечной недостаточности, может спровоцировать или ускорить развитие сердечно-сосудистых заболеваний [94, 211]. Поражение сосудов идет как во внутренней, так и в средней оболочках. Уже на ранних стадиях ХБП уровень трансмембранного белка Клото снижается [102], а уровень фактора роста фибробластов повышается [131]. В условиях нарушения регуляции фосфатов, перечисленные изменения способствуют развитию вторичного

гиперпаратиреоза. Прогрессирование ХБП приводит к кальцификации сосудов и развитию в дальнейшем ССЗ [199].

ХБП способствует накоплению в крови и тканях азотистых метаболитов [179]. В результате сердечно-сосудистая система подвергается токсическому воздействию ряда веществ, вызывающих повреждение, в том числе, артерий [88]. Так, например, повышение уровня мочевины имеет связь с ремоделированием сосудистой стенки.

Мочевина является одним из конечных продуктов белкового обмена, содержащей азот. Известно, что продукция мочевины осуществляется в печени, затем она гематогенным путем переносится в почки, проходит фильтрацию в почечном тельце и выделяется [48]. По уровню мочевины можно судить о степени концентрационной функции почек. Таким образом, если уровень мочевины превышает установленные значения, то можно говорить о повышенной реабсорбции канальцев, что встречается с возрастом [270]. Мочевина оказывает негативное влияние на стабильность эндотелиальных клеток [124]. Также ухудшает регенерацию поврежденного эндотелия за счет нарушения мобилизации и дифференцировки эндотелиальных прогениторных клеток [255]. Повышенный уровень мочевины приводит к увеличению проницаемости эндотелия, нарушает продукцию NO и способствует увеличению активных форм кислорода, что индуцирует дальнейшее ремоделирование сосудистой стенки [228].

В условиях отсутствия болезней почек, повышение уровня мочевины может быть обусловлено диетой с высоким содержанием белков, обменными нарушениями, кровотечениями желудочно-кишечного тракта и гиповолемией [110].

1.2.5. Роль воспаления в возрастных изменениях артериальной стенки

Воспаление — это сформировавшаяся в процессе эволюции сложная комплексная реакция живых тканей на повреждение, состоящая из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани,

направленная на устранение (изоляция) повреждающего агента и восстановление ткани [239].

Воспалительная реакция прекращается, когда повреждающий фактор устраняется. С возрастом, в условиях отсутствия какой-либо инфекции или очевидного повреждения, наблюдается хроническое вялотекущее воспаление. При этом в крови повышается концентрация провоспалительных белков, среди которых можно выделить, CRP, IL-6, TNF- α и другие [227]. Происходит это по ряду причин, среди которых можно выделить следующие: с возрастом повышается количество секреторных клеток с нарушенной функцией, которые вырабатывают провоспалительные цитокины; у пожилых людей происходит повышенная продукция активных форм кислорода, которые запускают воспалительную реакцию; как уже было указано выше, с возрастом снижается уровень половых гормонов; возможны обострения хронических заболеваний, обусловленных возрастом, например, заболевания соединительной ткани, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.; наконец, тучность и увеличение числа жировых клеток, которые секретируют ряд цитокинов [210].

С возрастом изменяется врожденный и приобретенный иммунитет. Такое состояние в научной литературе называется «inflammaging», что является производным от «inflammation» (воспаление) и «age» (возраст) [293].

Со времен Р. Вирхова патологоанатомы считали признаком атеромы наличие ксантомных клеток. При появлении возможностей идентификации этих клеток с разработкой принципа моноклональных антител, было установлено, что пенистые клетки происходят от мононуклеарных фагоцитов, но могут быть и измененными фенотипически гладкомышечными и эндотелиальными клетками [10]. Однако большинство авторов не рассматривали макрофаги как активных участников атерогенеза [240]. Роль мононуклеарных фагоцитов как эффектора атеросклеротического поражения начала активно обсуждаться после изучения макрофагальных медиаторов, т.е. провоспалительных цитокинов [188].

Таким образом, концепция динамического взаимодействия между моноцитами и сосудистыми клетками в процессе развития атеросклероза стала общепринятой. В условиях повышенной цитокиновой активности Т-лимфоциты вырабатывают интерферон гамма, лимфотоксин и TNF- α . Медиаторы воздействуют на моноциты/макрофаги, которые вырабатывают цитокины врожденного иммунитета, такие как IL-1 и IL-6, а также тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста альфа. Эти цитокины опосредуют изменения эндотелиальных и гладкомышечных клеток [298]. Эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии сосудистых клеток-1, что приводит к миграции воспалительных клеток, характерных для ранних атеросклеротических изменений – моноцитов и Т-лимфоцитов [63, 105, 153]. В интиму сосудов клетки проникают благодаря хемоаттрактантам, таким как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и хемокинам. В интиме моноциты созревают в макрофаги и экспрессируют на своей поверхности рецепторы для связывания липопротеинов, трансформирующиеся в пенные клетки [47]. Макрофаги и ГМК внутри атеросклеротических поражений экспрессируют прокоагулянтный тканевой фактор, это свидетельствует о том, что воспалительные клетки участвуют во всех фазах атерогенеза, от начала поражения до прогрессирования заболевания [28].

Возрастные изменения приводят к тому, что сосудистые клетки сами начинают продуцировать провоспалительные цитокины, белковые медиаторы воспаления и иммунитета. Доказано, что эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки не только воспринимают цитокины, но и могут секретировать их сами [129, 169].

Исследования последних лет демонстрируют гетерогенность моноцитов и макрофагов в атеросклеротических бляшках [31]. Дихотомия фенотипов макрофагов основана на определенных маркерах и механизм их участия в атерогенезе до конца не изучен и на сегодняшний день был отмечен только в экспериментальных моделях на мышах [186].

Макрофаги составляют подавляющее большинство воспалительных клеток, обнаруженных в атеросклеротических поражениях. Однако другие эффекторные клетки врожденного иммунитета тоже могут вносить вклад в патогенез атеросклероза. Тучные клетки, которые в норме расположены в наружной оболочке артерий, отмечены при атерогенезе. Недавние исследования показали, что генетически обусловленный недостаток тучных клеток ускоряет экспериментальный атеросклероз у животных [106]. Активация эозинофилов и экспрессия ими рецептора к IgE также могут усугублять течение атеросклероза [157].

Как было отмечено выше, макрофаги составляют подавляющее большинство воспалительных клеток в атеросклеротических поражениях. Клетки приобретенного иммунитета, а именно Т-лимфоциты и В-лимфоциты, также присутствуют в атеросклеротических областях [158].

Т-лимфоцитам отводится роль регуляции воспаления в атерогенезе. Они направляют врожденный иммунный ответ при атеросклерозе, опосредованный макрофагами. Т-лимфоциты продуцируют интерферон бета – индуктора основных антигенов комплекса гистосовместимости II класса в ГМК и макрофагах. Атеросклеротические изменения составляют несколько видов Т-клеток, Т-эффекторные клетки – ускоряют атерогенез, Т-регуляторные клетки – в некоторых случаях, атерогенез ограничивают. Таким образом, изменение баланса между видами Т-лимфоцитов может оказывать влияние на формирование и характер атеросклеротических поражений [159, 180].

В-лимфоциты также определяются в атеросклеротических бляшках. Однако гуморальный иммунитет, по-видимому, ослабляет атерогенез. Спленэктомия и как результат – последующее снижение уровня В-лимфоцитов, способствует усилению роста атероматозных масс. С другой стороны, существует мнение, что В1-лимфоциты, которые продуцируют «естественные или нормальные» антитела именно препятствуют развитию атеросклероза, в то время как В2-лимфоциты – усугубляют атерогенез [75, 307]. Несмотря на

имеющиеся данные, проводимых исследований, на сегодняшний день нет четкого понимания общего влияния В-клеток в развитии атеросклеротических изменений сосудов.

Таким образом, воспаление участвует в атерогенезе [30, 167]. Оно также связано с действием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Воспалительная реакция присутствует при изменениях сосудистой стенки, ассоциированных с возрастом, гендерными различиями, ожирением, гипергликемией и др. Более глубокое понимание провоспалительных механизмов, ответственных за ремоделирование сосудистой стенки позволит воздействовать на них, приводя к улучшению здоровья людей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», в рамках прохождения аспирантуры по направлению 14.03.02. Патологическая анатомия при кафедре «Морфология». Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90070.

Работа основана на комплексном морфологическом изучении сонных артерий умерших и доставленных в ГБУЗ ПО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы».

Исследование включало в себя несколько этапов. На первом этапе проводился забор аутопсийного материала. Объем первоначальной выборки составил 987 случаев. Сонные артерии изымались от трупов умерших в результате несчастного случая. Весь отобранный материал просматривали на предмет критериев включения и исключения, таким образом было отобрано 99 случаев (69 мужского пола и 30 женского). Следующим этапом было проведение всех необходимых методов исследования. На конечном этапе проводилась статистическая обработка результатов. Забор аутопсийного материала и направление крови из трупа на биохимическое исследование производился не позднее 24-х часов после наступления смерти.

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, сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом (внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни)
- кардиомиопатии

- Исключались нозологии, имеющие такие осложнения как: хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность
- сахарный диабет
- любые инфекционные заболевания
- любые болезни крови
- любые онкологические заболевания
- беременность.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование было включено 99 умерших. В связи с тем, что возраст старше 40 лет для мужчин и старше 50 лет для женщин рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [14], было принято решение о выделении двух групп исследования. В младшую возрастную группу вошли умершие до 40 лет мужчины и до 50 лет женщины, включительно.

Распределение по полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение групп исследования по полу и возрасту

Пол	Группа		Всего
	Младшая (36,67±8,03 лет)	Старшая (71,04±13,45 лет)	
Мужчины	67,3 % (n=33)	72% (n=36)	69,7% (n=69)
Женщины	32,7% (n=16)	28% (n=14)	30,3% (n=30)
Всего	100% (n=49)	100% (n=50)	100% (n=99)

В ходе работы были проведены антропометрические и лабораторные исследования.

- При помощи электронного штангенциркуля (точность измерения 0,01 мм) проводилось измерение толщины подкожно-жирового слоя на животе. Ожирение диагностировалось при толщине ПЖК > 2см.
- Определяли уровень глюкозы крови. Гипергликемия констатировалась на уровне $\geq 6,1$ ммоль/л.

- Проводили измерение уровня мочевины крови. Пределами нормы считалось 2,4 – 8,3 ммоль/л.
- Определяли уровень креатинина в сыворотке крови. Нормальным уровнем креатинина считали – для мужчин - 80-115 мкмоль/л, для женщин – 53-97 мкмоль/л.
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) высчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Хроническая болезнь почек диагностировалась при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Содержание липидов – как один из известнейших факторов риска ССЗ нами не рассматривался в виду широкой вариабельности показателей в постмертном биохимическом анализе крови, даже с учетом забора материала не позднее 24-х часов с момента наступления смерти [38].

Морфологический блок исследования составлял измерение макроскопических и микроскопических показателей.

В ходе судебно-медицинского исследования трупа производился забор визуально неизмененных участков общих сонных артерий. При помощи электронного штангенциркуля проводилось измерение наружного (D_n , мм) и внутреннего ($D_{вн}$, мм) диаметров сосудов.

Отрезки каротидных артерий фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживались 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 на выявление коллагеновых и эластических волокон – Вейгер-Ван-Гизоном [18, 32].

С готовых гистологических препаратов при помощи микроскопа CarlZeiss Primo Star (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germany) и цифровой фотонасадки «MicroCam 2000» делали фотографии, на которых с помощью программ AxioVision (CarlZeiss) и ImageJ (NIH USA) проводили морфометрическое исследование [2].

На фотографиях микропрепаратов измеряли следующие параметры:

- толщину внутренней оболочки сонных артерий (мкм),
- толщину средней оболочки сонных артерий (мкм)
- толщину комплекса интимы-медии. Полученный в мкм результат, переводили в мм для сопоставления с данным параметром клинической практики, выявляемого с помощью методов ультразвукового исследования. ТКИМ>0,9мм считалось утолщением.

На основании полученных данных проводили следующие вычисления:

- Площадь поперечного сечения артериальной стенки по формуле:

$$S_{\text{сеч}} (\text{мм}^2) = \pi * (D_{\text{н}}^2 - D_{\text{вн}}^2) / 4.$$

- Площадь по внутреннему ($S_{\text{Двн}}$, мм²) и наружному ($S_{\text{Дн}}$, мм²) диаметрам находили по формуле:

$$S_x = \pi * D_x^2 / 4.$$

- Определяли удельный объем гладкомышечных клеток средней оболочки артерий (%).
- Проводили подсчет коэффициента извилистости окончательных эластических мембран (ОЭМ):

$$K_{\text{ОЭМ}} = L_{\text{ОЭМ}} / L,$$

где $L_{\text{ОЭМ}}$ – длина окончательной эластической мембраны, L – длина линии, соединяющей начало и конец ОЭМ.

- Для оценки пропускной способности артерий рассчитывали коэффициенты Вогенворта (W) и Керногана (K), используя следующие формулы:

$$W = S_{\text{сеч}} / S_{\text{Двн}};$$

$$K = h / r$$

где h - толщина стенки (мкм), r (мкм) - радиус сосуда.

Для иммунофлюоресцентного исследования парафиновые срезы помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием (Polysine), проводили

их депарафинизацию. Высокотемпературную демаскировку антигенов проводили в водяной бане при 98 °С.

Для блокировки фонового окрашивания использовали нормальную сыворотку осла 4% в течение одного часа. Для снижения уровня автофлюоресценции ткани обрабатывали 0,1% боргидрида натрия в течение одного часа.

Рабочее разведение антител, время и условия инкубации подбирали в соответствии с рекомендуемыми протоколами фирмы производителя (таблица 2). Ядра контрастировали с помощью DAPI (Thermo Fisher Scientific, USA) в течение 15 минут.

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 помещались под покровное стекло и заключали в монтирующую нефлюоресцирующую среду по стандартным гистологическим методикам.

Таблица 2 – Первичные антитела с указанием разведения

Антитело	Клон/№ по каталогу	Разведение	Время и условия инкубации	Изготовитель
Anti-CD3	Кролик моноклональный (Sp162)/ ab135372	1:200	24 часа, влажная камер, температура +4..+8°C	Abcam, Великобритания
Anti-CD20	Кролик моноклональный (SP32)/ ab64088	1:200	24 часа, влажная камер, температура +4..+8°C	Abcam, Великобритания
Anti-CD68	Кролик моноклональный (EPR20545)/ ab213363	1:200	24 часа, влажная камер, температура +4..+8°C	Abcam, Великобритания

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). Флюоресценцию красителей DAPI, AlexaFluor®488 возбуждали светом с длиной волны 405, 499 нм. Все изображения были сняты при одинаковых системных настройках напряжения и компенсации напряжения. Обсчет интенсивности флуоресценции проводили в программе ImageJ (USA).

Для оценки реакции иммуногистохимического исследования стенки сонных артерий определяли:

- Относительную площадь иммунопозитивного материала (отношение площади изучаемых объектов к площади тестовой системы).
- Интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3 (0 – иммунонегативная реакция; 1 – слабовыраженное окрашивание; 2 – умеренно выраженное окрашивание; 3 – максимально выраженное окрашивание).

Описание результатов количественных характеристик и статистическую обработку данных проводили в соответствии общепринятыми рекомендациями [12, 16].

Все статистические расчеты проводили с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.25. (США).

Проверка гипотезы о нормальном распределении количественных показателей проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения изучаемых признаков использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), в случае отклонения одномодального распределения от нормального рассчитывали медиану (Me). Для оценки вариабельности показателей высчитывали интерквартильный интервал ($Q1-Q3$), где $Q1$ – нижний квартиль распределения, $Q3$ – верхний квартиль распределения. По каждому показателю высчитывали коэффициент вариации (Cv).

Наличие достоверных различий между выборками проверяли путем попарного сравнения переменных – при нормальном распределении использовали парный критерий Стьюдента. В случае ненормального распределения переменных, для оценки справедливости гипотезы о наличии различий между выборками использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применяли точный критерий Фишера [23].

Наличие связей между различными показателями оценивалось при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Уровень статистической достоверности – $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика возрастных групп

В исследование были включены 99 тел умерших (69 мужского пола и 30 женского) из текущего секционного материала ГБУЗ ПО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», не имевших в посмертном диагнозе заболеваний связанных с атеросклерозом, и других хронических заболеваний. Критерии включения и исключения описаны в разделе «Материалы и методы».

В виду того, что возраст – один из важнейших факторов, который является риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, влияет на их течение и прогноз, предполагается, что состояние стенки сонных артерий, сущность и характер их изменений, а также наличие связей их характеристик с факторами сердечно-сосудистого риска отличаются в более молодом и старшем возрасте. Исходя из этих предположений, для сравнительного анализа нами было выделено две возрастных группы. Мужчины, умершие до 40 лет и женщины до 50 лет включительно были включены в группу младшего возраста. Основная характеристика исследуемых факторов для указанных групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика возрастных групп

Параметр	Общая (n=99)	Младшая (n=49)	Старшая (n=50)	p
Возраст, лет, M±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, M±SD	6,17±1,53	5,67±1,05	6,65±1,76	0,001*
Толщина ПЖК живота>2см, %, (n)	57,57 (57)	51 (25)	64 (32)	0,225

Продолжение таблицы 3

Параметр	Общая (n=99)	Младшая (n=49)	Старшая (n=50)	p
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, M±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, M±SD	82,2±15,48	78,5±13,35	85,81±16,66	0,018*
СКФ, мл/мин/1,73м ² , M±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.				

Средний возраст младшей группы составил 36,67±8,03 лет, старшей группы 71,04±13,45 лет (p<0,001).

Ожидаемо, что в старшей возрастной группе факторы сердечно-сосудистого риска встречались чаще, а показатели их были выше. Так, наше исследование показало, что чаще повышенный уровень глюкозы встречался в группе старшего возраста (в 34% случаев, n=17), в то время как в младшей возрастной группе гипергликемия наблюдалась в 12,24% случаев, n=6 (p=0,016). Наибольший показатель уровня глюкозы также отмечался в группе старшего возраста, он составил 6,65±1,76 ммоль/л, в группе младшего возраста данный показатель был меньше на 14,73%, он составил 5,67±1,05 ммоль/л (p=0,001).

Показатели почечной функции также имели достоверные различия между группами.

Повышенный уровень мочевины в старшей возрастной группе встречался значительно чаще - уровень мочевины более 8,3 ммоль/л был выявлен в 32% случаев, $n=16$. В младшей возрастной группе повышенный уровень мочевины был выявлен лишь в 2% случаев, $n=1$ ($p<0,001$). Наибольшее значение в уровне мочевины также отмечалось в старшей возрастной группе, оно составило $7,39\pm 2,55$ ммоль/л, в младшей группе данное значение было меньше на 28,82%, оно составило $5,26\pm 1,68$ ммоль/л ($p<0,001$).

Максимальное значение уровня креатинина отмечено в группе старшего возраста, в среднем - $85,81\pm 16,66$ мкмоль/л, в группе младшего возраста данное значение было ниже на 8,51% ($78,5\pm 13,35$ мкмоль/л – среднее, $p=0,018$). Несмотря на это уровень креатинина в выборках не превышал норму.

Наибольший уровень СКФ был установлен в младшей возрастной группе (среднее - $96,71\pm 18,25$ мл/мин/1,73м²), что было выше на 19,18%, по сравнению со старшей возрастной группой (среднее - $78,16\pm 18,34$ мл/мин/1,73м², $p<0,001$). В выборках не было случаев с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м².

По частоте ожирения, о котором в нашей работе свидетельствовала толщина подкожно-жировой клетчатки живота, а также в средних показателях её толщины статистически значимых различий между группами не установлено. В исследовании также не установлено статистически значимых различий по полу между группами.

3.2. Гистологическая характеристика артериальной стенки разных возрастных групп

Нормальное гистологическое строение стенки сонной артерии представлено на рисунке 1.

В гистологическом исследовании каротидных артерий в группе молодого возраста большинство эндотелиоцитов представляли собой однорядный слой плоских клеток полигональной формы, имеющих одно ядро с различной вокруг него цитоплазмой. В местах визуального утолщения внутренней оболочки встречались единичные более крупные эндотелиальные клетки с

гиперхроматозом ядер. В группе старшего возраста число таких клеток несколько увеличивалось. Обнаруживались единичные участки из нескольких крупных эндотелиоцитов с плохо различимыми границами. В некоторых участках отмечалось расслоение и истончение базальной мембраны.

Весьма постоянным признаком старшей возрастной группы было утолщение интимы, отмечаемое визуально на светооптическом уровне (рисунок 2). Встречались участки с повышением содержания внеклеточного матрикса (рисунок 3) и/или повышенной клеточной инфильтрацией в интима (рисунок 4). Утолщение внутренней оболочки сосудов в группе старшего возраста могло происходить также по причине выраженного отека (рисунок 5) или склеротических изменений (рисунок 6).

В отдельных случаях отмечалось плоское атеросклеротическое поражение в стадии липоидоза, липосклероза (рисунок 7).

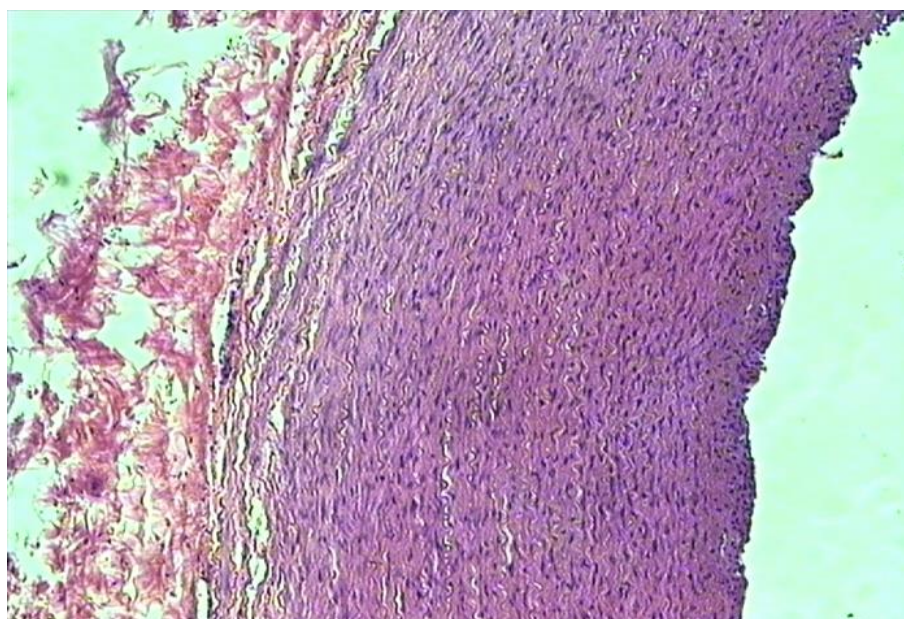


Рисунок 1. Гистологическое строение общей сонной артерии, младшая возрастная группа. На фото представлены три оболочки сосуда без изменений в них. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 100.

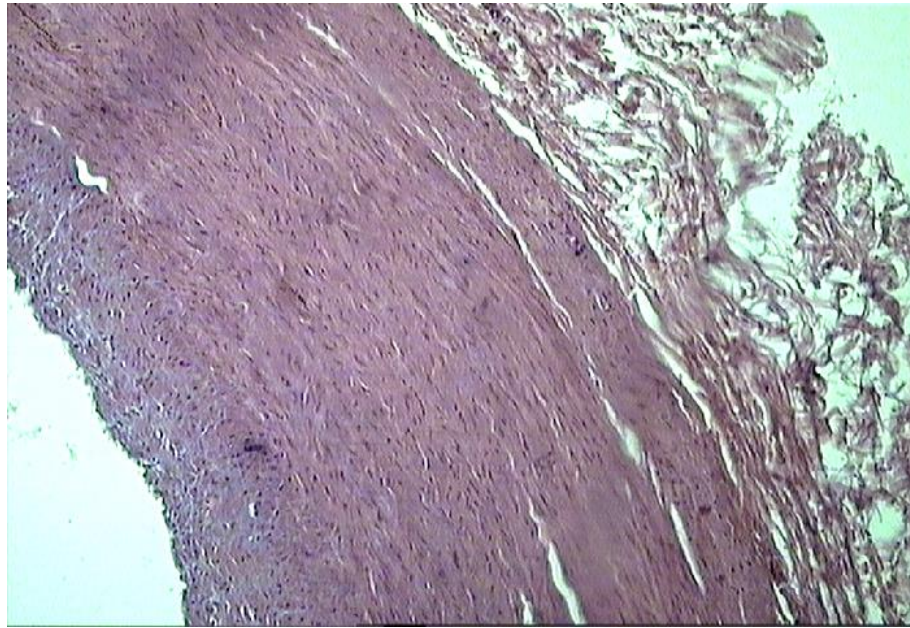


Рисунок 2. Гистологическое строение общей сонной артерии, младшая возрастная группа. На фотографии представлены три оболочки сосуда, обращает на себя внимание небольшое утолщение внутреннего слоя. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 100.

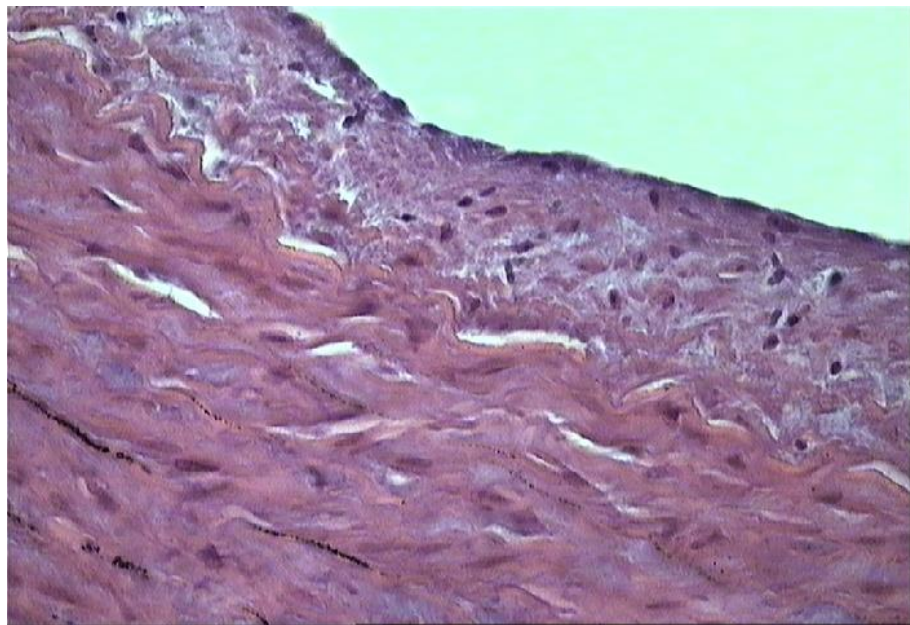


Рисунок 3. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Визуальное утолщение внутренней оболочки, представленное преимущественно увеличением содержания внеклеточного матрикса. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

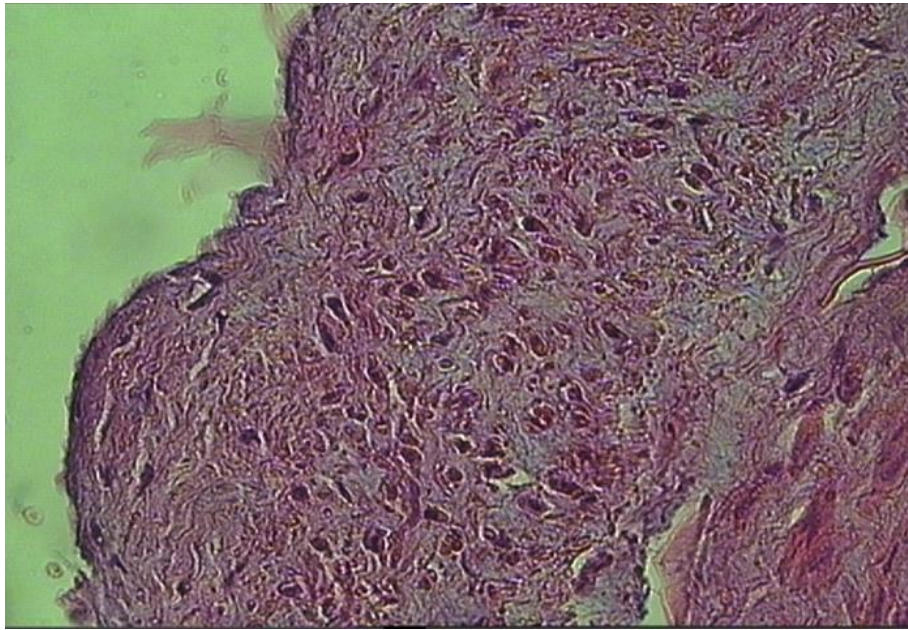


Рисунок 4. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Утолщение внутренней оболочки сосуда с повышенным содержанием клеточных элементов в ней. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

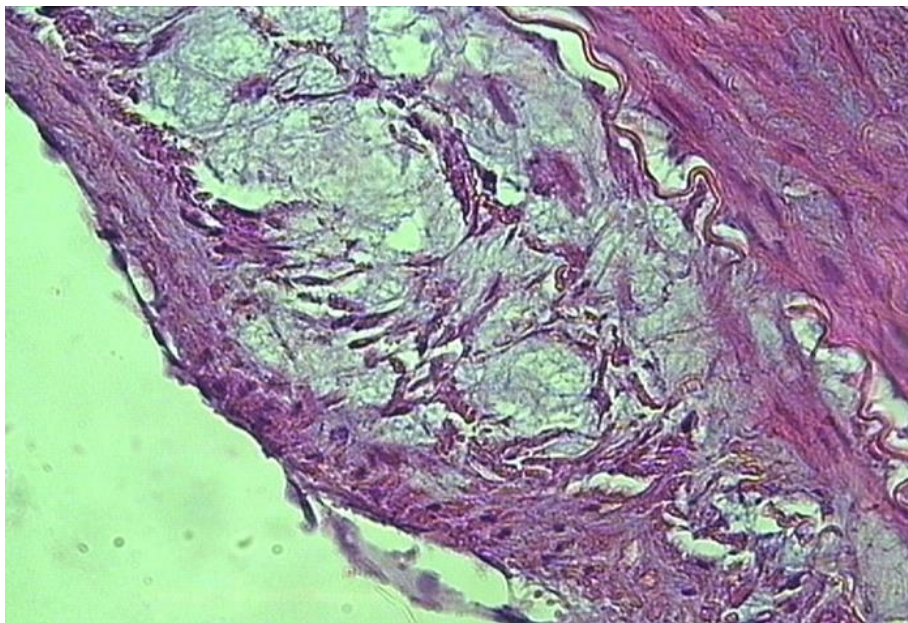


Рисунок 5. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Отек внутренней оболочки сосуда. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

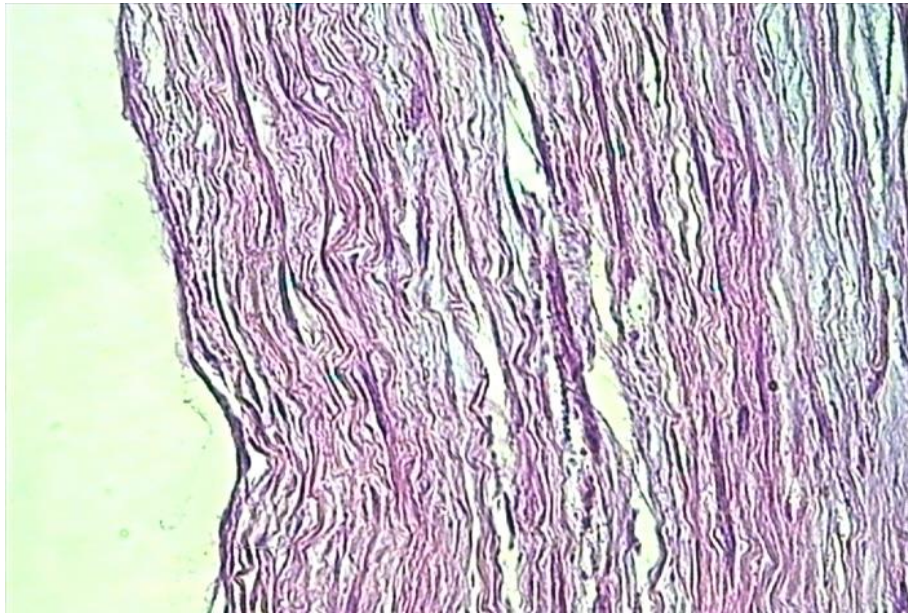


Рисунок 6. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Склеротические изменения внутренней оболочки сосуда. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

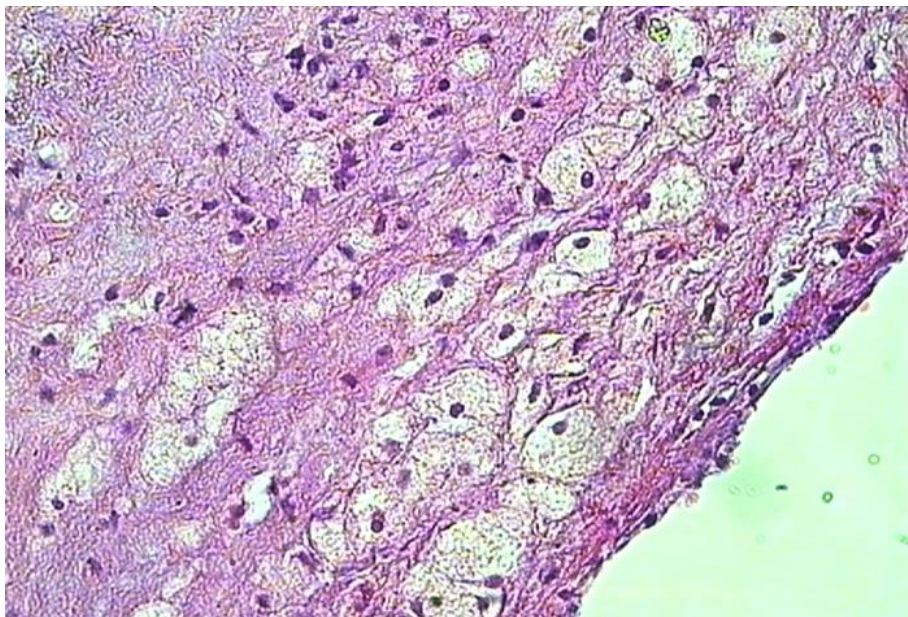


Рисунок 7. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Наличие небольшого количества ксантомных клеток во внутренней оболочке сосуда. Липоидоз. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

Микроскопическая картина средней оболочки сонных артерий характеризовалась её визуальным утолщением и уплотнением в группе старшего

возраста. Отмечался рост структурных элементов меди. Встречались участки с изменением формы и количества гладких миоцитов, имелись очаги нарушения их ориентации (рисунки 8, 9). При окраске методом Вейгерт-ван-Гизона выявлялось уменьшение интенсивности окрашивания эластических волокон средней оболочки, отмечалась их фрагментация (рисунки 10, 11, 12). Кроме того, встречались очаги лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации меди.

В наружной оболочке сонных артерий нами не были выявлены существенные морфологические изменения стенок, которые можно бы было связать непосредственно с увеличением возраста исследуемых.

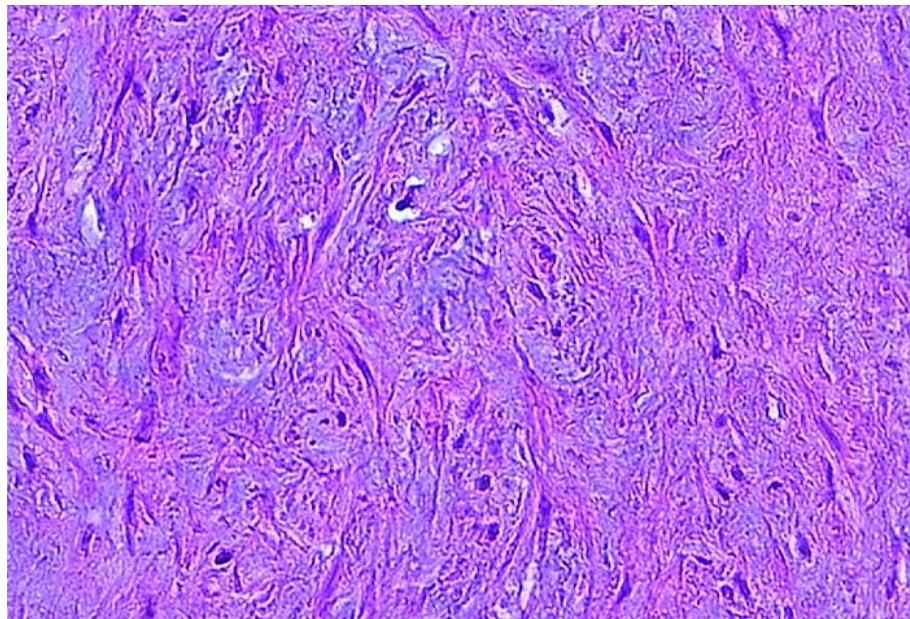


Рисунок 8. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Гладкие миоциты в утолщенной меди разных размеров и формы, неправильно ориентированы. Участки медионекрозов. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

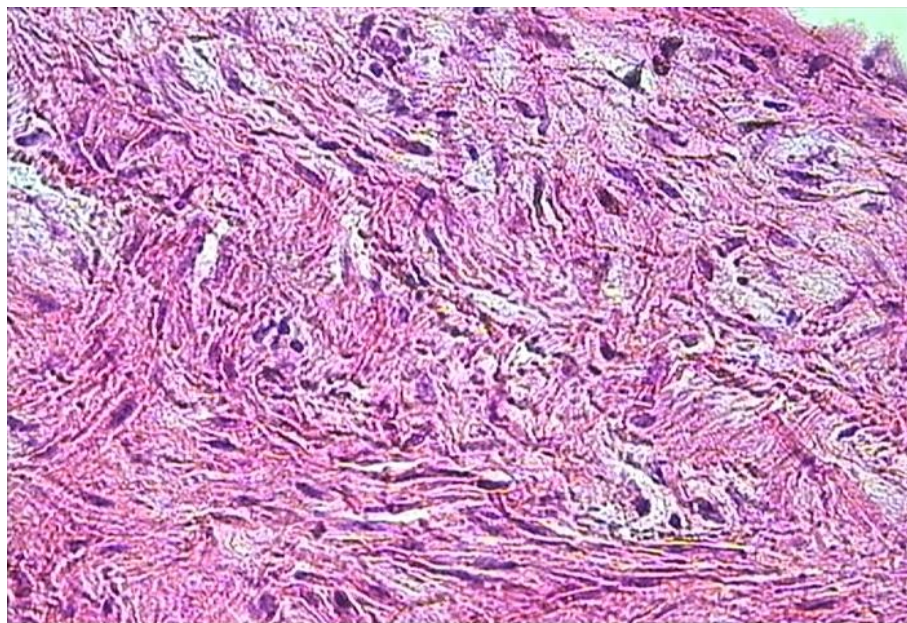


Рисунок 9. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Проплиферация преимущественно гладкомышечных клеток в интимае. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 400.

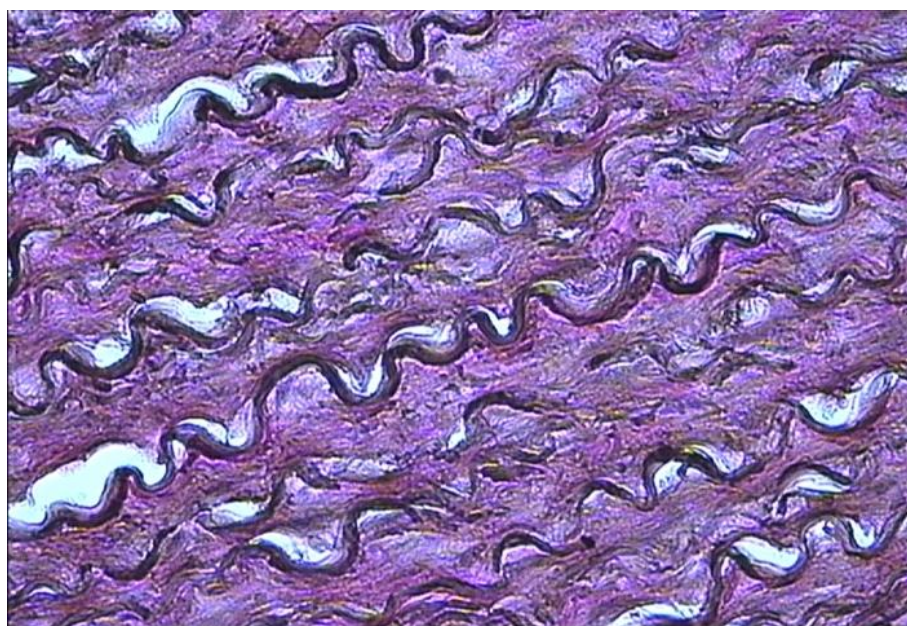


Рисунок 10. Гистологическое строение общей сонной артерии, младшая возрастная группа. Эластические волокна (черный цвет) хорошо прокрашены, имеют нормальную извилистость. Окрашивание Вейгерт-Ван-Гизон. Ув. X 400.

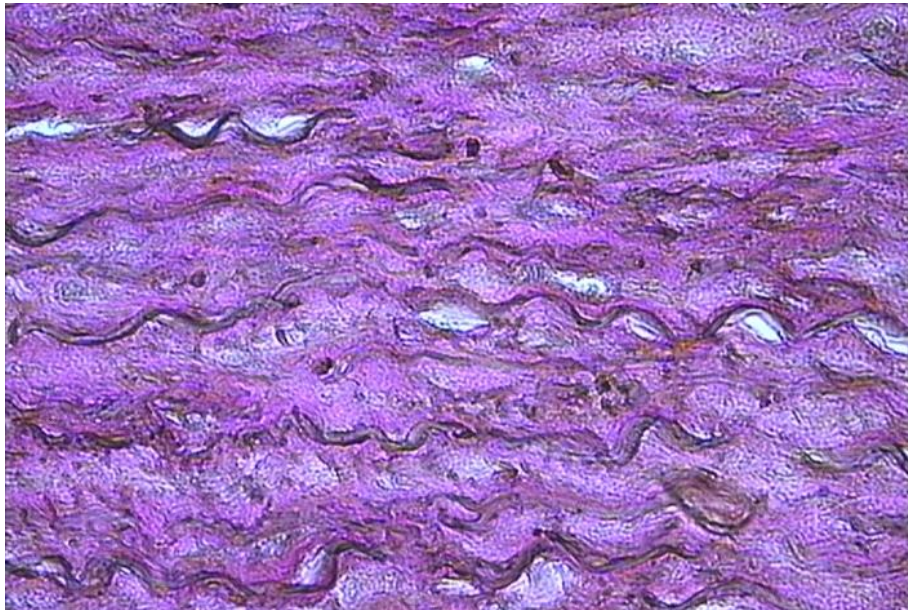


Рисунок 11. Гистологическое строение общей сонной артерии, младшая возрастная группа. Эластические волокна (черный цвет) плохо прокрашиваются, разной толщины, низкая степень извилистости. Очаги деградации волокон. Окрашивание Вейгер-Ван-Гизон. Ув. X 400.

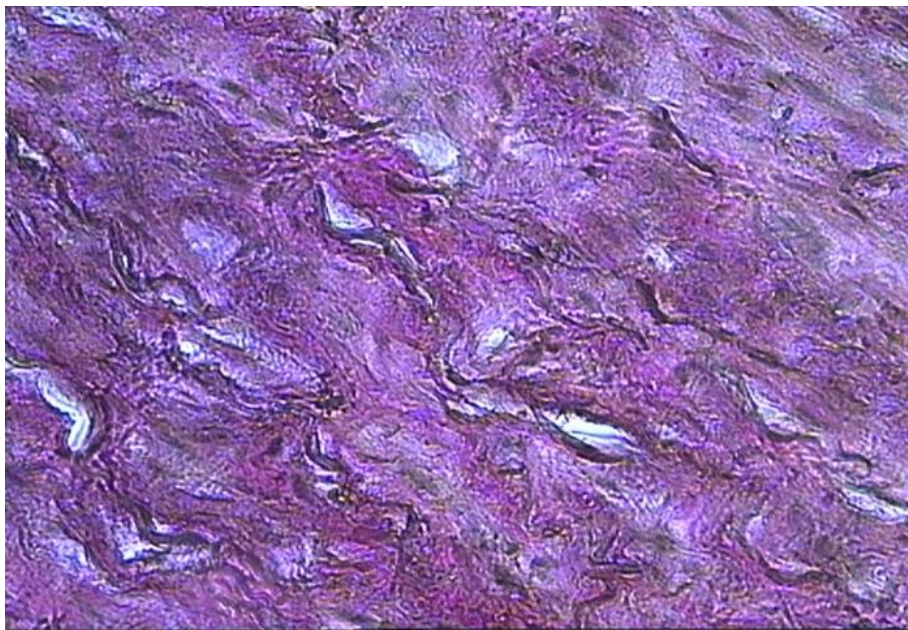


Рисунок 12. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Деградация эластических волокон (черный цвет), повышение содержания коллагена в меди (темно-розовый цвет). Очаги деградации волокон. Окрашивание Вейгер-Ван-Гизон. Ув. X 400.

3.3. Морфометрическая характеристика артериальной стенки в разных возрастных группах

Исследование показало, что показатель наружного диаметра сонных артерий в старшей возрастной группе был максимален и составил 7,5 (7,2-8,22) мм, в группе младшего возраста он статистически значимо снижался на 12% и составил 6,6 (6,09-7,74) мм ($p<0,001$) (таблица 4, рисунок 13). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=16,16\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=9,1\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 14,05%.

Показатель внутреннего диаметра сонных артерий в старшей возрастной группе был наибольшим и составил 5,5 (5,4-6,45) мм, в младшей возрастной группе он достоверно уменьшался на 3,63% и составил 5,3 (4,5-6,3) мм ($p=0,003$) (таблица 4, рисунок 13). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=20,33\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=11,54\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 16,52%.

Таблица 4 – Основные характеристики артериальной стенки

Параметр	Общая (n=99)	Младшая (n=49)	Старшая (n=50)	P
D _н , 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 _{Дн} , 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 _{Дв} , 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*

Продолжение таблицы 4

Параметр	Общая (n=99)	Младшая (n=49)	Старшая (n=50)	P
Толщина медии, 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.				

Радиус сонных артерий, соответственно, в старшей возрастной группе был наибольшим и составил 2,7 (2,7-3,22) мм, в младшей возрастной группе данный показатель статистически значимо уменьшался на 3,7% и составил 2,6 (2,2-3,2) мм (p=0,007) (таблица 4, рисунок 13). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе (Cv=21,31%), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста (Cv=11,92%), коэффициент вариабельность общей группы – 17,16%.

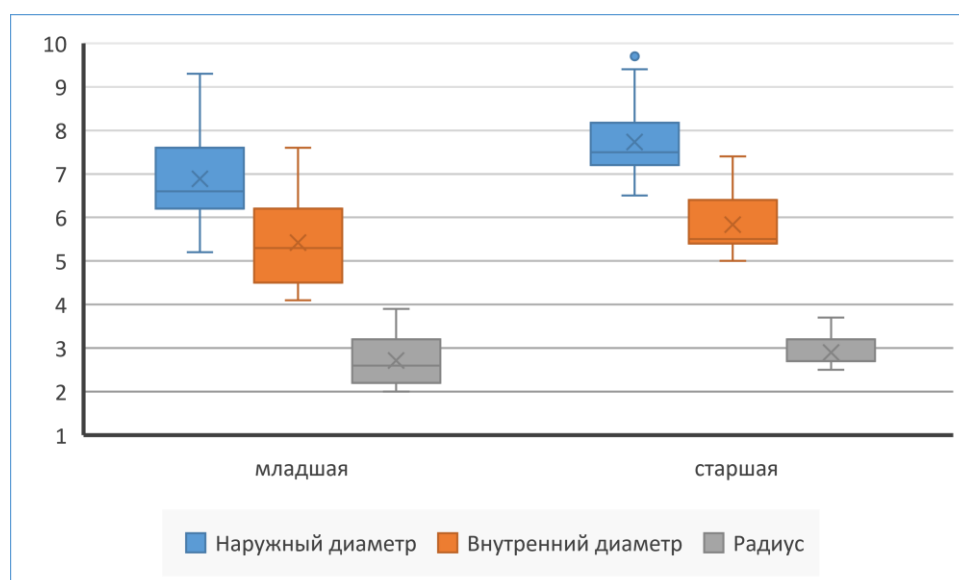


Рисунок 13. Распределение показателей наружного диаметра, внутреннего диаметра и радиуса сонных артерий в младшей и старшей возрастных группах (мм). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Максимальная площадь сечения стенки сонных артерий отмечалась в группе старшего возраста - данный показатель имел значение 19,8 (16,16-22,29) мм², в младшей возрастной группе показатель достоверно снижался на 30,5%, он имел значение 13,76 (9,61-17,32) мм² ($p < 0,001$) (таблица 4, рисунок 14). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=35,31\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=27,29\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 35,27%.

Площадь стенки сонных артерий, высчитываемая по её наружному диаметру в старшей возрастной группе была также значительно выше – показатель составил 44,17 (40,71-53,13) мм², в группе младшего возраста данное значение статистически значимо снижалось на 22,54% и имело значение 34,21 (29,13-47,06) мм² ($p < 0,001$) (таблица 4, рисунок 14). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=33,49\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=19,63\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 28,08%.

Соответственно, площадь сонных артерий, высчитываемая по её внутреннему диаметру в группе старшего возраста, также была максимальной - она составила 23,75 (22,9-32,67) мм², в младшей возрастной группе показатель достоверно уменьшался на 7,11% и имел значение 22,06 (15,9-31,17) мм² ($p=0,003$) (таблица 4, рисунок 14). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=41,92\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=23,89\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 33,41%.

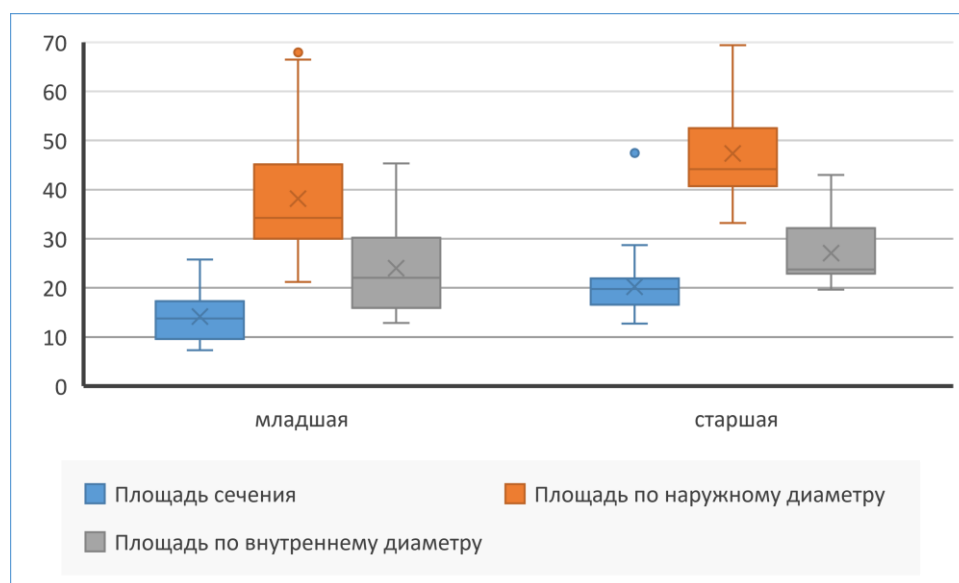


Рисунок 14. Распределение показателей площади сечения стенки сонных артерий, а также площади, высчитываемой по их наружному и внутреннему диаметрам (мм). Различия между группами статистически достоверны ($p<0,05$).

Наибольшая толщина внутренней оболочки сонных артерий имела в старшей возрастной группе - показатель составил $98,2 \pm 53,85$ мкм, в младшей возрастной группе толщина интимы статистически значимо снижалась на 42,72% и имела значение $171,45 \pm 69,75$ мкм ($p<0,001$) (таблица 4, рисунок 15). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=54,84\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=40,68\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 53,38%.

Максимальная толщина средней оболочки сонных артерий также отмечалась в группе старшего возраста – имела значение $691,88 \pm 130,38$ мкм, в группе младшего возраста толщина меди статистически достоверно уменьшалась на 8,29% и составила $634,52 \pm 126$ мкм ($p=0,028$) (таблица 4, рисунок 15). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=19,86\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=18,85\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 19,71%.

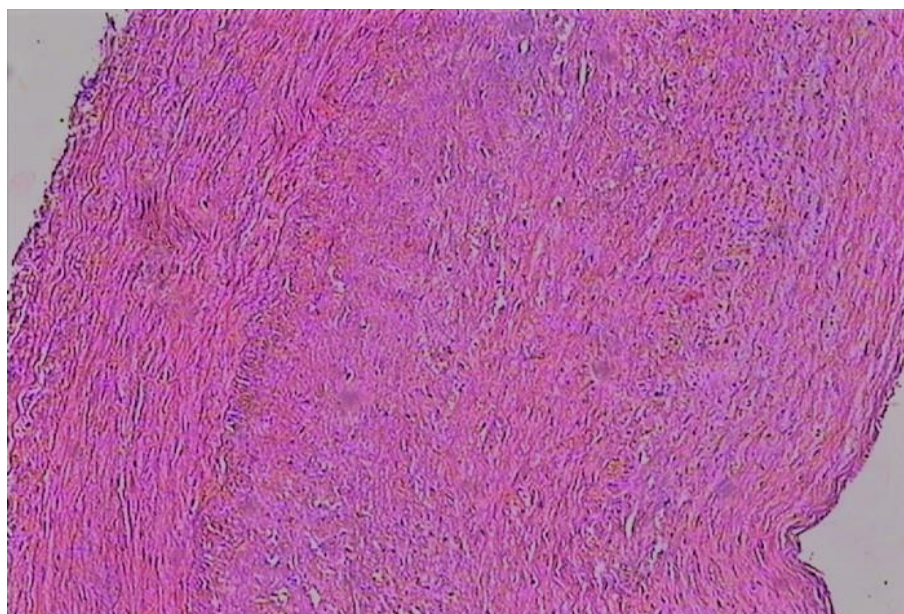


Рисунок 15. Гистологическое строение общей сонной артерии, старшая возрастная группа. Выраженное утолщение внутренней оболочки сосуда, ТКИМ $>0,9$ мм. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 100.

Повышенная толщина внутренней и средней оболочек в комплексе в старшей возрастной группе встречался значительно чаще - ТКИМ $>0,9$ мм был выявлен в 38% случаев, $n=19$. В младшей возрастной группе утолщенный комплекс интима-медиа был выявлен в 12,25% случаев, $n=6$ ($p=0,005$). Наибольшее значение ТКИМ также отмечалось в старшей возрастной группе, оно составило $855,34 \pm 146,06$ мкм, в младшей группе данное значение статистически значимо снижалось на 14,21%, оно составило $733,74 \pm 159,57$ мкм ($p<0,001$) (таблица 4, рисунки 15, 16). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=21,75\%$), минимальная

вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=17,08\%$), коэффициент вариабельность общей группы – $20,62\%$.

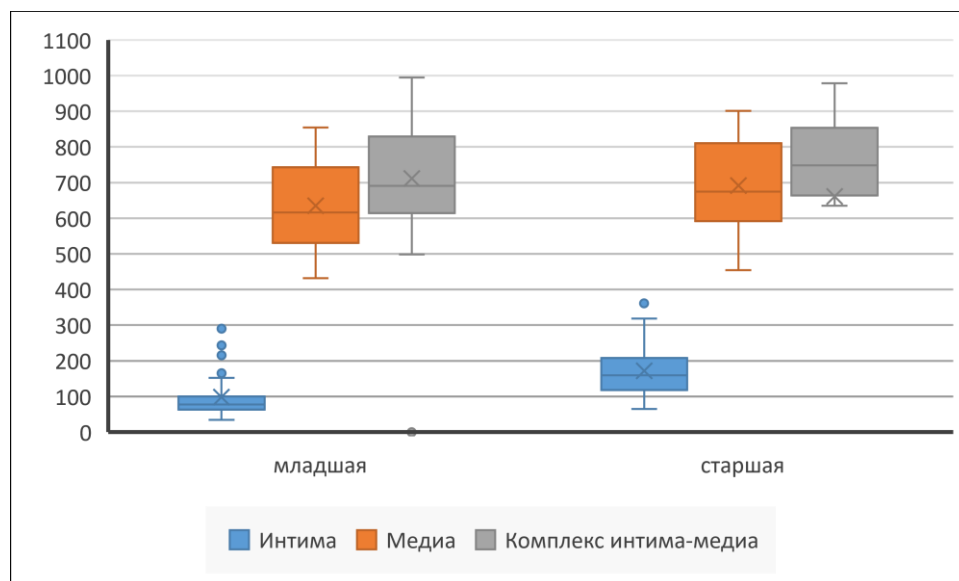


Рисунок 16. Распределение показателей толщины внутренней оболочки, средней и комплекса их в комплексе (мкм). Различия между группами статистически достоверны ($p<0,05$).

Наличие атеросклеротического поражения сонных артерий в старшей возрастной группе встречался значительно чаще – атеросклеротические бляшки были выявлены в 60% случаев, $n=30$. В младшей возрастной группе атеросклероз был выявлен в $24,5\%$ случаев, $n=12$ ($p=0,001$). Наибольшая площадь атеросклеротического поражения сонных артерий также отмечалось в старшей возрастной группе, она составила 50 ($30-60$) %, в младшей группе данное значение достоверно было меньше на 60% , оно составило 20 ($20-30$) % ($p<0,001$) (таблица 4, рисунок 17). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=26,18\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=22,49\%$), коэффициент вариабельность общей группы – $21,54\%$.

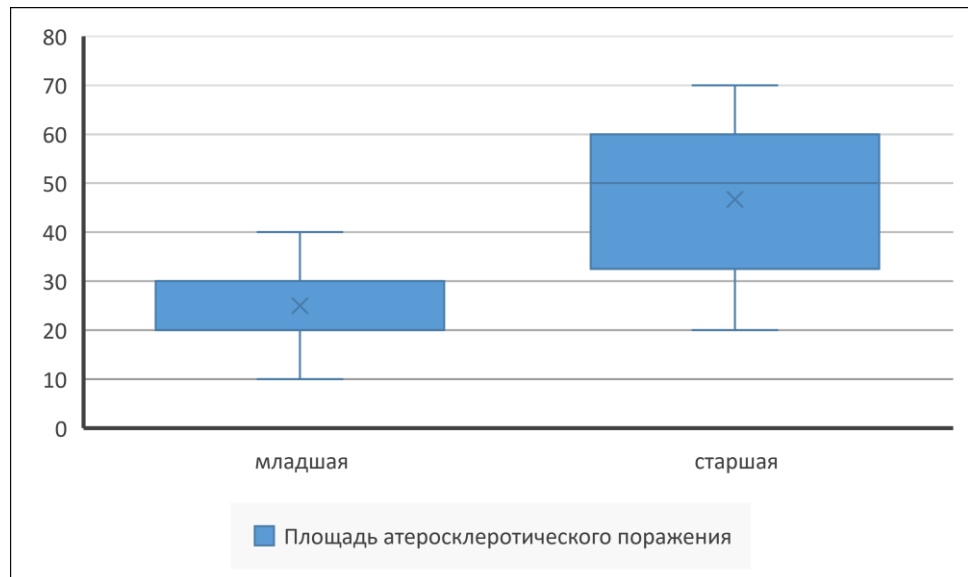


Рисунок 17. Распределение площади атеросклеротического поражения сонных артерий в группах младшего и старшего возрастов (мкм). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Коэффициент извилистости окончатых эластических мембран в группе старшего возраста был максимален и составил $0,85 \pm 0,11$, в младшей возрастной группе показатель статистически значимо снижался на 7,05% и имел значение $0,79 \pm 0,08$ ($p = 0,005$) (таблица 4, рисунки 18). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv = 13,15\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv = 10,81\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 12,59%.

Наибольший удельный объем гладкомышечных клеток средней оболочки сонных артерий отмечался в старшей возрастной группе - показатель имел значение $9,14 \pm 2,26$ %, в младшей возрастной группе коэффициент был достоверно ниже на 30% и имел значение $6,41 \pm 3,28$ мкм ($p < 0,001$) (таблица 4, рисунки 19). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv = 23,03\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv = 19,81\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 21,28%.

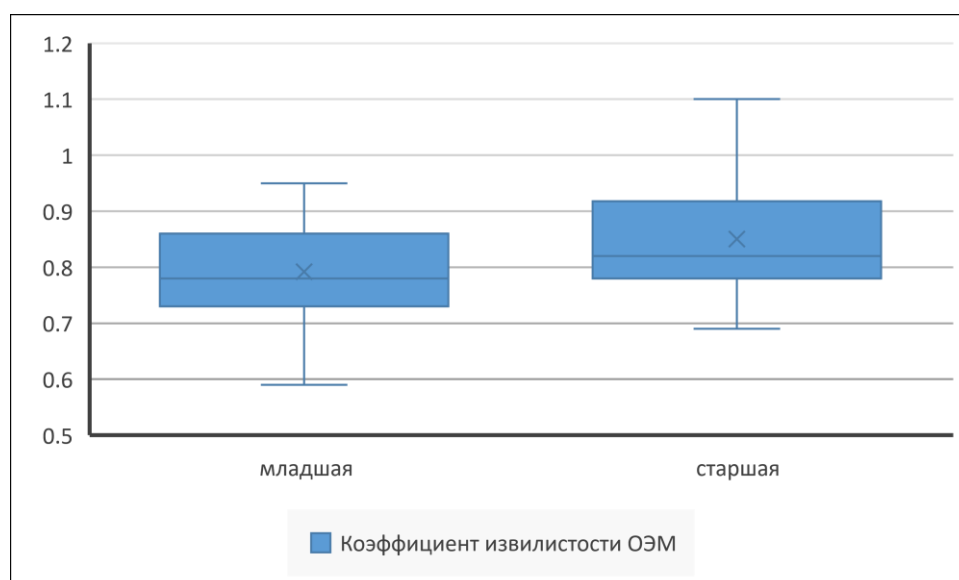


Рисунок 18. Распределение коэффициента извилистости окончательных эластических мембран средней оболочки сонных артерий в группах младшего и старшего возраста (мкм). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

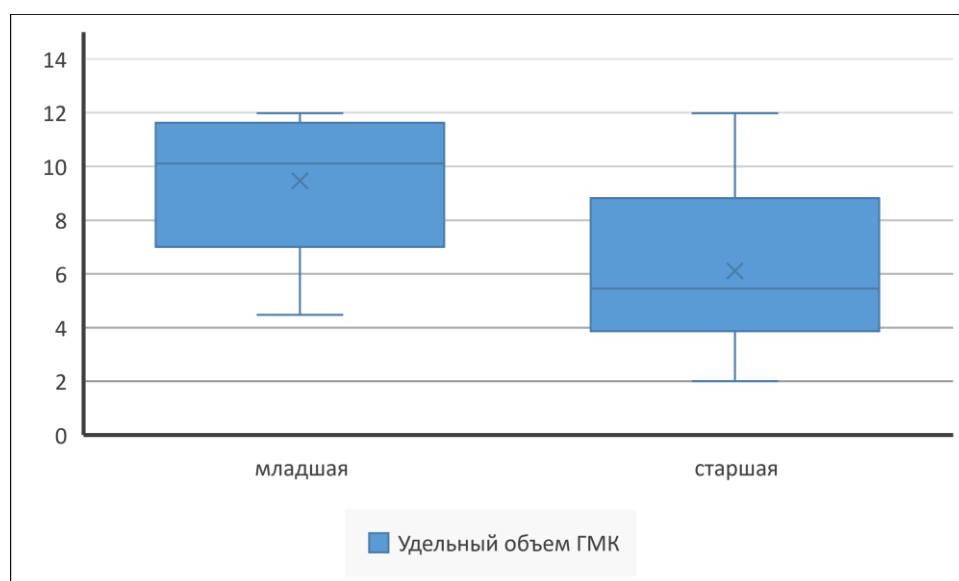


Рисунок 19. Распределение удельного объема гладких миоцитов средней оболочки сонных артерий в группах младшего и старшего возраста (мкм). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Индексы пропускной способности сонных артерий в старшей возрастной группе также оказались значительно выше. Так, индекс Вогенворта в группе старшего возраста составил $0,81 \pm 0,2$, в младшей возрастной группе данный

показатель достоверно снижался на 20% и составил $0,65 \pm 0,33$ ($p=0,004$). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=34,73\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=28,02\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 30,09%. Индекс Керногана в старшей возрастной группе имел значение $0,37 \pm 0,08$, в группе младшего возраста показатель статистически значимо уменьшался на 27% и составил $0,27 \pm 0,1$ ($p<0,001$) (таблица 4, рисунок 20). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=38,52\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=22,47\%$), коэффициент вариабельность общей группы – 33,12%.

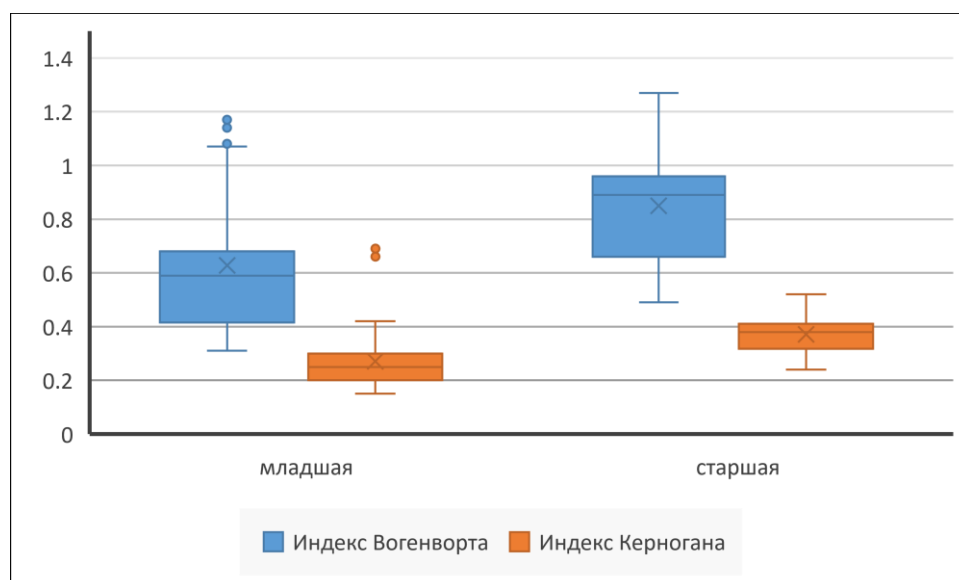


Рисунок 20. Распределение показателей индексов Вогенворта и Керногана сонных артерий в группах младшего и старшего возраста (мкм). Различия между группами статистически достоверны ($p<0,05$).

Связь исследуемых характеристик сонных артерий с возрастом подтверждается корреляционным анализом. Из таблицы 5 видно, что все морфометрические показатели сосудистой стенки сонных артерий имеют связь с возрастом.

Таблица 5 – Связь морфологических характеристик сонных артерий с возрастом.
Корреляционный анализ Спирмена.

Параметр	Общая (n=99)	Младшая (n=49)	Старшая (n=50)
D _н	0,76* (p<0,001)	0,96* (p<0,001)	0,71* (p<0,001)
D _{вн}	0,58* (p<0,001)	0,79* (p<0,001)	0,51* (p<0,001)
г	0,55* (p<0,001)	0,78* (p<0,001)	0,46* (p=0,001)
S _{сеч}	0,88* (p<0,001)	0,9* (p<0,001)	0,9* (p<0,001)
S _{Дн}	0,76* (p<0,001)	0,96* (p<0,001)	0,71* (p<0,001)
S _{Дв}	0,58* (p<0,001)	0,79* (p<0,001)	0,51* (p<0,001)
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)
К _{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)
Индекс Вогенворта	0,68* (p<0,001)	0,74* (p<0,001)	0,86* (p<0,001)
Индекс Керногана	0,63* (p<0,001)	0,41* (p<0,001)	0,19* (p=0,194)
* - статистически значимые корреляции			

Несколько настораживают результаты, полученные по маркерам атеросклероза сосудов. Даже при отсутствии в постмортальном диагнозе хронических заболеваний сердца, изменения стенки сонных артерий встречается относительно часто. Так, например, ТКИМ<0,9 мм у 12,25%, а наличие атеросклеротического поражения в 24,5% случаев.

Поскольку наибольший научный интерес представляют показатели атеросклеротического поражения и косвенные показатели жесткости артерий, альнейшим шагом стало изучение их связи между собой.

3.4. Корреляции морфологических характеристик артериальной стенки в разных возрастных группах

Результаты изучения связи основных морфологических характеристик стенок сонных артерий между собой представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Взаимосвязь микроскопических характеристик стенок сонных артерий между собой. Корреляционный анализ Спирмена.

	Толщина интимы		Толщина меди	
	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)
Толщина интимы	1,00	1,00	0,44* (p=0,002)	0,4* (p=0,005)
Толщина меди	0,44* (p=0,002)	0,4* (p=0,005)	1,00	1,00
ТКИМ	0,63* (p<0,001)	0,31* (p=0,027)	0,95* (p<0,001)	0,93* (p<0,001)
S _{АСБ} , %	0,5* (p<0,001)	0,41* (p=0,003)	0,6* (p<0,001)	0,37* (p=0,008)
K _{ОЭМ}	0,43* (p=0,002)	0,063 (p=0,662)	0,55* (p<0,001)	0,32* (p=0,022)
УО _{ГМК}	-0,65* (p<0,001)	-0,33* (p=0,018)	-0,3* (p=0,036)	-0,08 (p=0,576)
	ТКИМ, мкм		S _{АСБ} , %	
	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)
Толщина интимы	0,63* (p<0,001)	0,4* (p=0,005)	0,5* (p<0,001)	0,41* (p=0,003)
Толщина меди	0,95 (p<0,001)	0,93* (p<0,001)	0,6* (p<0,001)	0,37* (p=0,008)
ТКИМ	1,00	1,00	0,63* (p<0,001)	0,52* (p<0,001)
* - статистически значимые корреляции				

Продолжение таблицы 6.

	ТКИМ, мкм		S _{АСБ} , %	
	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)
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)
	K _{ОЭМ}		УО _{ГМК}	
	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)	Младшая группа (n=49)	Старшая группа (n=50)
Толщина интимы	0,43* (p=0,002)	0,063 (p=0,662)	-0,65* (p<0,001)	-0,33* (p=0,018)
Толщина меди	0,55* (p<0,001)	0,32* (p=0,022)	-0,3* (p=0,036)	-0,08 (p=0,576)
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				

Такие показатели атеросклеротического поражения как утолщение стенки артерий и площадь атеросклеротических бляшек сонных артериях в обеих возрастных группах имели более выраженную связь между собой. Показатели, косвенно отражающие жесткость сосудистой стенки, в том числе коэффициент окончатых эластических мембран меди, а также удельный объем гладких миоцитов, продемонстрировали связь между собой. Обращает на себя внимание, что данные параметры теряют связи с площадью атеросклероза в старшей возрастной группе.

Исходя из того, что указанные изменения стенок возможно обусловлены действием факторов риска ССЗ, важно изучить взаимосвязь морфологических характеристик сосудистой стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска.

Результаты изучения связи морфологических характеристик сосудистой стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска представлены в таблице №7.

Таблица №7 – Связь состояния артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Корреляционный анализ Спирмена (n=99)

Параметр	Пол	Уровень глюкозы	Толщина ПЖК	Уровень мочевины	Креатинин	СКФ
D _н ,	0,36* (p<0,001)	0,68* (p<0,001)	0,28* (p=0,004)	0,4* (p<0,001)	0,51* (p<0,001)	-0,47* (p<0,001)
D _{вн}	0,38* (p<0,001)	0,56* (p<0,001)	0,22* (p=0,025)	0,31* (p=0,002)	0,4* (p<0,001)	-0,32* (p=0,001)
r	0,36* (p<0,001)	0,55* (p<0,001)	0,22* (p=0,024)	0,29* (p=0,002)	0,39* (p<0,001)	-0,3* (p=0,002)
S _{сеч}	0,28* (p=0,004)	0,65* (p<0,001)	0,35* (p<0,001)	0,55* (p<0,001)	0,57* (p<0,001)	-0,57* (p<0,001)
S _{Дн}	0,36* (p<0,001)	0,68* (p<0,001)	0,28* (p=0,004)	0,4* (p<0,001)	0,51* (p<0,001)	-0,47* (p<0,001)
S _{Дв}	0,38* (p<0,001)	0,56* (p<0,001)	0,22* (p=0,025)	0,31* (p=0,002)	0,4* (p<0,001)	-0,32* (p=0,001)
Толщина интимы	0,33* (p=0,001)	0,65* (p<0,001)	0,33* (p=0,001)	0,59* (p<0,001)	0,48* (p<0,001)	-0,49* (p<0,001)
Толщина медии	0,3* (p=0,002)	0,43* (p<0,001)	0,29* (p=0,003)	0,27* (p=0,006)	0,29* (p=0,003)	-0,27* (p=0,003)

* - статистически значимые корреляции

Продолжение таблицы 7

Параметр	Пол	Уровень глюкозы	Толщина ПЖК	Уровень мочевины	Креатинин	СКФ
ТКИМ	0,22* (p=0,025)	0,59* (p<0,001)	0,34* (p<0,001)	0,43* (p<0,001)	0,43* (p<0,001)	-0,42* (p<0,001)
S _{АСБ}	0,42* (p<0,001)	0,62* (p<0,001)	0,3* (p=0,002)	0,46* (p<0,001)	0,32* (p=0,001)	-0,39* (p<0,001)
КоЭМ	0,31* (p<0,001)	0,35* (p<0,001)	0,3* (p=0,001)	0,21* (p=0,032)	0,41* (p<0,001)	-0,48* (p<0,001)
УО _{ГМК}	0,29* (p=0,004)	0,35* (p<0,001)	-0,28* (p=0,004)	-0,32* (p=0,001)	-0,4* (p<0,001)	0,52* (p<0,001)
Индекс Вогенворта	0,34* (p<0,001)	0,36* (p<0,001)	0,28* (p=0,004)	0,41* (p<0,001)	0,5* (p<0,001)	*0,52 (p<0,001)
Индекс Керногана	0,35* (p<0,001)	0,22* (p=0,025)	0,32* (p=0,001)	0,2* (p=0,033)	0,25* (p=0,01)	-0,34* (p<0,001)
* - статистически значимые корреляции						

Установлено, что в общей группе морфологические изменения стенок сонных артерий имеют достоверные связи с ФР ССЗ и показателями функции почек.

Наибольшая сила связи параметров стенки отмечена с уровнем глюкозы, особенно это выражается в корреляционных отношениях с ТКИМ и атеросклерозом. Наименьшую силу корреляции продемонстрировала половая принадлежность исследуемых. Индекс Вогенворта оказался более чувствителен к действию факторов риска и имел в целом более выраженные связи с факторами риска, чем индекс Керногана.

С учетом полученных результатов, был проведен отдельный корреляционный анализ. В нем изучались наличие корреляция между факторами риска ССЗ и параметров стенки, отражающих атеросклеротические изменения и косвенные показатели жесткости (таблица 8).

Таблица 8 – Связь состояния артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Раздельный корреляционный анализ Спирмена

	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)
	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						

В старшей возрастной группе имела устойчивость к некоторым факторам риска. Так, в группе младшего возраста толщина подкожно-жирового слоя живота, имела статистически значимые связи с толщиной интимы, меди, а

также их комплекса, площадью атеросклеротического поражения, с коэффициентом ОЭМ и удельным объемом ГМК средней оболочки. В старшей возрастной группе указанные связи утрачивались.

Были выявлены и общезначимые ФР, в том числе уровень глюкозы крови. Данный показатель продемонстрировал статистически значимые корреляции с параметрами сосудистой стенки в обеих возрастных группах. Однако в группе старшего возраста связи оказались менее выраженными.

Уровень креатинина и СКФ продемонстрировали достоверные связи с характеристиками артерий в младшей возрастной группе. В старшей группе достоверная связь сохранялась лишь с коэффициентом ОЭМ стенки.

Уровень мочевины имел достоверную взаимосвязь с показателями сосудов в младшей возрастной группе. При этом в старшей группе связь сохранялась лишь с толщиной интимы и комплекса интима-медиа стенки.

Схожие результаты получены при оценке взаимосвязи параметров сосудистой стенки выше пороговых значений с частотой факторов сердечно-сосудистого риска, которые демонстрируются в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Взаимосвязь параметров сосудистой стенки выше пороговых значений с частотой факторов сердечно-сосудистого риска в общей группе

	ТКИМ<0,9мм (n=25)	Наличие АСБ (n=42)
Возраст	0,49* (p<0,001)	0,4* (p<0,001)
Мужчины, %	0,27* (p<0,001)	0,32* (p<0,001)
Уровень глюкозы >6,1 ммоль/л	0,33* (p<0,001)	0,35* (p<0,001)
ПЖК>2см	0,5* (p<0,001)	0,31* (p=0,002)
Уровень мочевины >8,3 ммоль/л	-0,43* (p<0,001)	0,4* (p<0,001)
* - статистически значимые корреляции		

Результаты отдельного анализа в двух возрастных группах представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Раздельный анализ взаимосвязи параметров сосудистой стенки выше пороговых значений с частотой факторов сердечно-сосудистого риска

	ТКИМ<0,9мм		Наличие АСБ	
	Младшая группа (n=6)	Старшая группа (n=19)	Младшая группа (n=12)	Старшая группа (n=30)
Возраст	0,46* (p=0,001)	0,34* (p=0,016)	0,55* (p<0,001)	0,35* (p=0,014)
Мужчины, %	0,53* (p<0,001)	-0,1 (p=0,459)	0,61* (p<0,001)	0,14 (p=0,313)
Уровень глюкозы >6,1 ммоль/л	0,43* (p=0,002)	0,4* (p=0,004)	0,51* (p<0,001)	0,41* (p=0,003)
ПЖК>2см	0,38* (p=0,006)	0,09 (p=0,538)	0,44* (p=0,002)	0,24 (p=0,096)
Уровень мочевины >8,3 ммоль/л	0,22 (p=0,117)	0,52* (p<0,001)	0,25 (p=0,079)	0,21 (p=0,143)
* - статистически значимые корреляции				

В общей возрастной группе ФР, превышающие пороговые значения имели связь с ТКИМ>0,9мм и наличием атеросклеротических бляшек. В раздельном корреляционном анализе утрачивались связи ПЖК>2см в старшей возрастной группе и повышенный уровень мочевины не коррелировал с наличием атеросклеротического поражения.

3.6. Иммуногистохимическая характеристика артериальной стенки разных возрастных групп

При оценке результатов иммунофлюоресцентного исследования стенок сонных артерий в разных возрастных группах с участием антител к CD3, CD20 и CD68, установлены различия как в выраженности экспрессии маркеров, так и в площади распределения иммунореактивного материала. Результаты исследования представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Площадь распределения иммунореактивного материала

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

3.6.1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD3

При использовании CD3 антител в иммунофлюоресцентном анализе в младшей группе наблюдалась слабовыраженная экспрессия (1 балл) (рисунок 22). Степень экспрессии в старшей группе оценивалась как умеренно выраженная (2 балла), в отдельных случаях носила выраженный характер (рисунок 23). Иммунопозитивный материал в обеих группах обнаруживался во внутренней оболочке сосудов.

Наибольшая площадь распределения иммунореактивного материала в интима сонных артерий отмечалась в группе старшего возраста – имела значение 2,54±2,91 %, в группе младшего возраста относительная площадь ИРМ статистически достоверно снижалась на 50% и составила 1,27±1,62% (p=0,009) (таблица 11, рисунок 21). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе (Cv=52,75%), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста (Cv=23,24%), коэффициент вариабельность общей группы – 49,05%.

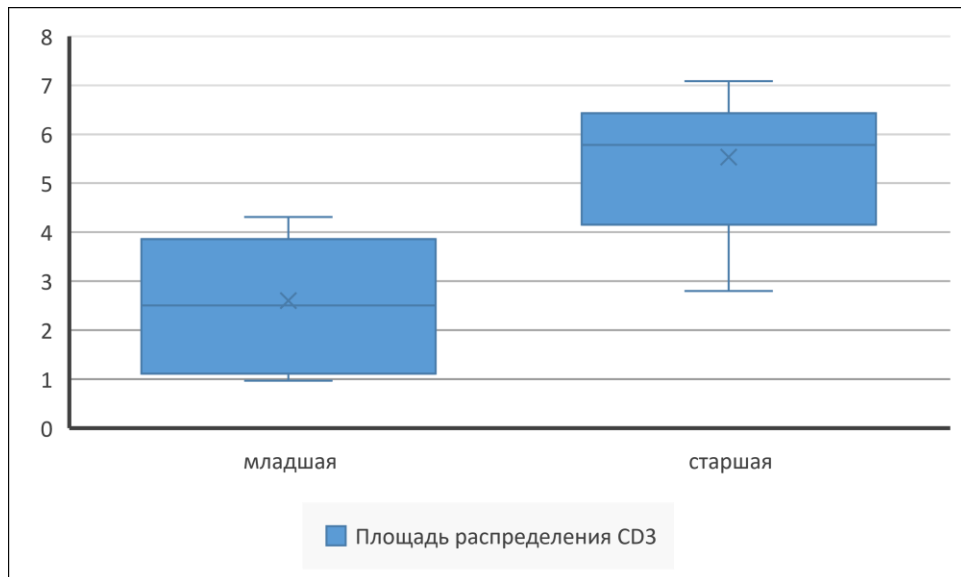


Рисунок 21. Распределение площади иммунореактивного материала (CD3) в стенке сонных артерий в группах младшего и старшего возраста. Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

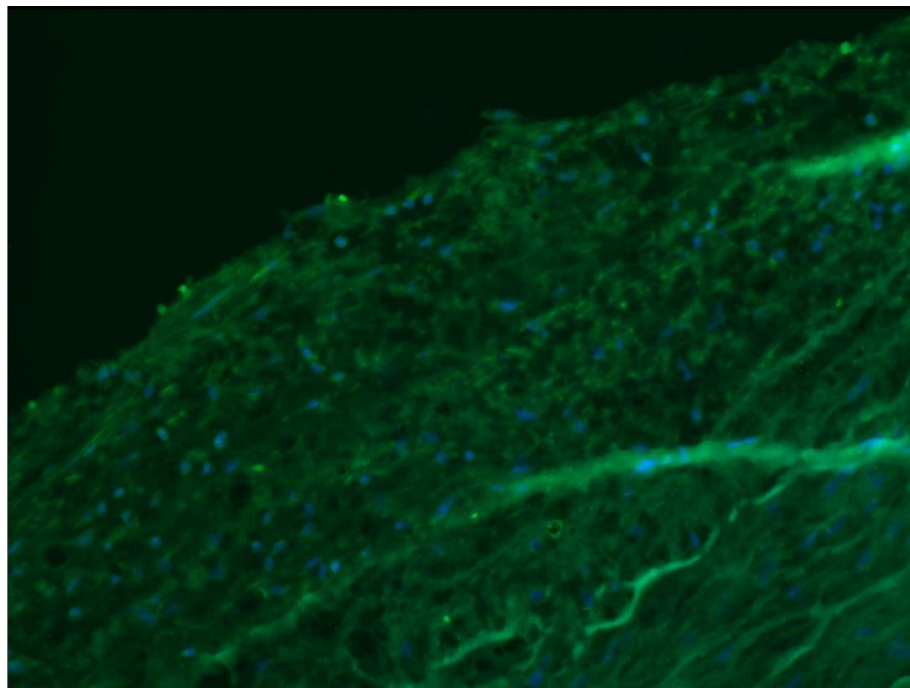


Рисунок 22. Стенка сонной артерии, младшая возрастная группа. Слабовыраженная экспрессия позитивных Т-лимфоцитов в интима сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD3. Ув. X 200.

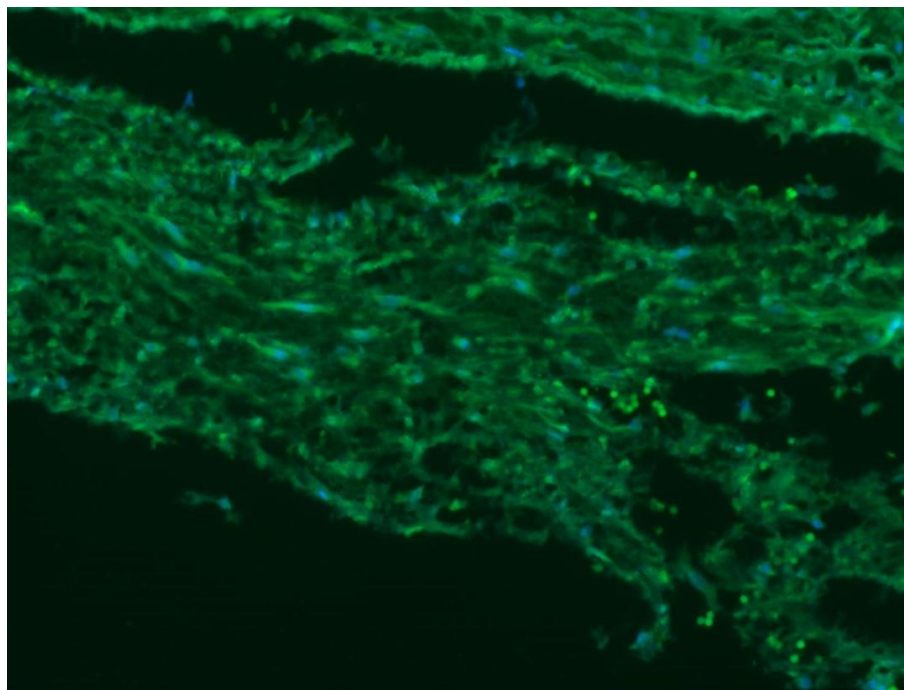


Рисунок 23. Стенка сонной артерии, старшая возрастная группа. Умеренная экспрессия позитивных Т-лимфоцитов в интима сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD3. Ув. X 200.

3.6.2. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD20

При иммунофлюоресцентном исследовании стенок каротидных артерий с участием CD20 антител в младшей группе определялась иммунонегативная реакция (рисунок 25).

В старшей группе степень экспрессии CD20 носила слабовыраженный характер с распределением в интима (1 балл) (рисунок 26).

Площадь распределения иммунопозитивного материала во внутренней оболочке сонных артерий группу старшего возраста – имела значение $0,41 \pm 0,72$ % (таблица 11, рисунок 24). Коэффициент вариабельности составил – 54,09%.

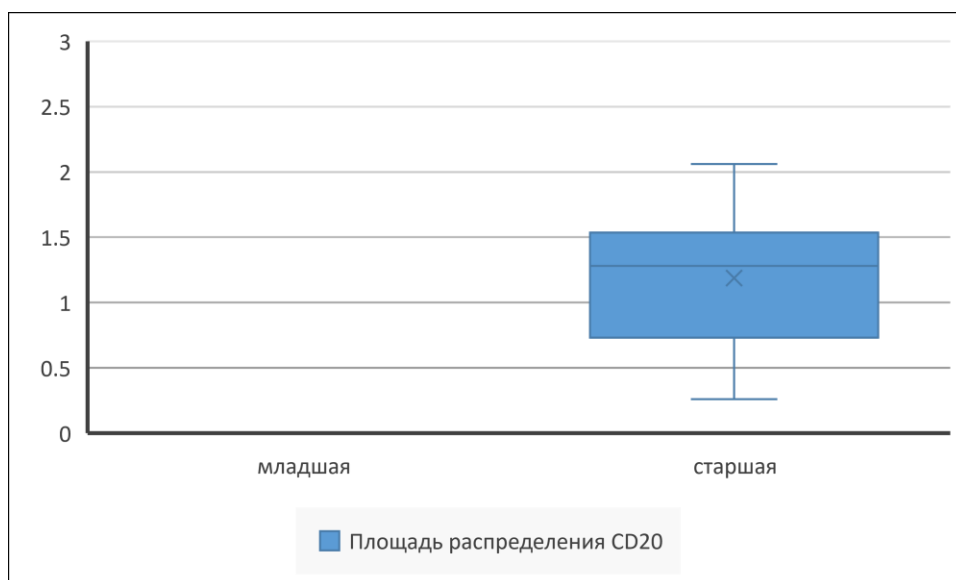


Рисунок 24. Распределение площади иммунореактивного материала (CD20) в стенке сонных артерий в группах младшего и старшего возраста. В младшей группе отмечалась иммунонегативная реакция.

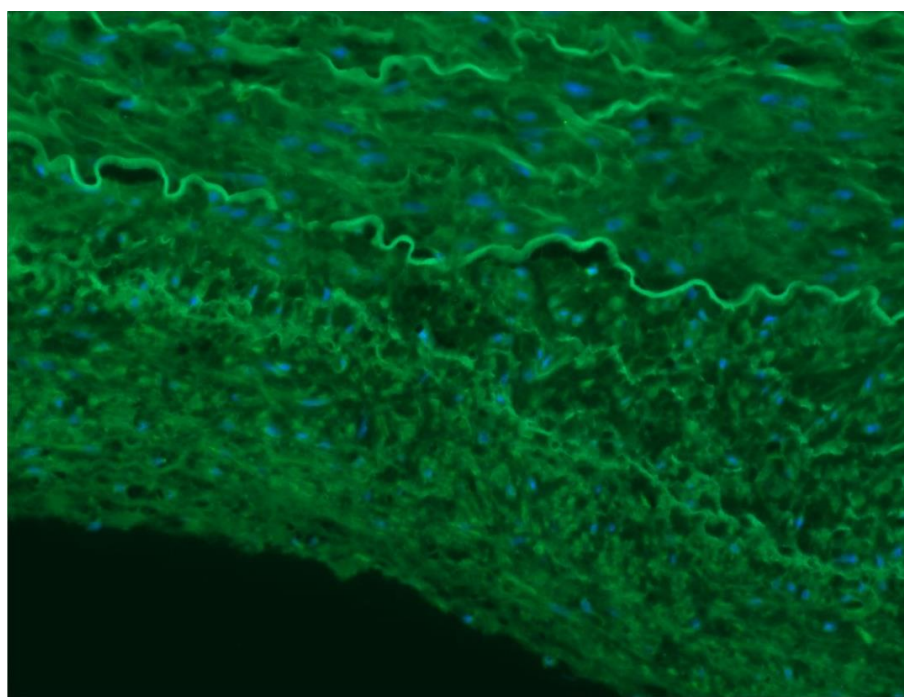


Рисунок 25. Стенка сонной артерии, младшая возрастная группа. Иммунонегативная реакция. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD20. Ув. X 200.

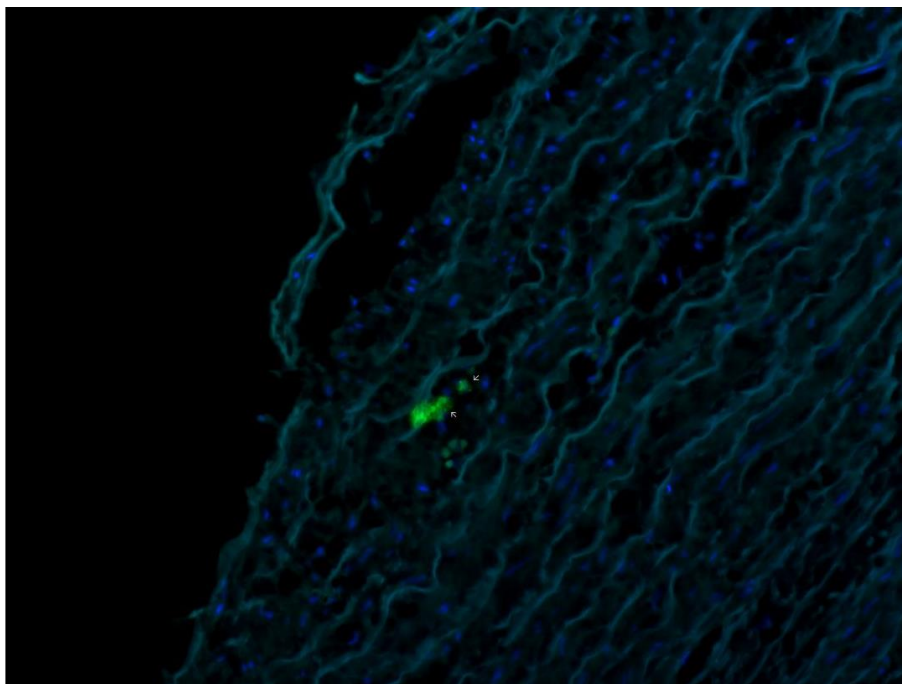


Рисунок 26. Стенка сонной артерии, старшая возрастная группа. Единичные позитивные В-лимфоциты в интима сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD20. Ув. X 200.

3.6.3. Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD68

При оценке результатов иммунофлюоресцентного исследования стенок каротидных артерий младшей и старшей групп с использованием антител CD68 преобладала умеренно выраженная экспрессия (2 балла) (рисунки 28, 29). В отдельных случаях обнаруживалась выраженная экспрессия, наблюдающаяся как во внутренней, так и в средней оболочках. Кроме того, экспрессия носила неравномерный характер, в виде инфильтративных скоплений (рисунки 30, 31).

Максимальная площадь распределения иммунореактивного материала в стенке сонных артерий отмечалась в группе старшего возраста – имела значение 6,21 (5,88-8,25) %, в группе младшего возраста относительная площадь ИРМ статистически достоверно снижалась на 6,92% и составила 5,78 (4,01-6,86) % ($p < 0,001$) (таблица 11, рисунок 27). Максимальная вариабельность наблюдалась в младшей возрастной группе ($Cv=34,17\%$), минимальная вариабельность отмечалась в группе старшего возраста ($Cv=14,76\%$), коэффициент вариабельности общей группы – 31,51%.

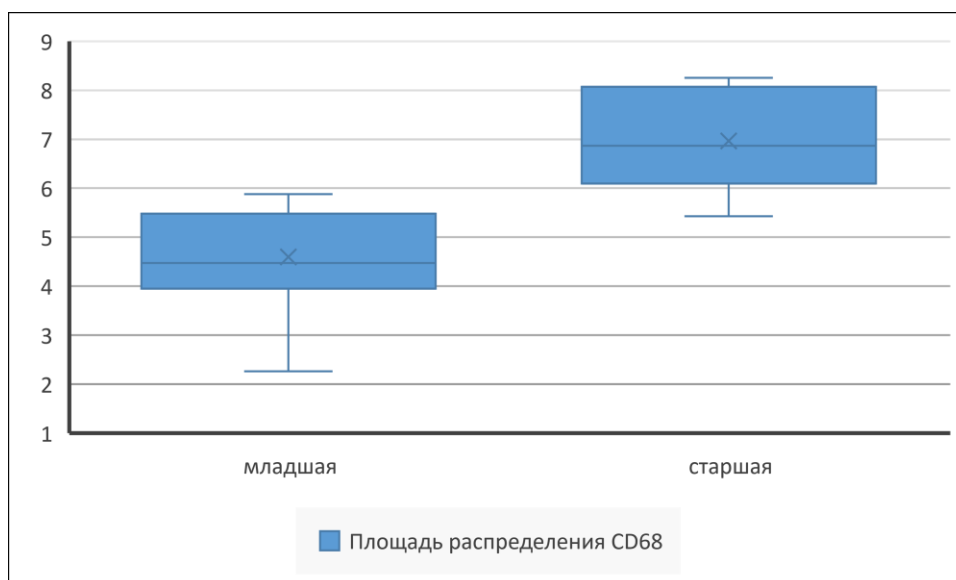


Рисунок 27. Распределение площади иммунореактивного материала (CD68) в стенке сонных артерий в группах младшего и старшего возраста. Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

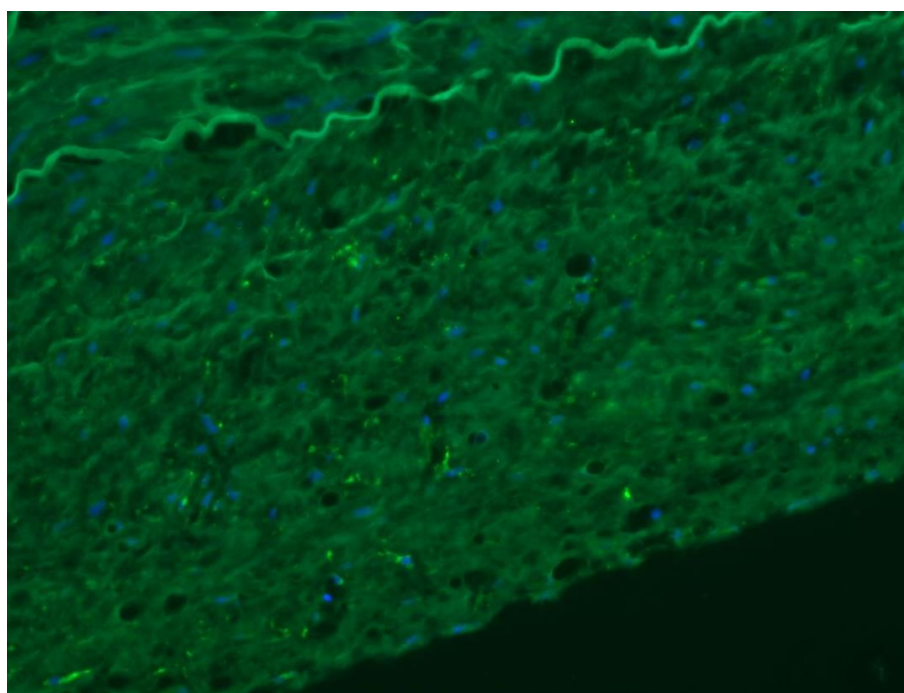


Рисунок 28. Стенка сонной артерии, младшая возрастная группа. Умеренная экспрессия CD68 позитивных макрофагов в интима сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD68. Ув. X 200.

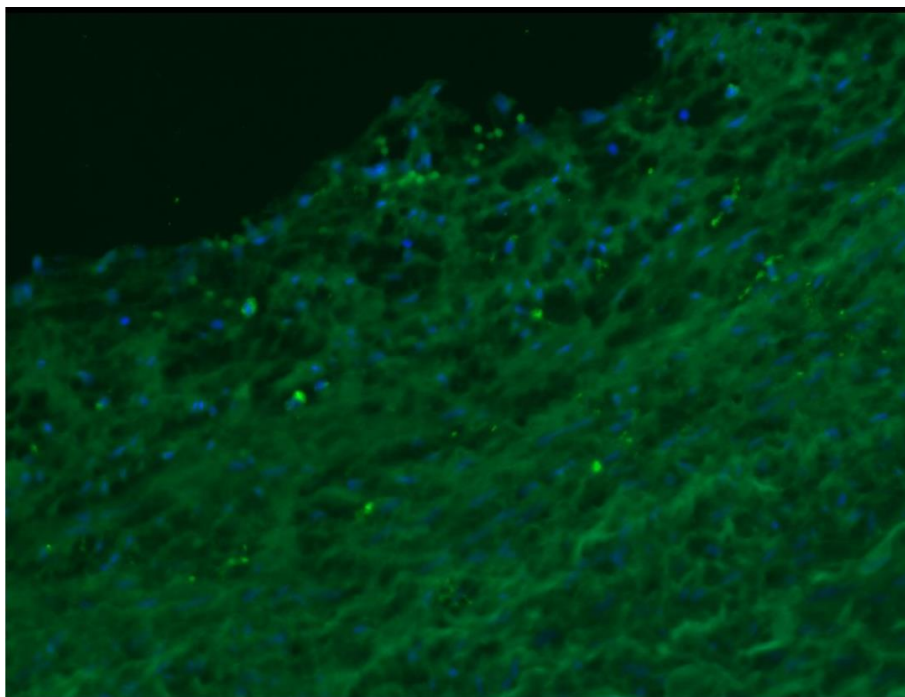


Рисунок 29. Стенка сонной артерии, старшая возрастная группа. Умеренная экспрессия CD68 позитивных макрофагов в интима сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD68. Ув. X 400.

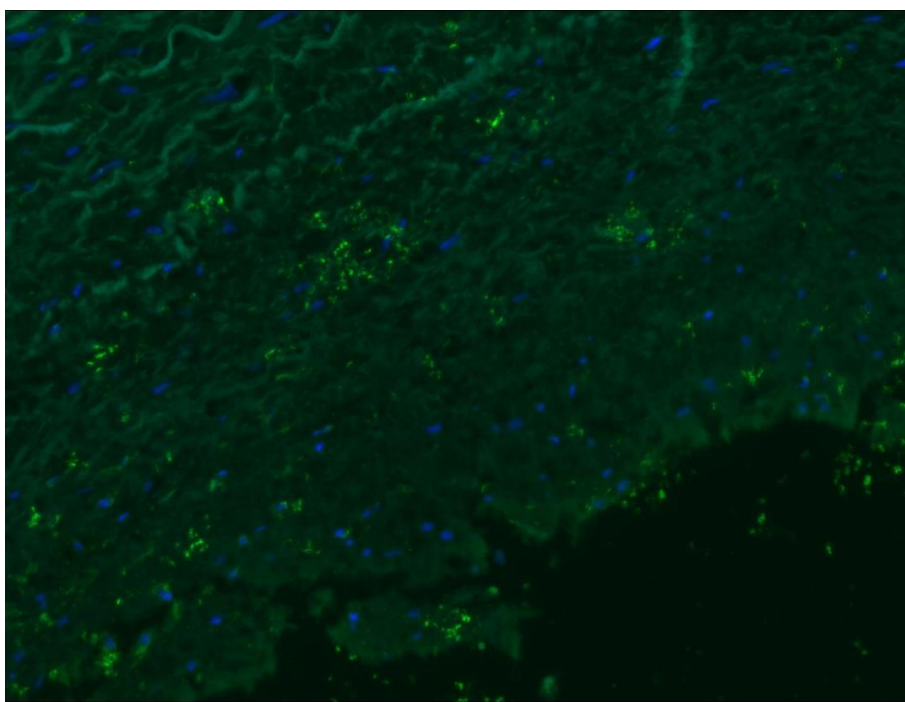


Рисунок 30. Иммунофлюоресцентное исследование стенки сонной артерии, старшая возрастная группа. Инфильтративное скопление CD68 позитивных

макрофагов преимущественно в интима сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD68. Ув. X 200.

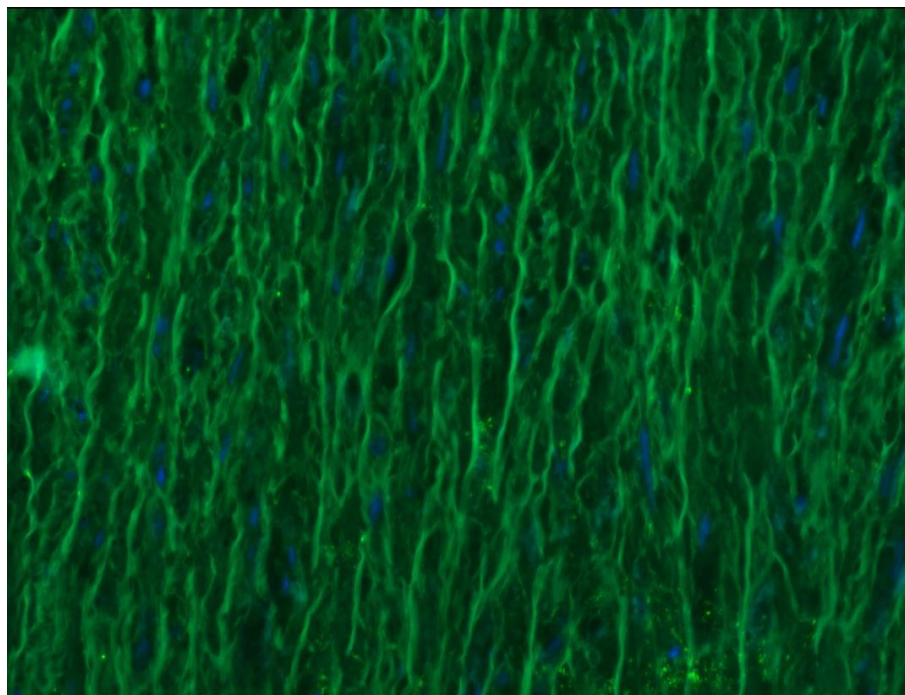


Рисунок 31. Иммунофлюоресцентное исследование стенки сонной артерии, старшая возрастная группа. Наличие CD68 позитивных макрофагов в меди сосуда. Иммунофлюоресцентное окрашивание, антитела к CD68. Ув. X 200.

Резюмируя результаты иммунофлюоресцентного исследования сонных артерий, можно сказать, что старшая группа отличалась от младшей большей площадью распределения изучаемых маркеров. В старшей возрастной группе, по сравнению с группой молодого возраста отмечаются как однонаправленные особенности экспрессии CD68, так и разнонаправленные изменения, характеризующиеся более выраженной экспрессией CD3 и CD20 во внутренней оболочке каротидных артерий.

Далее мы изучали взаимосвязь указанных маркеров с морфометрическими показателями стенок сонных артерий.

3.7. Корреляции морфометрических характеристик артериальной стенки с иммуногистохимическими маркерами в разных возрастных группах

Для изучения взаимосвязи экспрессии маркеров хронического воспаления (CD3, CD20, CD68) с морфометрическими показателями стенок сонных артерий был проведен корреляционный анализ Спирмена (Таблица 12).

Таблица 12 – Связь состояния артериальной стенки с маркерами хронического воспаления. Корреляционный анализ Спирмена (n=99)

Параметр	CD3	CD20	CD68
D _н	0,36* (p<0,001)	0,22* (p=0,024)	0,3* (p=0,002)
D _{вн}	0,33* (p=0,001)	0,22* (p=0,028)	0,29* (p=0,003)
г	0,33* (p=0,001)	0,24* (p=0,015)	0,3* (p=0,002)
S _{сеч}	0,42* (p<0,001)	0,34* (p=0,001)	0,33* (p=0,001)
S _{Дн}	0,36* (p<0,001)	0,22* (p=0,024)	0,3* (p=0,002)
S _{Дв}	0,33* (p=0,001)	0,22* (p=0,028)	0,29* (p=0,003)
Толщина интимы	0,42* (p<0,001)	0,25* (p=0,008)	0,33* (p=0,001)
Толщина меди	0,38* (p<0,001)	0,26* (p=0,008)	0,36* (p<0,001)
ТКИМ	0,47* (p<0,001)	0,31* (p=0,002)	0,42* (p<0,001)
S _{АСБ}	0,65* (p<0,001)	0,42* (p<0,001)	0,57* (p<0,001)
K _{ОЭМ}	0,32* (p=0,002)	0,26* (p=0,008)	0,3* (p=0,002)
УО _{ГМК}	-0,4* (p<0,001)	-0,25* (p=0,01)	0,41* (p<0,001)
Индекс Вогенворта	0,36* (p<0,001)	0,26* (p=0,008)	0,29* (p=0,003)
Индекс Керногана	0,34* (p=0,001)	0,24* (p=0,015)	0,28* (p=0,003)
* - статистически значимые корреляции			

Установлено, что изучаемые нами элементы хронического воспаления имели статистически значимую связь с макроскопическими характеристиками сонных артерий. Наиболее сильная связь отмечалась с площадью атеросклеротического поражения сонных артерий. Менее выраженные, но достоверные связи выявлены с толщиной внутренней, средней оболочек, толщиной их комплекса. Кроме того, CD3, CD20, CD68 имели достоверную связь с коэффициентом извилистости окончательных эластических мембран и удельным объемом миоцитов в меди.

Следующим шагом стало изучение аналогичных связей в отдельном анализе. Изучались корреляции, имеющие отношение к атеросклеротическим изменениям и показателям жесткости стенки. Результаты исследования представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Связь состояния артериальной стенки с маркерами хронического воспаления. Раздельный корреляционный анализ Спирмена

	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)
К _{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						

Установлено, что CD3, сохраняет статистически значимые связи с указанными выше показателями сосудистой стенки. По-прежнему, наиболее выраженная связь отмечалась с площадью атеросклеротического поражения в

старшей возрастной группе. С толщиной интимы, меди, ТКМ и удельным объемом миоцитов и с коэффициентом извилистости ОЭМ определялись умеренно выраженные связи.

CD20 имел выраженную достоверную связь с площадью атеросклеротических бляшек. С толщиной интимы, меди, ТКМ и удельным объемом миоцитов и с коэффициентом извилистости ОЭМ определялись умеренно выраженные связи.

CD68 также имел достоверные корреляции с морфометрическими показателями, значимо связанными в общей группе. Наиболее сильная связь отмечалась с площадью атеросклеротического поражения в старшей возрастной группе. С толщиной интимы, меди, ТКМ и удельным объемом миоцитов и с коэффициентом извилистости ОЭМ определялись умеренно выраженные связи.

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что в младшем возрасте связь между маркерами хронического воспаления и атеросклерозом стенки сонных артерий имеют меньшую выраженность, чем в старшей возрастной группе.

С учетом того, что воспаление в данном случае можно рассматривать, в том числе, и как структурные изменения стенок сонных артерий. Было принято решение изучить связи маркеров воспаления в сосудистой стенке и отдельных факторов сердечно-сосудистого риска.

3.8. Корреляции иммуногистохимических маркеров артериальной стенки с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска в разных возрастных группах

С целью изучения связи элементов хронического воспаления в стенке сонных артерий и отдельными факторами сердечно-сосудистого риска был проведен корреляционный анализ. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Связь элементов хронического воспаления стенок артерий с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Корреляционный анализ Спирмена (n=99)

	CD3	CD20	CD68
Возраст	0,37* (p<0,001)	0,35* (p<0,001)	0,27* (p=0,007)
Пол	0,07 (p=0,46)	0,018 (p=0,85)	0,08 (p=0,043)
Уровень глюкозы	0,54* (p<0,001)	0,29* (p=0,003)	0,52* (p<0,001)
Толщина ПЖК	0,31* (p=0,001)	0,14 (p=0,155)	0,3* (p=0,003)
Уровень мочевины	0,42* (p<0,001)	0,29* (p=0,003)	0,3* (p=0,002)
Креатинин	0,31* (p<0,001)	0,27* (p=0,006)	0,3* (p=0,002)
СКФ	0,26* (p=0,01)	-0,25* (p=0,01)	-0,22* (p=0,025)
* - статистически значимые корреляции			

Установлено, что все компоненты хронического воспаления, изучаемые нами в стенке сонных артерий, имели статистически значимую связь с возрастом.

Кроме того, все элементы воспаления коррелировали с уровнем глюкозы. Однако более выраженные связи выявлены с CD3 и CD68. Аналогичные связи выявлены и с толщиной подкожно-жировой клетчатки живота. Выявлены статистически значимые связи с показателями функции почек.

Достоверных корреляций с полом исследуемых в нашей работе не выявлено.

Исходя из того, что с возрастом утрачиваются связи большинства морфометрических параметров и большинства факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, нами был проведен отдельный анализ связей элементов хронического воспаления стенок артерий и отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Результаты его представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Связь элементов хронического воспаления стенок артерий с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска. Раздельный корреляционный анализ Спирмена

	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						

Результаты данного корреляционного анализа оказались схожими с теми, которые были получены при изучении взаимосвязи морфометрических параметров и факторов сердечно-сосудистого риска. В старшей возрастной группе связи большинства факторов риска и элементов хронического воспаления ослабевали.

CD3 в младшей группе имел менее выраженную взаимосвязь с возрастом, чем в старшей группе. Заметно слабее в группе старшего возраста оказалась связь CD3 с уровнем глюкозы. С толщиной подкожно-жировой клетчатки отмечалась достоверная связь только в группе младшего возраста. Сохранялась связь CD3 и мочевиной в группе старшего возраста. Связь с креатинина и СКФ в старшей группе утрачивалась.

CD20 имел статистически значимые корреляции с возрастом, а также слабые достоверные связи с уровнем глюкозы и мочевиной.

CD68 продемонстрировал более выраженную связь с возрастом в старшей группе. Также наибольшая сила связи с такими ФР как уровень глюкозы и толщина ПЖК отмечалась в группе младшего возраста. В старшей возрастной группе корреляции были слабее или утрачивались, однако с мочевиной CD68 сохранял статистически значимую связь. При этом уровень креатинина и СКФ в старшей возрастной группе достоверно с CD68 не коррелировали.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С общим старением организма происходит и старение артериальной стенки. В частности, происходит её утолщение [14]. Связано это с изменением компонентов внутренней и средней оболочек: изменяется состав внеклеточного матрикса, увеличивается количество коллагена, в интиму мигрируют гладкие миоциты, где проходит их дальнейшая дифференцировка. С возрастом также отмечается кальцификация стенок артерий, развитие эндотелиальной дисфункции [132, 221]. Указанные процессы приводят к повышению жесткости артерий, а также к развитию атеросклероза, что имеет неблагоприятное значение с точки зрения развития в дальнейшем сердечно-сосудистых катастроф.

В нашей работе мы стремились изучить макроскопические и микроскопические возраст-ассоциированные изменения стенки сонных артерий. Также нами были выделены отдельные факторы сердечно-сосудистого риска и изучена их связь с морфометрическими характеристиками артерий. В ходе исследования был проведен иммунофлюоресцентный анализ стенок сосудов, изучена связь площади экспрессии CD3, CD20, CD68 в артериях с их морфометрическими изменениями, а также с факторами риска.

Нами было отмечено, что структурно-функциональные изменения сосудистой стенки встречаются даже в условиях отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно часто подобные нарушения выявляются в старшем возрасте. Однако ремоделирование артерий может начаться уже и в младшей возрастной группе, как было установлено в нашем исследовании. 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) младшей возрастной группе. В старшей возрастной группе данные показатели были в несколько раз выше, толщина КИМ превышающая значение 0,9 мм встречалась в 38% случаев (n=19), а наличие атеросклеротических изменений в 60% случаев (n=30). Т.е. практически все (n=50) в группе старшего возраста

имели изменения артерий. Обращает на себя внимание, что в обеих возрастных группах атеросклероз наблюдался чаще чем утолщение стенки сонных артерий.

Аналогичные данные демонстрируются в проведенных клинических исследованиях как в России [34], так и за рубежом [72, 155].

Также нами были изучены взаимосвязи всех измеренных морфометрических параметров с возрастом. В нашей работе большинство изученных характеристик артериальной стенки имели статистически достоверную связь с возрастом. Наибольшая связь была выявлена с такими показателями как толщина сосудистой стенки, площадь атеросклероза, наименьшая с макроскопическими параметрами. В старшей группе связь диаметра и площади сосуда отсутствовала, несмотря на то, что в общей выборке ($n=99$) были установлены статистически значимые связи со всеми характеристиками артериальной стенки. Это согласуется с представлениями о том, что постоянство диаметра сонных артерий у лиц без хронических заболеваний устанавливается ещё до зрелого возрастного периода (35-60 лет) и далее остается практически неизменным. При этом утолщение сосудистой стенки, которое имеет связь с возрастом, некоторыми авторами считается нормой, если нарушения гемодинамики сосудов не выражены [39].

Выделенные микроскопические характеристики сонных артерий (толщина внутренней и средней оболочек, толщина КИМ, атеросклероз, удельный объем гладких миоцитов и коэффициент окончатых эластических мембран) мы изучали на наличие связей между собой. Выявлено, что они имели различную связь друг с другом. Показатели толщины сосудистой стенки продемонстрировали наибольшую связь друг с другом и с атеросклерозом, что вполне закономерно. При этом более выраженная связь выявлялась в группе младшего возраста, в старшей возрастной группе связи несколько ослабевали.

Косвенные маркеры жесткости сонных артерий, такие как коэффициент извилистости ОЭМ и удельный объем ГМК были достоверно связаны с большинством микроскопических параметров. В группе старшего возраста связь

с ними была менее выраженной, а с площадью атеросклеротического поражения утрачивалась.

При изучении результатов клинических исследований, становится очевидным, что вопрос о связи показателей жесткости артерий с другими характеристиками артерий остается дискуссионным [76]. В одних работах можно встретить информацию о том, что толщина КИМ и показатели жесткости артерий связаны между собой [172], тогда как в других исследованиях [15, 144] утверждается, что жесткость артерий связана прежде всего с атеросклеротическим поражением и не связана с ТКИМ. Имеет место быть мнение о том, что атеросклероз и артериосклероз не взаимосвязаны, как это считалось ранее [184]. Наши результаты также подтверждают эту точку зрения, поскольку микроскопические показатели средней оболочки, косвенно указывающие на жесткость артерий, т.е. артериосклероз, были связаны только с показателями толщины стенки сосудов, но не с атеросклерозом.

Исходя из данных исследований, указанных выше, логичнее всего сделать предположение о том, что повышенная жесткость артерий и атеросклеротическое поражение сосудов могут быть связаны друг с другом и их развитие может проходить сочетано. Но также возможно разделение их на два отдельных друг от друга процесса, не связанных друг с другом и имеющих даже различные причины и механизмы.

В отношении связи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и морфометрических показателей сосудистой стенки результаты нашего исследования согласуются с данными работ исследователей в этой области. В общем корреляционном анализе ($n=99$) нами были установлены связи только микроскопических характеристик сонных артерий. Поэтому в дальнейшем мы проводили раздельное корреляционное исследование с выделением, во-первых, двух возрастных групп, а, во-вторых с изучением корреляций только микроскопических характеристик стенки. Также мы изучали наличие связи с гендерной принадлежностью, связь с возрастом была описана выше.

Эпидемиологические исследования показали, что женщины «защищены» от развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с мужчинами того же возраста [249]. Благодаря исследованиям последних лет стало ясно, что половые стероидные гормоны и рецепторы к ним, по крайней мере, частично детерминируют половые различия в исходах сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, хорошо известно, что рецепторы эстрогена, прогестерона и андрогенов экспрессируются в сосудистой стенке, а половые гормоны в организме женщины являются кардиопротекторами [154]. Они оказывают положительное влияние на сосудистую стенку, в частности, ограничивают развитие атеросклеротических бляшек в них. В связи с этим у женщин заболевания сосудов и сердца появляются примерно на десять лет позже, чем у мужчин, что совпадает с постменопаузальной потерей эстрогена [193, 248]. Доказано также, что кроме атеросклероза, эстрогены препятствуют развитию эндотелиальной дисфункции, снижают артериальное давление [21], а также взаимодействуют с компонентами средней оболочки артерий, в том числе, препятствуют увеличению коллагена. При изучении прямого влияния эстрогена на жесткость артерий в течение всей жизни, было выявлено, что после полового созревания артериальная жесткость уменьшается у женщин и увеличивается у мужчин, что дает дополнительные доказательства, подтверждающие влияние половых гормонов на сосудистую жесткость [135, 197, 279].

В нашем исследовании, превышение пограничных значений ТКМ (более 0,9мм) встречалось чаще у мужчин как в общей возрастной группе (n=25), так и в отдельном анализе. Атеросклеротическое поражение сонных артерий было также связано с мужским полом во всех исследуемых группах. Таким образом, наши результаты подтверждают то, что мужской пол является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Впрочем, тестостерон тоже играет роль в развитии ССЗ. Недавние исследования показали такое же защитное влияние этого гормона на состояние

сосудов [120]. Уровень тестостерона в крови является независимым предиктором увеличения ригидности сонных артерий у мужчин [281].

Чтобы разобраться в этом вопросе, необходимы более масштабные исследования, которые помогут выяснить влияние тестостерона на жесткость артерий, в том числе, у мужчин со сниженным его уровнем при наличии и при отсутствии факторов сердечно-сосудистого риска.

Известно, что показатели углеводного обмена также оказывают негативное влияние на сосудистую стенку [168]. Мы изучали связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с уровнем глюкозы.

В нашей работе была продемонстрирована связь уровня глюкозы с изучаемыми микроскопическими характеристиками сонных артерий в обеих возрастных группах. Наибольшая связь установлена с атеросклерозом и показателями толщины сосудистой стенки.

Кроме того, повышенный уровень глюкозы был связан с ТКММ превышающим 0,9 мм и наличием атеросклеротического поражения. Связь была установлена также в обеих возрастных группах. Однако следует отметить, что в младшей возрастной группе связь чуть более выражена, особенно это видно на примере с атеросклерозом. Это, в свою очередь, указывает на то, что глюкоза оказывает влияние на состояние сосудистой стенки в течение всей жизни [35].

Повышенный уровень глюкозы крови приводит к повреждению эндотелия, приводя к эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь, способствует снижению продукции вазодилаторов (например, NO) и увеличению продукции сосудосуживающих медиаторов (эндотелина). Снижение NO способствует увеличению активных форм кислорода в интиме, а значит развитию оксидативного взрыва и выбросу цитокинов воспаления [73].

Увеличение уровня глюкозы приводит к пролиферации миоцитов средней оболочки артерий и миграции их во внутреннюю, с дальнейшей их дифференцировкой в различные фенотипы [302]. Происходит нарушение соотношения эластического и коллагенового компонентов в сторону увеличения

последнего, за счет образования конечных продуктов гликирования, а также активации металлопротеаз, расщепляющих эластин [66, 246]. Снижение эластичности сосудистой стенки приводит к увеличению её жесткости, что также является фактором, увеличивающим уровень артериального давления [183].

Связь повышенного уровня глюкозы с наличием атеросклеротического поражения сосудов, что была также установлена в нашей работе, вполне закономерна. Известно, что у больных сахарным диабетом более высокий риск развития атеросклероза сосудов и течение его у таких больных всегда тяжелее, сопровождающееся развитием осложнений в более короткие сроки [70, 112].

Наиболее важными причинами смерти при сахарном диабете являются разрыв бляшек и тромбоз сосудов, при этом атероматозные массы более липидизированны, а покрышка бляшки содержит большее количество макрофагов и лимфоцитов, чем в АСБ людей, не страдающих сахарным диабетом [101, 275].

Результаты нашего исследования продемонстрировали наличие взаимосвязей между отдельными характеристиками стенки сонных артерий и толщиной подкожно-жировой клетчатки, которая являлась маркером ожирения. Однако, достоверная положительная связь была выявлена только в младшей возрастной группе. Толщина ПЖК живота характеризует глубинное, абдоминальное ожирение. В ряде исследований указывается, что повышенное отложение абдоминального жира приводит к структурно-функциональным изменениям сосудистой стенки [166, 219, 256].

Ожирение, как фактор сердечно-сосудистого риска, видимо, воздействует на артериальную стенку преимущественно в молодом возрасте. Т.е. с возрастом воздействие факторов риска либо снижается, либо прекращается совсем. Это подтверждается в нашей работе, а также данными других исследователей [80, 286]. В связи с этим, высказывается мнение о том, что ожирение является менее важным фактором риска, чем гипергликемия. Результаты показывают, что в

старшем возрасте развивается некоторая устойчивость к влиянию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

В связи с этим можно сделать вывод о том, что профилактические мероприятия ожирения как ФР развития сердечно-сосудистых катастроф должны быть направлены прежде всего на лиц молодого возраста. В старшем возрасте оптимальной тактикой будет контроль болезни и предупреждение её декомпенсации.

В нашем исследовании изучались также связи показателей функции почек (уровни креатинина, мочевины и СКФ) с морфологическими характеристиками стенки сонной артерии. На сегодняшний момент имеются неоднозначные данные о том, что состояние мочевыводящей систем также сказывается на артериях организма [65].

В нашей работе продемонстрирована связь показателей функции почек с морфологическими изменениями стенки артерий в младшей возрастной группе. В старшей связь отмечалась с косвенными показателями жесткости артериальной стенки и только в группе старшего возраста. При этом ни у кого из нами исследуемых в постмортальном анализе патологии почек выявлено не было. Наличие указанных связей подтверждает данные других работ по этой теме [91, 161].

По результатам нашей работы установлено, что несмотря на то, что более значимые изменения уровня креатинина и СКФ были отмечены в старшей возрастной группе, все значения оставались в диапазоне нормы. Лишь уровень мочевины превышал нормальные значения в ряде случаев, сохраняя корреляции с интимой и ТКИМ в группе старшего возраста.

Известно, что уровень мочевины крови может изменяться по причинам, не связанным с почечной функцией. В большей степени он зависит от катаболических процессов в организме, потребления белка и образования её из аммиака в печени [304]. Кроме того, нормальный диапазон уровня мочевины сильно зависит от возраста и пола [53]. Вероятно, что в нашем исследовании

повышенный уровень мочевины был результатом метаболических особенностей, а не нарушенной функции почек. Однако мочевина может рассматриваться как фактор сердечно-сосудистого риска не зависимо от этого [109].

Предполагается, что повышенный уровень мочевины приводит к продукции активных форм кислорода непосредственно в интима сосудов, активируя тем самым те же патофизиологические пути, что и при гипергликемии. Происходит запуск воспалительной реакции эндотелием, увеличивается активность изоформ протеинкиназы C, что способствует накоплению конечных продуктов гликирования. Т.е. повышенный уровень мочевины вызывает эндотелиальную дисфункцию и запускает атеросклеротические процессы [292].

В ходе нашей работы был проведен иммунофлюоресцентный анализ стенки сонных артерий для выявления лейкоцитарных антигенов (CD3 – Т-лимфоциты, CD20 – В-лимфоциты, CD68 – макрофаги) с целью изучить наличие и тяжесть воспалительной реакции в артериях, её возрастные различия, связь с изученными микроскопическими характеристиками, а также связь с факторами сердечно-сосудистого риска.

Площадь распределения иммунореактивного материала всех изучаемых маркеров в группе старшего возраста была статистически значимо больше. Экспрессия CD68 сонных артериях была примерно одинаковой как в младшей, так и старшей группах с распределением по всем слоям стенки. В старшей группе иногда в виде инфильтративных скоплений. Реакция CD20 оказалась иммунонегативной в группе младшего возраста. В старшей – слабо выражена с распределением только в интима. CD3 экспрессировался в обеих возрастных группах, более выраженно – в группе старшего возраста. Иммунопозитивный материал был выявлен только во внутренней оболочке сосудов.

Роль воспалительной реакции в развитии возрастных изменений стенок сосудов абсолютно доказана [176] и данные нашей работы подтверждают это. Нами была установлена достоверная связь иммунопозитивных CD3, CD20, CD68

со всеми микроскопическими характеристиками сонных артерий в обеих возрастных группах. В старшей возрастной группе связь воспаления и была чуть более выраженной, чем в группе младшего возраста, особенно это видно на примере с атеросклерозом. Полученные результаты вполне логичны, поскольку скопление воспалительных клеток в стенке приводит к её общему утолщению. Связь воспаления с атеросклерозом изучена давно и с возрастом она, по-видимому, только усиливается.

Воспаление – защитная реакция организма, которая возникает в ответ на воздействие внешних и внутренних факторов. Реакции свободнорадикального окисления организма блокируются не полностью, что приводит к усилению выработки активных форм кислорода, которые приводят к клеточному повреждению [69]. В ответ на окислительный взрыв развивается воспалительная реакция, которая со временем переходит в хронический процесс. Эндотелиальные клетки повреждаются, на некоторых участках «оголяется» базальная мембрана сосудистой стенки [293]. Вместе с тем увеличивается и её проницаемость. В стенку артерии проникают различные медиаторы, которые, в свою очередь, также являются провоспалительными, приводя к окислительному стрессу в сосудистой стенке и появлению в ней клеток воспаления [305].

В ходе развития хронической воспалительной реакции нарушается функция гладких миоцитов меди, что находит подтверждение в работе Шевченко О.П., Мишнева О.Д., где указывается на атрофию средней оболочки артериальной стенки, приводя к её перестройке [41]. Кроме того, в меди сосудов определяются гладкомышечные клетки с разными фенотипами. Чаше миоциты размножаются и перемещаются во внутреннюю оболочку сосудов, при этом дифференцировка их может идти в сторону макрофагального фенотипа, что будет приводить к появлению ксантомных клеток и развитию атеросклероза. Также их фенотип может меняться на фибробластический, такие ГМК будут вырабатывать коллаген и способствовать нарушению эластического каркаса

стенки с увеличением её жесткости. На начальных этапах миграция и накопление миоцитов в интима способствует утолщению сосудистой стенки [237].

В нашем исследовании связь иммуногистохимических маркеров воспаления с микроскопическими характеристиками сонных артерий в старшей возрастной группе была более выражена. Несмотря на то, что выраженность процессов свободнорадикального окисления с возрастом меняется в сторону снижения [58]. В нашем случае, по-видимому, пусковым механизмом воспаления послужили внешние воздействия, в результате которых воспалительные процессы в стенке сонных артерий с возрастом только усиливались.

Следующим шагом стало изучение связи маркеров хронического воспаления в сосудистой стенке с факторами сердечно-сосудистого риска. Поскольку в нашем случае маркеры хронического воспаления – это клетки, которые накапливаются в стенке сосудов, то изменение их количества можно рассматривать и как структурные изменения артерий.

Нами была установлена статистически значимая связь удельной площади распределения CD3, CD20, CD68 в стенке сосудов с возрастом, уровнем глюкозы, толщиной подкожно-жировой клетчатки и показателями функции почек.

Полученные данные подтверждаются и работами других исследователей. Установлено, что с возрастом идет повышение воспалительных агентов (TNF- α , IL-6), индуцируя при этом постоянную концентрацию медиаторов воспаления в крови. Многочисленные факторы ответственны за это, в числе наиболее вероятных, возрастное снижение половых гормонов и общей мышечной массы [253].

Подтверждается связь ожирения с хроническим воспалением при старении организма. Доказано, что избыточное увеличение висцерального жира приводит к продукции медиаторов воспаления. Увеличенные в объеме адипоциты

продуцируют TNF- α , IL-6 в случае повышения потребления пищи и расхода энергии тела [272].

Хроническое воспаление может стать причиной повышения глюкозы в организме. При этом будет происходить снижение синтеза NO в эндотелиальных клетках и усиление окислительного стресса. Это в свою очередь замыкает порочный круг усилением воспаления, в том числе, в сосудистой стенке, утолщая её и/или ускоряя в ней атеросклеротические изменения [133].

Воспаление, наряду с окислительным стрессом способствует миграции липопротеидов, макрофагов, лимфоцитов, а также фибробластических элементов с стенку сосуда. В разной степени выраженности это может происходить как физиологический процесс или же быть вызван внешними факторами, в том числе, известными факторами риска.

Интересным представляется тот факт, что с возрастом происходит уменьшение связи некоторых факторов риска и маркеров хронического воспаления в стенке сосудов, в то время как изменение почечной функции оказывает большее влияние на воспаление в старшем возрасте. Видимо, повышенный уровень глюкозы и ожирение более связано с развитием сердечно-сосудистых катастроф в молодом возрасте, чем в старшем [92, 230].

Таким образом, данные полученные в нашей работе соотносятся с современными представлениями о старении сердечно-сосудистой системы.

Заключение

В результате проведенного нами исследования было установлено, что стенка сонных артерий может иметь значительные изменения, даже в условиях отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний 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 нашего исследования согласуются с имеющимся мнением о разных фенотипах возраст-ассоциированных изменений. Косвенные показатели жесткости стенки сонных артерий, которые мы вычисляли (коэффициент извилистости окончатых эластических мембран, 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 сердечно-сосудистых заболеваний 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. Этим можно резюмировать, что профилактика начала развития сердечно-сосудистых заболеваний 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 стенки 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 стенке артерий, опосредованных воспалительной реакцией.

Клетки воспаления – Т- и В-лимфоциты, макрофаги имели более выраженную экспрессию и площадь распределения иммунного материала в группе старшего возраста. Кроме того, нами была установлена их связь со

микроскопическими характеристиками сонных артерий в обеих возрастных группах. В нашем 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 у возрастных лиц деструктивное действие от воспаления имеет большую выраженность, которое уже менее зависит от каких-либо внешних воздействий.

Подводя итог всему вышеизложенному, можно сказать, что проведенное нами исследование укладывается в современные представления о том, что старение сосудов приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на это требуются более глубокое изучение данной проблемы. Наиболее перспективными направлениями в этой области можно считать выявление новых факторов сердечно-сосудистого риска и их связь с возраст-ассоциированными изменениями в стенке сосудов. Подобные исследования помогут решить вопрос о более точной диагностике сосудистых изменений, а значит и более ранней их профилактики.

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 в группе старшего возраста 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 имел достоверные корреляции (с K_{OEM} $r=0,34$ ($p=0,014$), 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 сочетано, 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) имеет различия между группами разного возраста. Отмечена однонаправленная экспрессия макрофагального маркера (CD68) с распределением иммунопозитивного материала в интима и меди сонных артерий (2 балла). В-лимфоцитарный маркер (CD20) имел слабовыраженную 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 интима 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 морфологических и клинических дисциплин – гистологии, патологической анатомии, патологической физиологии, кардиологии в высших учебных заведениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека: (Вопросы морфогенеза и патогенеза) / Г.Г. Автандилов // Акад. мед. наук СССР. - Москва: Медицина, 1970. – 208 с.
2. Автандилов, Г.Г. Морфометрия в патологии / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1973. – 84 с.
3. Адаптационные и патологические изменения эндотелия при l-pame-индуцированной дисфункции в эксперименте / А. В. Шилов, М. В. Мнихович, Р. Е. Калинин, Л.В. Кактурский, И.А. Сучков, С.В. Рудницкий, О.В. Машковцев, Г.П. Казанцева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 4. – С. 282 – 286.
4. Анестиади, В. Морфогенез атеросклероза / В. Анестиади, В. Нагорнев. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 324 с.
5. Аничков, Н.Н. Современное состояние проблемы атеросклероза / Н.Н. Аничков, В.Д. Цинзерлинг // Труды конференции Отдела патологической анатомии Института экспериментальной медицины АМН СССР и Института терапии АМН СССР под ред. Н.Н. Аничкова и А.Л. Мясникова (Ленинград 30/X – 1/XI 1952г.). – М., 1953. – С. 7 – 18.
6. Бородина, К. М. Исследование возрастных изменений сосудов / К. М. Бородина // Региональный вестник. – 2019. – Т. 20. – №35. – С. 23 – 24.
7. Вихерт, А.М. Роль возрастных и приспособительных изменений сосудистой стенки в атерогенезе в свете учения академика И.В. Давыдовского об атеросклерозе / А.М. Вихерт, В.С. Жданов // Архив патологии. – 1988. – Т.50. – С. 8 – 16.
8. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 76 – 84.
9. Влияние липоидоза коллагеновых волокон на развитие атеросклеротических бляшек коронарных артерий при ишемической

- болезни сердца / В. С. Жданов, И. П. Дробкова, В. Г. Цыпленкова, С. П. Веселова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – Т. 1. – №26. – С. 60 – 67.
10. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г. А. Фадеев, Р. Г. Фатыхов, Н. А. Цибульский, О.Ю. Михопарова, О.Б. Ощепкова, А.И. Абдурахманова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13. – № 6. – С. 62 – 67.
 11. Галенко, А. С. Роль и функции эндотелия - краткая характеристика вопроса и вклад отечественных ученых в его изучение / А. С. Галенко, Д. В. Захаров, К. А. Лосева // University Therapeutic Journal. – 2020. – Т. 2. – № 2. – С. 46 – 54.
 12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: «Парктика», 1999 – 459 с.
 13. Давыдовский, И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека / И.В. Давыдовский. – М.: Медгиз, 1958. – Т.2. – с. 669.
 14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко и др. // Атеросклероз и дислипидемии. - 2020. – Т.1. – №38. – С. 7-40.
 15. Жесткость сосудистой стенки и атеросклероз у пациентов с артериальной гипертензией / И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова, О. П. Мельникова, О. С. Павлова // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С. 536 – 543.
 16. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с
 17. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 7 – 122.
 18. Коржевский, Д.Э. Основы гитологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.

- 19.Морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий у пациентов с инфарктом миокарда / Л. Н. Слатова, Т. А. Федорина, А. В. Бормотов, М.Ю. Самычин, И.М. Буклешева // Наука и инновации в медицине. – 2017. – Т. 2. – №6. – С. 15 – 19.
- 20.Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции / А. В. Шилов, М. В. Мнихович, Р. Е. Калинин, И.А. Сучков, Л.В. Кактурский, С.В. Рудницкий, Л.В. Нечаев // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 115 – 121.
- 21.Морфофункциональные изменения артерий в зависимости от возраста и курения у мужчин и женщин / Е. А. Улубиева, А. Г. Автандилов, Н. Х. Габитова, К. В. Чельдиев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 4. – С. 136 – 150.
- 22.Морфофункциональные особенности стенки артерии мышечно-эластического типа при эндотелиальной дисфункции / Л. В. Кактурский, Т. В. Безуглова, Д. С. Куш, М.В. Мнихович, Г.В. Ушанов, С.К. Халави, И.В. Васин, С.В. Снегур, Ю.Г. Павлова, Н.Г. Малюгин, А.В. Романов, Г.В. Ушанов, В.А. Балаянц // Однораловские морфологические чтения: Сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием, Воронеж, 19–20 декабря 2019 года. – Воронеж: ООО "Издательство "Научная книга", 2019. – С. 111 – 113.
- 23.Наследов, А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследова // Санкт-Петербург: Издательский дом «Питер», 2011. – 399 с.
- 24.Обрезан, А. А. Влияние модификации образа жизни и гипотензивной терапии на упруго-эластические свойства крупных сосудов и артериальный возраст у больных гипертонической болезнью / А. А. Обрезан, А. М. Туктаров, А. Е. Филиппов // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 143.

25. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова, О.А. Дегтерева, Ф.А. Тугушева, И.М. Зубина // Нефрология. – 2007. – Т.11. – №4. – С. 28 – 46.
26. Особенности экспрессии виментина, десмина и фактора роста эндотелия сосудов в средней оболочке стенки аорты в норме и при аневризме брюшного отдела аорты / Н. А. Юзефович, О. А. Юдина, И. А. Мельников, Т. М. Студеникина // Медицинские новости. – 2017. – № 8. – С. 71 – 76.
27. Оценка факторов риска развития атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением на основе использования калькулятора Aterostop / П. П. Малышев, М. Ю. Зубарева, А. А. Аншелес, И. В. Сергиенко // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т. 2. - №43. – С. 57 – 65.
28. Патологоанатомическая характеристика легкоранимой атеросклеротической бляшки и методы ее визуализации / О. Д. Мишнев, О. П. Шевченко, Н. Л. Лысова, О.А. Трусов, А.И. Щеголев, А.О. Шевченко // Медицинская визуализация. – 2006. – № 2. – С. 111 – 117.
29. Питание и избыточная масса тела у подростков в контексте ранней профилактики атеросклероза / Д. В. Денисова, И. П. Березовикова, А. К. Кунцевич, Щербакова Л.В., Батлук Т.И. // Атеросклероз. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 52 – 57.
30. Роль воспаления при атеросклерозе венечных артерий сердца / Н. Л. Лысова, О. А. Трусов, М. М. Беляков, А.О. Шевченко, О.Д. Мишнев // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 25 – 27.
31. Роль гладких миоцитов и протеогликанов в неоангиогенезе атеросклеротической бляшки / С. С. Тодоров, Р. В. Сидоров, Е. П. Талалаев, И. Ф. Шлык // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 39 – 42.

32. Саркисов, Д.С. Руководство по гистологической технике / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Петров. – М.: Медицина. – 1996. – 242 с.
33. Современные подходы к хирургическому лечению атеросклеротических поражений поверхностной бедренной артерии (обзор литературы) / С. А. Папоян, А. А. Щеголев, А. Н. Радченко, И. С. Абрамов // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2019. – Т. 13. – № 3. – С. 87 – 93.
34. Стражеско, И.Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У.Акашева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12. – С.118 – 128.
35. Стражеско, И.Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12. – С.244 – 252.
36. Телоциты - интерстициальные стволовые клетки мезенхимального происхождения / Т. В. Сухачева, Н. В. Низяева, М. В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.И. Щеголев, Р.А. Серов // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14. – № 5. – С. 228 – 229.
37. Тодоров, С. С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий / С. С. Тодоров // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 1. – С. 57 – 61.
38. Туманова, И. Е. Биохимическая характеристика трупной крови и крови живых лиц с патологией сердечно-сосудистой системы и повреждениями травматического характера / И. Е. Туманова, А. Н. Панкрушина, В. К.

- Дадабаев // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2014. – № 3. – С. 36-41.
39. Цибизова, Ю. А. Морфометрические особенности сердца и его сосудов в зависимости от пола и возраста человека / Ю. А. Цибизова, Н. А. Трушель, Е. Н. Шестакович // Морфологические науки и клиническая медицина : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РСФСР и ЧАССР, доктора медицинских наук, профессора Валентины Васильевны Амосовой, Чебоксары, 26–27 сентября 2019 года. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2019. – С. 143 – 146.
40. Черская, М. С. Возрастные и половые различия мозгового кровообращения у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом / М. С. Черская, В. Г. Гурьянов, О. С. Комиссарова // Семейная медицина. – 2020. – Т. 4. – №90. – С. 71 – 76.
41. Шевченко, О.П. Ишемическая болезнь сердца / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. — М.: Реафарм, 2005. – 416 с
42. Шлапакова, Т. И. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии / Т. И. Шлапакова, Р. К. Костин, Е. Е. Тягунова // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46. – № 5. – С. 466 – 485.
43. 10-Year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the mesa (multi-ethnic study of atherosclerosis) with validation in the HNR (heinz nixdorf recall) study and the DHS (dallas heart study) / R.L. McClelland, N.W. Jorgensen, M. Budoff, M.J. Blaha, W.S. Post, R.A. Kronmal, D.E. Bild, S. Shea, K. Liu, K.E. Watson, A.R. Folsom, A. Khera, C. Ayers, A.A. Mahabadi, N. Lehmann, K.H. Jöckel, S. Moebus, J.J. Carr, R. Erbel, G.L. Burke // J. Am. Coll. Cardiol. - 2015. – Vol. 66. – P. 1643 – 1653.

- 44.17 beta-estradiol attenuates voltage-dependent Ca^{2+} currents in A7r5 vascular smooth muscle cell line / F. Zhang, J.L. Ram, P.R. Standley, J.R. Sowers // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. 975 – 980.
- 45.17 β -Estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca^{+} / T. Caulin-Glaser, G. Garcia-Cardena, P. Sarrel, W.C. Sessa, J.R. Bender // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 885 – 892.
- 46.A multi-omics view of the complex mechanism of vascular calcification / Y. Qian, L. Li, Z. Sun, J. Liu, W. Yuan, Z. Wang // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol.135. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111192.
- 47.A Novel Type 2 Diabetes Mouse Model of Combined Diabetic Kidney Disease and Atherosclerosis / K. E. Bornfeldt, F. Kramer, A. Batorsky, J. Choi, K.L. Hudkins, P. Tontonoz, Ch.E. Alpers, J.E. Kanter // *Am. J. Pathol.* – 2018. – P. 343 – 352.
- 48.Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure / P. Vallance, A. Leone, A. Calver, J. Collier, S. Moncada // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 572 – 575.
- 49.Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation / J.A. Kim, H.J. Jang, L.A. Martinez-Lemus, J.R. Sowers // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302. – P. 201 – 208.
- 50.Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women / D.M. Gilligan, D.M. Badar, J.A. Panza, A.A. Quyyumi, R.O. Cannon 3rd // *Circulation.* – 1994. – Vol.90. – P. 786 – 790.
- 51.Advanced glycation end products: a molecular target for vascular complications in diabetes / S. Yamagishi, N. Nakamura, M. Suematsu, K. Kaseda, T. Matsui // *Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 32 – 40.
- 52.Adventitial fibroblast-derived vascular endothelial growth factor promotes vasa vasorum-associated neointima formation and macrophage recruitment / X.D. Li,

- M.N. Hong, J. Chen, Y.Y. Lu, M.Q. Ye, Y. Ma, D.L. Zhu, P.J. Gao // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116. – №3. – P. 708 – 720.
53. Age- and sex-specific reference intervals for blood urea nitrogen in Chinese general population / Q. Liu, Y. Wang, Z. Chen, X. Guo, Y. Lv // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol.11. – №1. doi: 10.1038/s41598-021-89565-x.
54. Age-dependent decline of in vitro migration (basal and stimulated by IGF-1 or insulin) of human vascular smooth muscle cells / A. Ruiz-Torres, R. Lozano, J. Melon, R. Carraro // *J Gerontol. A Biol. Sci Med. Sci.* – 2003. – Vol. 58. – P. 1074 – 1077.
55. Age-related changes in composition and mechanical properties of the tunica media of the upper thoracic human aorta / M. Spina, S. Garbisa, J. Hinnie, J.C. Hunter, A. Serafini-Fracassini // *Arteriosclerosis.* – 1983. – Vol. 3. – P. 64 – 76.
56. Age-related Impairment of Vascular Structure and Functions / X. Xu, B. Wang, C. Ren, J. Hu, D.A. Greenberg, T. Chen, L. Xie, K. Jin // *Aging Dis.* – 2017. Vol. 8. – № 5. – P. 590 – 610.
57. Age-related loss of proliferative activity of human vascular smooth muscle cells in culture / A. Ruiz-Torres, A. Gimeno, J. Melon, L. Mendez, F.J. Munoz, M. Macia // *Mech. Ageing Dev.* – 1999. – Vol. 110. – P. 49 – 55.
58. Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study / M. Andriollo-Sanchez, I. Hininger-Favier, N. Meunier, E. Venneria, J.M. O'Connor, G. Maiani, C. Coudray, A.M. Roussel // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol.59. – №2. – P. 58 – 62.
59. Aggravated Atherosclerosis and Vascular Inflammation With Reduced Kidney Function Depend on Interleukin-17 Receptor A and Are Normalized by Inhibition of Interleukin-17A. / J. Nordlohne, A. Helmke, Sh. Ge, S. Rong, R. Chen, A. Waisman, H. Haller, S. von Vietinghoff // *JACC: Basic Transl. Sci.* – 2018. – P. 54 – 66.

60. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function / Y.B. Somani, J.A. Pawelczyk, M.J. De Souza, P.M. Kris-Etherton, D.N. Proctor // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2019. – Vol.317. – №2. – P. H395 – H404.
61. Aging-associated metabolic disorder induces Nox2 activation and oxidative damage of endothelial function / L.M. Fan, S. Cahill-Smith, L. Geng, J. Du, G. Brooks, J.M. Li // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – Vol.108. – P. 940 – 951.
62. Amizuka, N. Histology of epiphyseal cartilage calcification and endochondral ossification / N. Amizuka // *Frontiers in Bioscience.* – 2012. – Vol. 4. – №6. – P. 2085 – 2100.
63. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium / H. Li, M.I. Cybulsky, M.A. Gimbrone, P. Libby // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 197 – 204.
64. Arterial Stiffness and Cardiometabolic-Based Chronic Disease: The Kardiovize Study / I. Pavlovska, J.I. Mechanick, G.A. Maranhao Neto, M.M. Infante-Garcia, R. Nieto-Martinez, S. Kunzova, A. Polcrova, R. Vysoky, J.R. Medina-Inojosa, F. Lopez-Jimenez, G.B. Stokin, J.P. González-Rivas // *Endocr. Pract.* – 2021. – Vol.27. – №6. – P. 571 – 578.
65. Arterial stiffness in chronic kidney disease: a modifiable cardiovascular risk factor? / L. Pickup, A. Radhakrishnan, J.N. Townend, C.J. Ferro // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2019. – Vol.28. – №6. – P. 527 – 536.
66. Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and indication of a discriminative value / C.I. Monteiro, R.P. Simões, C.L. Goulart, C.D.D. Silva, A. Borghi-Silva, R.G. Mendes // *Clinics (Sao Paulo).* – 2021. – Vol.76. doi: 10.6061/clinics/2021/e2172.
67. Arterial structural changes with verapamil in spontaneously hypertensive rats / I. Koffi, M.E. Safar, C. Labat, P. Lacolley, A. Benetos, J.J. Mourad // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 732 – 738.

68. Assar, M.E. Diabetes and ageing-induced vascular inflammation / M.E. Assar, J. Angulo, L. Rodriguez-Manas // *J. Physiol.* – 2016. – Vol.594. – №8. – P. 2125 – 2146.
69. Association between Proinflammatory Markers, Leukocyte-Endothelium Interactions, and Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes: Role of Glycemic Control / A.M. de Marañón, F. Iannantuoni, Z. Abad-Jiménez, F. Canet, P. Díaz-Pozo, S. López-Domènech, I. Roldán-Torres, C. Morillas, M. Rocha, V.M. Víctor // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol.9. – №8. doi: 10.3390/jcm9082522.
70. Association between Sugar Intake and Intima Media Thickness as a Marker for Atherosclerosis: A Cross-Sectional Study in the Malmö Diet and Cancer Study (Sweden) / E. González-Padilla, S. Janzi, S. Ramne, C. Thuneland, Y. Borné, E. Sonestedt // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 5. doi: 10.3390/nu13051555.
71. Association of aortic stiffness and coronary vascular dysfunction in women with suspected ischemia and no obstructive coronary arteries / A. Anum, Ch. Shufelt, G. Cook-Wiens, J. Luu, B. Tjoe, C.N.B. Merz, J. Wei // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77. – № 18. – P. 90.
72. Association of traditional risk factors with carotid intima-media thickness and carotid plaque in asymptomatic individuals with a family history of premature cardiovascular disease / R.E. Azcui Aparicio, M.J. Carrington, J. Ball, W. Abhayaratna, S. Stewart, B. Haluska, T.H. Marwick // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2021. doi: 10.1007/s10554-021-02459-x.
73. Associations between macrovascular and renal microvascular dysfunction in type 2 diabetes and non-diabetes: the HELIUS study / C. F. Hayfron-Benjamin, A. G.B. Amoah, A.H.M.-van den Zee, E.P.M. van Charante, H. Galenkamp, B.-J. van den Born, C. Agyemang // *Microvascular. Research.* – 2021. – P. 1 – 7.
74. Augmented vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion when hypertension is superimposed on aging / N.L. Sehgel, Z. Sun, Z. Hong, W.C.

- Hunter, M.A. Hill, D.E. Vatner, S.F. Vatner // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 370 – 377.
75. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella, O. Herbin, J.D. Bouaziz, C.J. Binder, C. Uyttenhove, L. Laurans, S. Taleb, E. Van Vré, B. Esposito, J. Vilar, J. Sirvent, J. Van Snick, A. Tedgui, T.F. Tedder, Z. Mallat // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207. – P. 1579 – 1587.
76. Banegas, J.R., Townsend, R.R. Arterial stiffness and reference values / J.R. Banegas, R.R. Townsend // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 73. – №1. – P. 11 – 13.
77. Barr, D.P. Influence of estrogens on lipoproteins in atherosclerosis / D.P. Barr, E.M. Russ, H.A. Eder // *Trans. Assoc. Am. Physicians*. – 1952. – Vol. 65. – P. 102 – 113.
78. Barry, A. K. Local VE-cadherin mechanotransduction triggers long-ranged remodeling of endothelial monolayers / A.K. Barry, N. Wang, D.E. Leckband // *J. Cell Sci.* – 2015. – Vol. 128. – P. 1341 – 1351.
79. Basic Biology of Extracellular Matrix in the Cardiovascular System, Part I / G. del Monte-Nieto, J.W. Fischer, D.J. Gorski, R.P. Harvey, J.C. Kovacic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – P. 2169 – 2188.
80. Bhat S, Mocciaro G, Ray S. The association of dietary patterns and carotid intima-media thickness: A synthesis of current evidence / S. Bhat, G. Mocciaro, S. Ray // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 29. – №12. – P. 1273 – 1287.
81. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications / B.R. Kwak, M. Back, M.L. Bochaton-Piallat, G. Caligiuri, M.J. Daemen, P.F. Davies, I.E. Hoefer, H. Jo, R. Krams, S. Lehoux, C. Monaco, S. Steffens, R. Virmani, C. Weber, J.J. Wentzel, P.C. Evans // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3013 – 3020.

82. Biomechanical properties and chemical composition of the aorta in genetic hypertensive rats / K. Mizutani, K. Ikeda, Y. Kawai, Y. Yamori // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 481 – 487.
83. Bobryshev, Y.V. Dendritic cells and their role in atherogenesis / Y.V. Bobryshev // *Laboratory Investigation.* – 2010. – Vol. 90. – №7. – P. 970 – 984.
84. Bobryshev, Y.V. Vascular-associated lymphoid tissue (VALT) involvement in aortic aneurysm / Y.V. Bobryshev, R.S.A. Lord // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 154. – №1. – P. 15 – 21.
85. Cardio-ankle vascular index is associated with diabetic retinopathy in younger than 70 years patients with type 2 diabetes mellitus / O. Lamacchia, M. R. Sorrentino, G. Picca, M. Paradiso, P. Maiellaro, S. De Cosmo // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – P. 1 – 6.
86. Cardiovascular health behaviors and associations of sex, age, and education in adolescents - Results from the EVA Tyrol study / N. Gande, R. Pechlaner, B. Benoit, A. Staudt, K. Stock, Ch. Hochmayr, U. Kiechl-Kohlendorfer, M. Knoflach // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* – 2021. – P. 1286 – 1292.
87. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly / L. Ciumărnean, M.V. Milaciu, V. Negrean, O.H. Orășan, S.C. Vesa, O. Sălăgean, S. Iluț, S. I. Vlaicu // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2021. – Vol.19. – №1. – P. 207.
88. Cardiovascular risk prediction in healthy older people / J.T. Neumann, L.T.P. Thao, E. Callander, E. Chowdhury, J.D. Williamson, M.R. Nelson, G. Donnan, R.L. Woods, C.M. Reid, K.K. Poppe, R. Jackson, A.M. Tonkin, J.J. McNeil // *Geroscience.* – 2022. – Vol.44. – №1. – P. 403 – 413.
89. Carotid Atherosclerosis, Ultrasound and Lipoproteins / A. Iannuzzi, P. Rubba, M. Gentile, V. Mallardo, I. Calcaterra, A. Bresciani, G. Covetti, G. Cuomo, P. Merone, A. Di Lorenzo, R. Alfieri, E. Aliberti, F. Giallauria, M.N.D. Di Minno, G. Iannuzzo // *Biomedicines.* – 2021. – Vol.9. – №5. – P. 521.

90. Carotid endothelial shear stress reduction with aging is associated with plaque development in twelve years / C. Carallo, C. Tripolino, M.S. De Franceschi, C. Irace, X.Y. Xu, A. Gnasso // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 251. – P. 63 – 69.
91. Carotid intima-media thickness in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis / L.H. Peng, Y. He, W.D. Xu, Z.X. Zhao, M. Liu, X. Luo, C.S. He, J. Chen // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2021. – Vol. 33. – №11. – P. 2967 – 2977.
92. Cetin, D.C. Obesity in the elderly: more complicated than you think / D.C. Cetin, G. Nasr // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2014. – Vol.81. – P.51 – 61.
93. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration / M.C.H. Clarke, T.D. Littlewood, N. Figg, J.J. Maquire, A.P. Davenport, M. Goddard, M.R. Bennett // *Circulation Research*. – 2008. – Vol. 102. – №12. – P. 1529 – 1538.
94. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path / F. Inserra, P. Forcada, A. Castellaro, C. Castellaro // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. doi: 10.3389/fmed.2021.765924.
95. Chronic kidney disease is associated with vascular smooth muscle dysfunction but not with endothelial dysfunction / Y. Iwamoto, T. Maruhashi, M. Kajikawa, N. Oda, S. Kishimoto, S. Matsui, H. Hashimoto, Y. Aibara, F.M. Yusoff, T. Hidaka, Y. Kihara, K. Chayama, K. Noma, A. Nakashima, C. Goto, Y. Higashi // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 254. – P. 284 – 290.
96. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure / M. Wang, J. Zhang, R. Telljohann, L. Jiang, J. Wu, R.E. Monticone, K. Kapoor, M. Talan, E.G. Lakatta // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60. – P. 459 – 466.
97. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria / C. Dessapt, J. Karalliedde, M. Hernandez-Fuentes, P.P. Martin, G. Maltese, N. Dattani, R. Atkar, G. Viberti, L. Gnudi // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. – P. 875 – 877.

- 98.Clyne, A.M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport / A.M. Clyne // *Biochem. Soc. Trans.* – 2021. – Vol.49. – №1. – P. 313 – 325.
- 99.Comparison of carotid-femoral and brachial-ankle pulse-wave velocity in association with target organ damage in the community-dwelling elderly chinese: the northern shanghai study / Y. Lu, M. Zhu, B. Bai, C. Chi, S. Yu, J. Teliewubai, H. Xu, K. Wang, J. Xiong, Y. Zhou, H. Ji, X. Fan, X. Yu, J. Li, J. Blacher, Y. Zhang, Y. Xu // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol.6. – №2. doi: 10.1161/JAHA.116.004168.
- 100.Comparison of noninvasive continuous arterial blood pressure measured by NICAP with arterial line in elderly patients / Z. Xu, H. Chen, H. Zhou, X. Sun, J. Ren, H. Sun, C. Chen, G. Chen // *BMC Geriatr.* – 2022. – Vol.22. – №1. – P.108.
- 101.Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus / P.R. Moreno, A.M. Murcia, I.F. Palacios, M.N. Leon, V.H. Bernardi, V. Fuster, J.T. Fallon // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2180 – 2184.
- 102.Correlation Between Soluble Klotho and Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review / Q. Liu, L. Yu, X. Yin, J. Ye, S. Li // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol.12. doi: 10.3389/fphys.2021.711904.
- 103.Cox, R.H. Effects of age on the mechanical properties of rat carotid artery / R.H. Cox // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 233. – P. 256 – 263.
- 104.Cui, X.Y. Roles and functions of antisense lncRNA in vascular aging / X.Y. Cui, J.K. Zhan, Y.S. Liu// *Ageing Res Rev.* – 2021. –Vol. 72. doi: 10.1016/j.arr.2021.101480.
- 105.Cybulsky, M.I. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis / M.I. Cybulsky, M.A. Gimbrone // *Science.* – 1991. – Vol. 251. – P. 788 – 791.

- 106.Dasagrandhi, D. Atherosclerosis: nexus of vascular dynamics and cellular cross talks / D. Dasagrandhi, A. Muthuswamy, J.K. Swaminathan // *Mol. Cell. Biochem.* – 2022. – Vol.477. – №2. – P.571 – 584.
- 107.Deletion of Smooth Muscle Lethal Giant Larvae 1 Promotes Neointimal Hyperplasia in Mice / Y. Zhang, P. Yuan, X. Ma, Q. Deng, J. Gao, J. Yang, T. Zhang, C. Zhang, W. Zhang // *Front. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 13. doi: 10.3389/fphar.2022.834296
- 108.Development data associated with effects of stiffness softening of 3D-TIPS elastomer nanohybrid scaffolds on tissue ingrowth, vascularization and inflammation in vivo / L. Wua, A. Magaz, E. Maughan, N. Oliver, A. Darbyshire, M. Loizidou, M. Emberton, M. Birchall, W. Song // *Data in Brief.* – 2019. – P. 885 – 902.
- 109.Does Baseline BUN Have an Additive Effect on the Prediction of Mortality in Patients with Acute Pulmonary Embolism? / Y. Jenab, A.M. Haji-Zeinali, M.J. Alemzadeh-Ansari, S. Shirani, M. Salarifar, M. Alidoosti, H. Vahidi, M. Pourjafari, A. Jalali // *J. Tehran. Heart Cent.* – 2020. – Vol.15. – №2. – P. 57 – 63.
- 110.Dossetor, J.B. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia / J.B. Dossetor // *Ann Intern Med.* – 1966. – Vol.65. – P. 1287 – 1299.
- 111.Dynamic Crosstalk between Vascular Smooth Muscle Cells and the Aged Extracellular Matrix / J.C. Ribeiro-Silva, P. Nolasco, J.E. Krieger, A.A. Miyakawa // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – №18. doi: 10.3390/ijms221810175.
- 112.Early Vascular Ageing and Cellular Senescence in Chronic Kidney Disease / L. Dai, A. R. Qureshi, A. Witas, B. Lindholm, P. Stenvinkel // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2019. – P. 721 – 729.
- 113.Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, P.

- Cunha, V. Kotsis, K. Narkiewicz, G. Parati, E. Rietzschel, A. Scuteri, S. Laurent // *J Hypertens.* – 2013. – Vol.31. – №8. – P.1517 – 1526.
- 114.Early Vascular Aging in Hypertension / P.M. Nilsson // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol.7. – P. 6.
- 115.Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension / L. Ghiadoni, Y. Huang, A. Magagna, S. Buralli, S. Taddei, A. Salvetti // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol.19. – P. 547 – 551.
- 116.Effect of aging on elastin functionality in human cerebral arteries / E. Fonck, G.G. Feigl, J. Fasel, D. Sage, M. Unser, D.A. Rufenacht, N. Stergiopoulos // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 2552 – 2556.
- 117.Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) Study / M. Cushman, C. Legault, E. Barrett-Connor, M.L. Stefanick, C. Kessler, H.L. Judd, P.A. Sakkinen, R.P. Tracy // *Circulation.* – 1999. – Vol.100. – P.717 – 722.
- 118.Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial / K. Esposito, A. Pontillo, C. di Palo, G. Giugliano, M. Masella, R. Marfella, D. Giugliano // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – №14. – P. 1799 – 1804.
- 119.Effects of High-Fat and High-Fat/High-Sucrose Diet-Induced Obesity on PVAT Modulation of Vascular Function in Male and Female Mice / J.A. Victorio, D.M. Guizoni, I.N. Freitas, T.R. Araujo, A.P. Davel // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol.12. doi: 10.3389/fphar.2021.720224.
- 120.Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease / C.M. Webb, A.G. Elkington, M.M. Kraidly, N. Keenan, D.J. Pennell, P. Collins // *The American Journal of Cardiology.* – 2008. – Vol. 101. – №5. – P. 618 – 624.
- 121.Eicosapentaenoic acid improves endothelial Function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin / R.P.

- Mason, H. Dawoud, R.F. Jacob, S.C. Sherratt, T. Malinski // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 103. – P. 1231 – 1237.
122. Elastin degradation and vascular smooth muscle cell phenotype change precede cell loss and arterial medial calcification in a uremic mouse model of chronic kidney disease / A. Pai, E.M. Leaf, M. El-Abbadi, C.M. Giachelli // *The American Journal of Pathology.* – 2011. – Vol. 178. – №2. – P. 764 – 773.
123. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction / G. Jia, A.R. Aroor, C. Jia, J.R. Sowers // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* – 2019. – Vol. 1865. – №7. – P. 1802 – 1809.
124. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation / E. Linden, W. Cai, J.C. He, C. Xue, Z. Li, J. Winston, H. Vlassara, J. Uribarri // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – №3. – P. 691 – 698.
125. Endothelial mineralocorticoid receptor mediates diet-induced aortic stiffness in females / G. Jia, I. Habibi, A.R. Aroor, L.A. Martinez-Lemus, V.G. DeMarco, F.I. Ramirez-Perez, Z. Sun, M.R. Hayden, G.A. Meininger, K.B. Mueller, I.Z. Jaffe, J.R. Sowers // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 935 – 943.
126. Endothelial Progenitor Cells and Vascular Alterations in Alzheimer's Disease / A. Custodia, A. Ouro, D. Romaus-Sanjurjo, J.M. Pías-Peleteiro, H.E. de Vries, J. Castillo, T. Sobrino // *Front. Aging Neurosci.* – 2022. – Vol. 13. doi: 10.3389/fnagi.2021.811210.
127. Endothelial repair by stem and progenitor cells / X. Wang, R. Wang, L. Jiang, Q. Xu, X. Guo // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2022. – Vol. 163. – P. 133 – 146.
128. Endothelium in Coronary Macrovascular and Microvascular Diseases / S. Godo, J. Takahashi, S. Yasuda, H. Shimokawa // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 78. – №6. – P. S19 – S29.
129. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells / P. Libby, J.M. Ordovàs, K.R. Auger, H.

- Robbins, L.K. Birinyi, C.A. Dinarello // *Am. J. Path.* – 1986. – Vol.124. – P. 179 – 186.
130. Estrogen prevent atherosclerosis by attenuating endothelial cell pyroptosis via activation of estrogen receptor α -mediated autophagy / Q. Meng, Y. Li, T. Ji, Y. Chao, J. Li, Y. Fu, S. Wang, Q. Chen, W. Chen, F. Huang, Y. Wang, Q. Zhang, X. Wang, H. Bian // *J. Adv. Res.* – 2021. – P. 149 – 164.
131. Fibroblast Growth Factor 23 and α -Klotho Protein Are Associated with Adverse Clinical Outcomes in Non-Dialysis CKD Patients / E. Manou, E. Thodis, G. Arsos, P. Pasadakis, S. Panagoutsos, D. Papadopoulou, A. Papagianni // *Kidney Blood Press. Res.* – 2020. – Vol. 45. – №6. – P. 900 – 915.
132. Foote, K., Bennett, M.R. Molecular insights into vascular aging / K. Foote, M.R. Bennett // *Aging (Albany NY)*. – 2018. – Vol.10. – №12. – P.3647 – 3649.
133. Fredman, G., MacNamara, K.C. Atherosclerosis is a major human killer and non-resolving inflammation is a prime suspect / G. Fredman, K.C. MacNamara // *Cardiovasc. Res.* – 2021. – Vol.117. – №13. – P. 2563 – 2574.
134. Gender and age-related variability of macrophage representation in the internal thoracic artery wall: does it matter? / B. Perek, K. Kowalska, B. Kempisty, M. Nowicki, M. Dyszkiewicz-Konwińska, M. Puślecki, D. Ostalska-Nowicka, M. Jemielity, M. Jankowski, M.J. Nawrocki, A. Malińska // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2018. – Vol.32. – №4. – P. 791 – 802.
135. Gender is a determinant of carotid artery stiffness independent of age and blood pressure / Z. Wang, W. Li, W. Liu, J. Tian // *Br. J. Radiol.* – 2021. – Vol. 94. – №1119. doi: 10.1259/bjr.20200796.
136. Genes associated with type 2 diabetes and vascular complications / A. Montesanto, A.R. Bonfigli, P. Crocco, P. Garagnani, M. De Luca, M. Boemi, E. Marasco, C. Pirazzini, C. Giuliani, C. Franceschi, G. Passarino, R. Testa, F. Olivieri, G. Rose // *Aging (Albany NY)*. – 2018. – Vol.10. – №2. – P. 178 – 196.
137. Genetic risk score for fasting plasma glucose is independently associated with arterial stiffness: a Mendelian randomization study / M. Gottsäter, G. Hindy, M.

- Orho-Melander, P.M. Nilsson, O.A. Melander // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol.36. – №4. – P. 809 – 814.
- 138.Gimbrone, M.A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / M.A. Gimbrone, G.G. Garcia // *Circ. Res.* – 2016. – Vol.118. – P. 620-636.
- 139.Glass, C.K. Atherosclerosis: the road ahead / C.K. Glass, J.L. Witztum // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 503 – 516.
- 140.Glucose, glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy / T. Wendt, N. Tanji, J. Guo, B.I. Hudson, A. Bierhaus, R. Ramasamy, B. Arnold, P.P. Nawroth, S.F. Yan, V. D'Agati, A.M. Schmidt // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol.14. - №5. – P. 1383-1395.
- 141.Gupta, R.M., Plutzky, J. The Aging Aorta: Are We Only as Old as Our Endothelium? / R.M. Gupta, J. Plutzky // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2022. – Vol.42. – №2. – P.172 – 174.
- 142.Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio, E.J. Benjamin, M.S. Bittencourt, C.W. Callaway, A.P. Carson, A.M. Chamberlain, S. Cheng, F.N. Delling, et al. // *Circulation.* – 2021. – Vol.143. – P. e254 – e743.
- 143.Hemodynamic characteristics and early warnings in very old patients / H. Lian, X. Ding, H. Zhang, D. Liu, X. Wang // *Am. J. Transl. Res.* – 2021. – Vol.13. – №12. – P. 13310 – 13320.
- 144.Heritability of carotid artery distensibility in Hispanics: the Northern Manhattan Family Study / S.H. Juo, T. Rundek, H.F. Lin, R. Cheng, M.Y. Lan, J.S. Huang, B. Boden-Albala, R.L. Sacco // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 2357 – 2361.
- 145.Herrmann, J. The Endothelium - the Cardiovascular Health Barometer / J. Herrmann, A. Lerman // *Herz.* – 2008. – Vol.33. – P. 343 – 353.
- 146.High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue

- growth factors and fibronectin / S.V. Logvinov, N.V. Naryzhnaya, B.K. Kurbatov, A.S. Gorbunov, Y.G. Birulina, L.L. Maslov, P.R. Oeltgen // *Exp. Gerontol.* – 2021. – Vol.154. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543.
- 147.High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes / A.K. Death, E.J. Fisher, K.C. McGrath, D.K. Yue // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol.168. – P. 263 – 269.
- 148.High glucose macrophage exosomes enhance atherosclerosis by driving cellular proliferation & hematopoiesis / L. Bouchareychas, P. Duong, T.A. Phu, E. Alsop, B. Meechoovet, R. Reiman, M. Ng, R. Yamamoto, H. Nakauchi, W.J. Gasper, K. van Keure-Jensen, R.L. Raffai // *iScience.* – 2021. – P. 1 – 30.
- 149.High glucose promotes atherosclerosis through the activation of the NLRP3 inflammasome. / Y. Fan, Zh. Wan, D. Zhou, W. Wen, A. Ma, P. Xie // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – P. 29.
- 150.Histopathological characterization of intimal lesions and arterial wall calcification in the arteries of the leg of elderly cadavers / A. Vos, P.A. de Jong, D. Verdoorn, W.P.T.M. Mali, R.L.A.W. Bleys, A. Vink // *Clin. Anat.* – 2021. – Vol.34. – №6. – P. 835 – 841.
- 151.Hu, Z. Update on the Role of the Endothelial Glycocalyx in Angiogenesis and Vascular Inflammation / Z. Hu, I. Cano, P.A. D'Amore // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol.9. doi: 10.3389/fcell.2021.734276.
- 152.Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures / O.M. Tepper, R.D. Galiano, J.M. Capla, C. Kalka, P.J. Gagne, G.R. Jacobowitz, J.P. Levine, G.C. Gurtner // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2781 – 2786.
- 153.Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule / M.P. Bevilacqua, J.S. Pober, D.L. Mendrick, R.S. Cotran, M.A. Gimbrone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1987. – Vol. 84. doi: 10.1073/pnas.84.24.9238.
- 154.Imaging aortic wall inflammation / M.B.J. Syed, A.J. Fletcher, M.R. Dweck, R. Forsythe, D.E. Newby // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2019. – P. 440 – 448.

- 155.Imaging-guided evaluation of subclinical atherosclerosis to enhance cardiovascular risk prediction in asymptomatic low-to-intermediate risk individuals: A systematic review / R.E. Azcui Aparicio, J. Ball, S. Yiallourou, P. Venkataraman, T. Marwick, M.J. Carrington // *Prev. Med.* – 2021. – Vol. 153. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106819.
- 156.Immune mechanisms in arterial hypertension / U. Wenzel, J.E. Turner, C. Krebs, C. Kurts, D.G. Harrison, H. Ehmke // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 677 – 686.
- 157.Immune Mechanisms of Plaque Instability / T. Gerhardt, A. Haghikia, P. Stapmanns, D.M. Leistner // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol.8. doi: 10.3389/fcvm.2021.797046.
- 158.Immunity in Atherosclerosis: Focusing on T and B Cells / A.V. Poznyak, E.E. Bezsonov, T.V. Popkova, A.V. Starodubova, A.N. Orekhov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol.22. – №16. doi: 10.3390/ijms22168379.
- 159.Immunotherapeutic Strategies in Cancer and Atherosclerosis-Two Sides of the Same Coin / F.S. Nettersheim, F.S.R. Picard, F.F. Hoyer, H. Winkels // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol.8. doi: 10.3389/fcvm.2021.812702.
- 160.Impact of age, sex and heart rate variability on the acute cardiovascular response to isometric handgrip exercise / N. Cauwenberghs, V. Cornelissen, J.W. Christle, K. Hedman, J. Myers, F. Haddad, T. Kuznetsova // *J. Hum. Hypertens.* – 2021. – Vol.35. – №1. – P. 55 – 64.
- 161.Impact of Carotid Intima-Media Thickness on Long-term Outcome in Hemodialysis Patients / M.L. Patel, Radheyshyam, A. Verma, R. Sachan, R. Kamal // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol.7. – №6. – P. 281 – 738.
- 162.Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series / B.A. Ference, I. Graham, L. Tokgozoglu, A.L.J. Catapano // *Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol.72. – P.1141 – 1156.
- 163.Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman,

- C.N. Merz, H.B. Brewer Jr, L.T. Clark, D.B. Hunninghake, R.C. Pasternak, S.C. Smith Jr, N.J. Stone // *Circulation*. – 2004. – Vol.110. – P. 227 – 239.
164. In spontaneously hypertensive rats alterations in aortic wall properties precede development of hypertension / A.W. van Gorp, D.S. Schenau, A.P. Hoeks, H.A. Boudier, J.G. de Mey, R.S. Reneman // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. 1241 – 1247.
165. Increased aortic calpain-1 activity mediates age-associated angiotensin II signaling of vascular smooth muscle cells / L. Jiang, M. Wang, J. Zhang, R.E. Monticone, R. Telljohann, G. Spinetti, G. Pintus, E.G. Lakatta // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3. – №5. doi: 10.1371/journal.pone.0002231.
166. Indicators of Abdominal Adiposity and Carotid Intima-Media Thickness: Results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil) / M. Eickemberg, L.D.A.F. Amorim, M.D.C.C. Almeida, E.M.L. Aquino, M.J.M.D. Fonseca, I.S. Santos, D. Chor, M.F.S. Diniz, S.M. Barreto, S.M.A. Matos // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019. – Vol.112. – №3. – P. 220 – 227.
167. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging / E. Barbu, M.R. Popescu, A.C. Popescu, S.M. Balanescu // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol.23. – №2. – P. 963.
168. Influencing factors of supernormal vascular aging in Chinese population / B. Tao, Y. Li, C. Wang, X. Luo, S. Chen, G. Wang, P. Yang, L. Hou, L. Cui, S. Wu // *J. Hypertens.* – 2022. – Vol.40. – №2. – P. 381 – 388.
169. Inhibition of SRF/myocardin reduces aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension / N. Zhou, J.-J. Lee, Sh. Stoll, B. Ma, R. Wiener, C. Wang, K.D. Costa, H. Qiu // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – P.171 – 182.
170. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease / M.A. Hill, Y. Yang, L. Zhang, Z. Sun, G. Jia, A.R. Parrish, J.R. Sowers // *Metabolism*. – 2021. – Vol.119. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766.

171. Internal carotid and vertebral arteries diameters and their interrelationships to sex and left/right side / G. Spasojević, S. Vujmilović, Z. Vujković, R. Gajanin, S. Malobabić, N. Ponorac, L. Preradović // *Folia Morphol. (Warsz)*. – 2020. – Vol.79. – №2. – P. 219 – 225.
172. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity / K. Kobayashi, M. Akishita, W. Yu, M. Hashimoto, M. Ohni, K. Toba // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol.173. – P. 13 – 18.
173. Intima-media thickness of femoral arteries and carotids among an adult hypertensive Nigerian population: A case-control study to assess their use as surrogate markers of atherosclerosis / M.A. Soneye, A.J. Adekanmi, M.O. Obajimi, A. Aje // *Ann. Afr. Med.* – 2019. – Vol.18. – №3. – P. 158 – 166.
174. Jensen, L.F. The Phenotypic Responses of Vascular Smooth Muscle Cells Exposed to Mechanical Cues / L.F. Jensen, J.F. Bentzon, J. Albarrán-Juárez // *Cells*. – 2021. – Vol.10. – №9. doi: 10.3390/cells10092209.
175. Johnson, R.T. Mechanical programming of arterial smooth muscle cells in health and ageing / R.T. Johnson, R. Solanki, D.T. Warren // *Biophys Rev*. 2021. – Vol.13. – №5. – P. 757 – 768.
176. Kao TW, Huang CC. Inflammatory Burden and Immunomodulative Therapeutics of Cardiovascular Diseases / T.W. Kao, C.C. Huang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol.23. – №2. – P. 804.
177. Karas, R. H. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor / R.H. Karas, B.L. Patterson, M.E. Mendelsohn // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – №5. – P. 1943 – 1950.
178. Kawai T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M.V. Autieri, R. Scalia // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2021. – Vol. 320. – №3. – P. C375 - C391.
179. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults / A. Kühn, M. van der Giet, M.K. Kuhlmann, P.

- Martus, N. Mielke, N. Ebert, E.S. Schaeffner // *Am. J. Kidney Dis.* – 2021. – Vol.77. – №3. – P. 386 – 396.
- 180.KLF10 Deficiency in CD4⁺ T Cells Triggers Obesity, Insulin Resistance, and Fatty Liver / A.K. Wara, S. Wang, C. Wu, F. Fang, S. Haemmig, B.N. Weber, C.O. Aydogan, Y. Tesmenitsky, H. Aliakbarian, J.R. Hawse, M. Subramaniam, L. Zhao, P.T. Sage, A. Tavakkoli, A. Garza, L. Lynch, A.S. Banks, M.W. Feinberg // *Cell. Rep.* – 2020. – Vol.33. – №13. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108550.
- 181.Kusche-Vihrog, K. Salt controls endothelial and vascular phenotype / K. Kusche-Vihrog, B. Schmitz, E. Brand // *Pflügers Archiv.* – 2015. – Vol. 467. – P. 499 – 512.
- 182.Lang, F. Stiff endothelial cell syndrome in vascular inflammation and mineralocorticoid excess / F. Lang // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 146 – 147.
- 183.Lavrentyev, E.N. Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells / E.N. Lavrentyev, A.M. Estes, K.U. Malik // *Circ. Res.* – 2007. – Vol.101. – P. 455 – 464.
- 184.Lehmann, E.D. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound:in vivo biochemical correlates / E.D. Lehmann, K.D. Hopkins, R.G. Gosling // *Ultrasound Med. Biol.* – 1993. – Vol.19. – P. 683 – 710.
- 185.Li, J.K. Arterial Wall Properties in Men and Women: Hemodynamic Analysis and Clinical Implications / J.K. Li // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – V.1065. – P. 291 – 306.
- 186.Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *Nature.* – 2011. – Vol.473. – P. 317 – 325.
- 187.Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* – 2021. – Vol. 592. – №7855. – P.524 – 533.

- 188.Libby, P. Inflammatory and immune mechanisms in atherogenesis / P. Libby // *Atherosclerosis Reviews*. – 1990. – Vol.21. – P. 79 – 89.
- 189.Lim, M.A. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes / M.A. Lim, R.R. Townsend // *Clin. Geriatr. Med*. – 2009. – Vol.25. – P.191 – 205.
- 190.Longitudinal fasting blood glucose patterns and arterial stiffness risk in a population without diabetes / Y. Wu, J. Yu, C. Jin, Y. Li, J. Su, G. Wei, X. Zheng, J. Gao, W. Gao, S. Wu // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12. – №11. doi: 10.1371/journal.pone.0188423.
- 191.Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function / F.E. Corrigan, I. Al Mheid, D.J. Eapen, S.S. Hayek, S. Sher, G.S. Martin, A.A. Quyyumi // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 194. – P. 94 – 99.
- 192.Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance / A.R. Aroor, S. McKarns, V.G. Demarco, G. Jia, J.R. Sowers // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1543 – 1552.
- 193.Man, J.J. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis / J.J. Man, J.A. Beckman, I.Z. Jaffe // *Circ. Res*. – 2020. – Vol. 126. - №9. – P. 1297 – 1319.
- 194.Maruyama, Y. The human endothelial cell in tissue culture / Y. Maruyama // *Z. Zellforsch Mikrosk. Anat*. – 1963. – Vol. 60. – P. 69 – 79.
- 195.McCullough, A.J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA / A.J. McCullough // *J. Dig. Dis*. – 2011. – Vol. 12. – P. 333 – 340.
- 196.Mechanical, structural, and physiologic differences in human elastic and muscular arteries of different ages: Comparison of the descending thoracic aorta to the superficial femoral artery / M. Jadidi, S.A. Razian, M. Habibnezhad, E. Anttila, A. Kamenskiy // *Acta Biomater*. – 2021. – Vol.119. – P. 268 – 283.
- 197.Mechanisms of increased vascular stiffness down the aortic tree in aging, premenopausal female monkeys / D. Babici, R.K. Kudej, T. McNulty, J. Zhang, M. Oydanich, T. Berkman, K. Nishimura, S.P. Bishop, D.E. Vatner, S.F. Vatner

- // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2020. – Vol. 319. – №1. – P. H222 – H234.
198. Mechanisms of Vascular Aging / Z. Ungvari, S. Tarantini, A.J. Donato, V. Galvan, A. Csiszar // Circ. Res. – 2018. – Vol.123. – №7. – P. 849 – 867.
 199. Memmos, E., Papagianni, A. New Insights into the Role of FGF-23 and Klotho in Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients / E. Memmos, A. Papagianni // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2021. – Vol. 19. – №1. – P. 55 – 62.
 200. Metformin inhibits high glucose-induced smooth muscle cell proliferation and migration / D.M. Zhou, F. Ran, H.Z. Ni, L.L. Sun, L. Xiao, X.Q. Li, W.D. Li // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol.12. – №6. doi: 10.18632/aging.102955.
 201. MFG-E8 activates proliferation of vascular smooth muscle cells via integrin signaling / M. Wang, Z. Fu, J. Wu, J. Zhang, L. Jiang, B. Khazan, R. Telljohann, M. Zhao, A.W. Krug, M. Pikilidou, R.E. Monticone, R. Wersto, J. Van Eyk, E.G. Lakatta // Aging Cell. – 2012. – Vol. 11. – P. 500 – 508.
 202. Miano, J.M. Fate and State of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis / J.M. Miano, E.A. Fisher, M.W. Majesky // Circulation. – 2021. – Vol.143. – №21. – P. 2110 – 2116.
 203. Mirkhalikova, D. I. Morphological aspects of atherosclerosis / D. I. Mirkhalikova // Medicus. – 2021. – Vol. 2. - №38. – P. 30 – 34.
 204. Mitchell, G.F. Arterial stiffness and hypertension / G.F. Mitchell // Hypertension. – 2014. – Vol. 64. – P. 13 – 18.
 205. Modulation of neointimal lesion formation by endogenous androgens is independent of vascular androgen receptor / J. Wu, P.W. Hadoke, I. Mair, W.G. Lim, E. Miller, M.A. Denvir, L. B. Smith // Cardiovascular Research. – 2014. – Vol.103. – №2. – P. 281 – 290.
 206. Mohindra, R. Altered Vascular Extracellular Matrix in the Pathogenesis of Atherosclerosis / R. Mohindra, D.K. Agrawal, F.G. Thankam // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2021. – Vol.14. – №4. – P. 647 – 660.

207. Moon, S.K. In vitro cellular aging is associated with enhanced proliferative capacity, G1 cell cycle modulation, and matrix metalloproteinase-9 regulation in mouse aortic smooth muscle cells / S.K. Moon, B.Y. Cha, C.H. Kim // Arch. Biochem. Biophys. – 2003. – Vol. 418. – P. 39 – 48.
208. Moore, K. H. The glycocalyx: a central regulator of vascular function / K.H. Moore, H.A. Murphy, E.M. George // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2021. – Vol. 320. – P. R508 – R518.
209. Morioka, T., Mori, K., Emoto, M. Is Stiffness Parameter β Useful for the Evaluation of Atherosclerosis?~ Its Clinical Implications, Limitations, and Future Perspectives ~ / T. Morioka, K. Mori, M. Emoto // J. Atheroscler. Thromb. – 2021. – Vol.28. – №5. – P. 435 – 453.
210. mtDNA lineage analysis of mouse L-cell lines reveals the accumulation of multiple mtDNA mutants and intermolecular recombination / W. Fan, C.S. Lin, P. Potluri, V. Procaccio, D.C. Wallace // Genes Dev. – 2012. – Vol.26. – P. 384 – 394.
211. Myeloperoxidase-derived oxidants damage artery wall proteins in an animal model of chronic kidney disease–accelerated atherosclerosis / L. Zeng, A.V. Mathew, J. Byun, K.B. Atkins, F.C. Brosius 3rd, S. Pennathur // J. Biol. Chem. – 2018. – P. 7238 – 7249.
212. Najjar, S.S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? / S.S. Najjar, A. Scuteri, E.G. Lakatta // Hypertension. – 2005. – Vol.46. – P.454 – 462.
213. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content / K.D. O'Brien, T.O. McDonald, A. Chait, M.D. Allen, C.E. Alpers // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 672 – 682.
214. New insights into arterial stiffening: does sex matter? / B.O. Ogola, M.A. Zimmerman, G.L. Clark, C.M. Abshire, K.M. Gentry, K.S. Miller, S.H. Lindsey

- // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2018. – Vol.315. – №5. – P. H1073 - H1087.
- 215.New, S.E. Role of extracellular vesicles in de novo mineralization: an additional novel mechanism of cardiovascular calcification / S.E. New, E. Aikawa // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33. – P. 1753 – 1758.
- 216.Nița, A.-R. Signalling mechanisms in the cardiovascular protective effects of estrogen: With a focus on rapid/membrane signaling. / A.-R. Nița, G.A. Knock, R.J. Heads // Curr. Res. Physiol. – 2021. – P. 103 – 118.
- 217.Nitric oxide (NO) synthase but not NO, HNO or H₂ O₂ mediates endothelium-dependent relaxation of resistance arteries from patients with cardiovascular disease / M. Matthies, K. Rosenstand, I. Nissen, S. Muijtens, L.P. Riber, J.G.R. De Mey, M. Bloksgaard // Br. J. Pharmacol. – 2022. – Vol.179. – №5. – P. 1049 – 1064.
- 218.Nitric oxide release follows endothelial nanomechanics and not vice versa / J. Fels, C. Callies, K. Kusche-Vihrog, H. Oberleithner // Pflügers. Archiv. – 2010. – Vol. 460. – P. 915 – 923.
- 219.Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study / M. Gottsäter, G. Östling, M. Persson, G. Engström, O. Melander, P.M. Nilsson // J. Hypertens. – 2015. – Vol.33. – №5. – P. 957 – 965.
- 220.Nuamchit, T. The Relationship Between Glycemic Control and Concomitant Hypertension on Arterial Stiffness in Type II Diabetes / T. Nuamchit, D. Siriwhitayawan, P. Thitiwuthikiat // Vasc. Health Risk Manag. – 2020. – Vol. 16. – P. 343 – 352.
- 221.O'Rourke, M.F. Arteriosclerosis/Large Artery Disease. In: Berbari A., Mancia G. (eds) Arterial Disorders / M.F. O'Rourke // Springer. – 2015. – Vol.1. – P. 57 – 68.
- 222.Orlandi, A. Aging influences development and progression of early aortic atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits / A. Orlandi, M. Marcellini,

- L.G. Spagnoli // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1123 – 1136.
223. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease / A. Ismaeel, R.S. Brumberg, J.S. Kirk, E. Papoutsis, P.J. Farmer, W.T. Bohannon, R.S. Smith, J.L. Eidson, I. Sawicki, P. Koutakis // *Antioxidants*. – 2018. – Vol. 7. - № 10. – P. 145.
224. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio, S. Perrini, L. Laviola, F. Giorgino // *Vascul. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 1 – 19.
225. Para, I. Adipokines and Arterial Stiffness in Obesity / I. Para, A. Albu, M.D. Porojan // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57. – №7. – P. 653.
226. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair / F. Yan, X. Liu, H. Ding, W. Zhang // *Acta. Histochem.* – 2022. – Vol. 124. – №1. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151833.
227. Patel, J. Carotid intimomedial thickness as a primary marker of atherosclerosis in 100 patients of chronic kidney disease / J. Patel, M. Patil // *Kidney International Reports*. – 2019. – P. 274.
228. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro / C. Cerini, L. Dou, F. Anfosso, F. Sabatier, V. Moal, G. Glorieux, R. De Smet, R. Vanholder, F. Dignat-George, J. Sampol, Y. Berland, P. Brunet // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 92. – №1. – P. 140 – 150.
229. Peculiarities of cell composition and cell proliferation in different type atherosclerotic lesions in carotid and coronary arteries / A.N. Orekhov, E.R. Andreeva, I.V., Andrianova, Y.V. Bobryshev // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 212. – №2. – P. 436 – 443.
230. Peroxidasin promotes diabetic vascular endothelial dysfunction induced by advanced glycation end products via NOX2/HOCl/Akt/eNOS pathway / C. Jing,

- Zh. Guogang, L. Zhaoya, X. Qian, L. Chan, Ch. Guangjie, S. Ruizheng // *Redox Biology*. – 2021. – P. 1 – 14.
231. Perrotta, I. The microscopic anatomy of endothelial cells in human atherosclerosis: Focus on ER and mitochondria / I. Perrotta // *J. Anat.* – 2020. – Vol. 237. – №6. – P. 1015 – 1025.
232. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease / W.C. Schrottmaier, M. Mussbacher, M. Salzmann, A. Assinger // *Atherosclerosis*. – 2020. – P. 109 – 120.
233. Poredoš, P., Blinc, A. Arteriosclerosis and atherosclerosis of the lower limbs and cardiovascular risk / P. Poredoš, A. Blinc // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 340. – P. 44 – 45.
234. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study / B. Ibanez, A. Fernandez-Ortiz, L. Fernandes-Friera, I. Garcia-Lunar, V. Andres, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78. – №2. – P. 156 – 179.
235. Quantitation of the crosslinks, pyridinoline, deoxypyridinoline and pentosidine, in human aorta with dystrophic calcification / H. Hoshino, M. Takahashi, K. Kushida, T. Ohishi, K. Kawana, T. Inoue // *Atherosclerosis*. – 1995. – Vol. 112. – P. 39 – 46.
236. Recommendations for Improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association / R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin, A.P. Avolio, J.A. Chirinos, J.R. Cockcroft, K.S. Heffernan, E.G. Lakatta, C.M. McEniery, G.F. Mitchell, S.S. Najjar, W.W. Nichols, E.M. Urbina, T. Weber // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – №3. – P. 698 – 722.
237. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation / Y. Zhu, X. Xian, Z. Wang, Y. Bi, Q. Chen, X. Han, D. Tang, R. Chen // *Biomolecules*. – 2018. – Vol. 8. – P. 80.
238. Ridker, P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward

- consensus / P. M. Ridker // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49. – № 21. – P. 2129 – 2138.
239. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) / R. Ross, J.A. Glomset // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295. – P. 369 – 377.
240. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts) / R. Ross, J.A. Glomset // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295. – P. 420 – 425.
241. Sabbatini, A.R. Menopause-Related Estrogen Decrease and the Pathogenesis of HFpEF / A.R. Sabbatini, G. Kararigas // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – №9. – P. 1074 – 1082.
242. Sbierski-Kind, J. Perivascular stromal cells: Directors of tissue immune niches / J. Sbierski-Kind, N. Mroz, A.B. Molofsky // *Immunol. Rev.* - 2021. – Vol. 302. – №1. – P. 10 – 31.
243. Schiffrin, E.L. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury / E.L. Schiffrin // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2014. – Vol. 126. – P. 267 – 274.
244. Schiffrin, E.L. Mechanisms of remodelling of small arteries, antihypertensive therapy and the immune system in hypertension / E.L. Schiffrin // *Clin. Invest. Med.* – 2015. – Vol. 38. – P. 394 – 402.
245. Schloss, M.J., Nahrendorf, M. Some Macrophages Are Softies / M.J. Schloss, M. Nahrendorf // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49. – №2. – P. 199 – 201.
246. Sell, D.R. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation— a mini-review / D.R. Sell, V.M. Monnier // *Gerontology*. – 2012. – Vol.58. – P. 227 – 237.
247. Sex and Gender VascAgeNet Expert Group. Sex and Gender Aspects in Vascular Ageing - Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes / U. Seeland, J. Nemcsik, M.T. Lønnebakken, K. Kublickiene, H. Schluchter, C. Park, G. Pucci, I. Mozos, R.M. Bruno // *Heart. Lung. Circ.* – 2021. – Vol.30. – №11. – P.1637 – 1646.

248. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness / J.J. DuPont, R.M. Kenney, A.R. Patel, I.Z. Jaffe // *Br. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol.176. – №21. – P. 4208 – 4225.
249. Sex Differences in Myocardial and Vascular Aging / H. Ji, A.C. Kwan, M.T. Chen, D. Ouyang, J.E. Ebinger, S.P. Bell, T.J. Niiranen, N.A. Bello, S. Cheng // *Circ. Res.* – 2022. – Vol.130. – №4. – P. 566 – 577.
250. Shimokawa H, Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease / H. Shimokawa, S. Godo // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2020. – Vol.127. – №2. – P. 92 – 101.
251. Shoelson, S.E. Obesity, inflammation, and insulin resistance / S. E. Shoelson, L. Herrero, A. Naaz // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – №6. – P. 2169 – 2180.
252. Short communication: vascular smooth muscle cell stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness with aging / H. Qiu, Y. Zhu, Z. Sun, J.P. Trzeciakowski, M. Gansner, C. Depre, R.R. Resuello, F.F. Natividad, W.C. Hunter, G.M. Genin, E.L. Elson, D.E. Vatner, G.A. Meininger, S.F. Vatner // *Circ. Res.* – 2010. – Vol.107. – P. 615 – 619.
253. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family study / S. Chen, F. Yeh, J. Lin, T. Matsuguchi, E. Blackburn, E.T. Lee, B.V. Howard, J. Zhao // *Aging (Albany NY).* – 2014. – Vol.6. – P.380 – 389.
254. Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries / J.K. Williams, M.R. Adams, D.M. Herrington, T.B. Clarkson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol.20. – P. 452 – 457.
255. Significant Correlations between p-Cresol Sulfate and Mycophenolic Acid Plasma Concentrations in Adult Kidney Transplant Recipients / Y. Rong, P. Colbourne, S. Gourishankar, T.K.L. Kiang // *Clin. Drug. Investig.* – 2022. – doi: 10.1007/s40261-022-01121-1

- 256.Silva, J.B.N.F. A Key Strategy to Predict Cardiovascular Diseases: A Combination of Anthropometric Indices / J.B.N.F. Silva // Arq. Bras. Cardiol. – 2021. – Vol.117. – №4. – P. 713 – 714.
- 257.Six Shades of Vascular Smooth Muscle Cells Illuminated by KLF4 (Krüppel-Like Factor 4) / C. Yap, A. Mieremet, C.J.M. de Vries, D. Micha, V. de Waard // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2021. – Vol.41. – №11. – P. 2693 – 2707.
- 258.Smooth muscle protein 22 alpha-Cre is expressed in myeloid cells in mice / Z. Shen, C. Li, R.A. Frieler, A.S. Gerasimova, S.J. Lee, J. Wu, M.M. Wang, C.N. Lumeng, F.C. Brosius, S.Z. Duan, R.M. Mortensen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 422. – P. 639 – 642.
- 259.Sowers, J.R. Diabetes mellitus and vascular disease / J.R. Sowers // Hypertension. – 2013. – Vol. 61. – P. 943 – 947.
- 260.Sowers, J.R. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome / J.R. Sowers, A. Whaley-Connell, M.R. Hayden // Cardiorenal. Med. – 2011. – Vol. 1. – P. 5 – 12.
- 261.Spronck B, Humphrey J. Arterial Stiffness: Different Metrics, Different Meanings / B. Spronck, J. Humphrey // J. Biomech. Eng. – 2019. – Vol.141. – №9. doi: 10.1115/1.4043486.
- 262.Structural analysis of adventitial collagen to feature aging and aneurysm formation in human aorta / G. Urabe, K. Hoshina, T. Shimanuki, Y. Nishimori, T. Miyata, J. Deguchi // J. Vasc. Surg. – 2015. – Vol. 63. – №5. – P. 1341-1350.
- 263.Superoxide Dismutase 2 (SOD2) in Vascular Calcification: A Focus on Vascular Smooth Muscle Cells, Calcification Pathogenesis, and Therapeutic Strategies / Tsai YT, Yeh HY, Chao CT, Chiang CK. // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2021. doi: 10.1155/2021/6675548.
- 264.Superoxide signaling in perivascular adipose tissue promotes age-related artery stiffness / B.S. Fleenor, J.S. Eng, A.L. Sindler, B.T. Pham, J.D. Kloor, D.R. Seals // Aging Cell. – 2014. – Vol. 13. – P. 576 – 578.

- 265.Tabas, I., Lichtman, A.H. Monocyte-Macrophages and T-Cells in Atherosclerosis / I. Tabas, A.H. Lichtman // Immunity. – 2017. – Vol.47. – №4. – P. 621 – 634.
- 266.Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease / R. Chakraborty, P. Chatterjee, J.M. Dave, A.C. Ostriker, D.M. Greif, E.M. Rzucidlo, K.A. Martin // JVS Vasc. Sci. – 2021. – Vol. 2. – P. 79 – 94.
- 267.Telocytes in the human ascending aorta: Characterization and exosome-related KLF-4/VEGF-A expression / T. Aschacher, K. Schmidt, O. Aschacher, E. Eichmair, U. Baranyi, B. Winkler, M. Grabenwoeger, A. Spittler, F. Enzmann, B. Messner, J. Riebandt, G. Laufer, M. Bergmann, M. Ehrlich // J. Cell. Mol. Med. – 2021. – Vol. 25. – №20. doi: 10.1111/jcmm.16919.
- 268.Teo, K.K., Rafiq, T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries / K.K. Teo, T. Rafiq // Can. J. Cardiol. – 2021. – Vol.37. – №5. – P. 733 – 743.
- 269.Testosterone deficiency: A determinant of aortic stiffness in men. / C. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, M. Miner, A. Aggelis, P. Pietri, D. Terentes-Printzios, D. Tsekoura, C. Stefanadis // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 233. – №1. – P. 278 – 283.
- 270.The ADMA/DDAH pathway is a critical regulator of endothelial cell motility / B. Wojciak-Stothard, B. Torondel, L.Y. Tsang, I. Fleming, B. Fisslthaler, J.M. Leiper, P. Vallance // J. Cell. Sci. – 2007. – Vol. 120. – P. 929 – 942.
- 271.The Association Between Arterial Stiffness and Muscle Indices Among Healthy Subjects and Subjects With Cardiovascular Risk Factors: An Evidence-Based Review / A. Aminuddin, M.F. Noor Hashim, N.A.S. Mohd Zaber, L. Zheng Wei, B. Ching Chu, N.A. Jamaludin, N. Salamt, N.A. Che Roos, A. Ugusman // Front. Physiol. – 2021. – Vol.12. doi: 10.3389/fphys.2021.742338.
- 272.The Association between Inflammation and Pulse Wave Velocity in Dyslipidemia: An Evidence-Based Review / A. Aminuddin, M.R.M.L.M.

- Lazim, A.A. Hamid, C.K. Hui, M.H. Mohd Yunus, J. Kumar, A. Ugusman // *Mediators Inflamm.* – 2020. doi: 10.1155/2020/4732987.
273. The Association of Blood Glucose Levels and Arterial Stiffness (Cardio-Ankle Vascular Index) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / Y.A. Alghamdi, F.S. Al-Shahrani, S.S. Alanazi, F.A. Alshammari, A.M. Alkhudair, N.A. Jatoi // *Cureus.* – 2021. – Vol.13. – №12. doi: 10.7759/cureus.20408.
274. The contribution of Osteoprogenitor cells to Arterial stiffness and hypertension / M. Pikilidou, M. Yavropoulou, M. Antoniou, J. Yovos // *J. Vasc. Res.* – 2015. – Vol. 52. – P. 32 – 40.
275. The Correlation between Carotid Intima-Media Thickness and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Prediabetes Patients / D. Lee, M.J. Park, M.Y. Kim, J.J. Cho, J.L. Yoon // *Korean J. Fam. Med.* – 2021. – Vol.42. – №6. – P. 464 – 470.
276. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine / M.I. Yilmaz, M. Saglam, K. Caglar, E. Cakir, A. Sonmez, T. Ozgurtas, A. Aydin, T. Eyileten, O. Ozcan, C. Acikel, M. Tasar, G. Genctoy, K. Erbil, A. Vural, C. Zoccali // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol.47. – №1. – P. 42 – 50.
277. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda / D. Fliser, A. Wiecek, G. Suleymanlar, A. Ortiz, Z. Massy, B. Lindholm, A. Martinez-Castelao, R. Agarwal, K.J. Jager, F.W. Dekker, P.J. Blankestijn, D. Goldsmith, A. Covic, G. London, C. Zoccali // *Kidney Int. Suppl.* – 2011. – Vol. 1. – P. 6 – 9.
278. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length / L.F. Cherkas, A. Aviv, A.M. Valdes, J.L. Hunkin, J.P. Gardner, G.L. Surdulescu, M. Kimura, T.D. Spector // *Aging Cell.* – 2006. – Vol.5. – P. 61-65.
279. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy / A. Iorga, C.M. Cunningham, S.

- Moazeni, G. Ruffenach, S. Umar, M. Eghbali // *Biology of Sex Differences*. – 2017. – Vol.8. – №1. – P. 33.
- 280.The redox state of transglutaminase 2 controls arterial remodeling / J. van den Akker, E. VanBavel, R. van Geel, H.L. Matlung, B.T. Guvenc, G.M. Janssen, P.A. van Veelen, W.C. Boelens, J.G. De Mey, E.N. Bakker // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. doi: 10.1371/journal.pone.0023067.
- 281.The relationship between androgens and arterial stiffness in older men / F. Dockery, C.J. Bulpitt, M. Donaldson, S. Fernandez, C. Rajkumar // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2003. – Vol. 51. – №11. – P. 1627 – 1632.
- 282.The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris, N. Papageorgiou, C. Stefanadis // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 10. – №1. – P. 4 – 18.
- 283.The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans, M. Brodmann, R. Cífková, F. Cosentino, M. De Carlo, A. Gallino, U. Landmesser, S. Laurent, J. Lekakis, D.P. Mikhailidis, K.K. Naka, A.D. Protogerou, D. Rizzoni, A. Schmidt-Trucksäss, L. Van Bortel, T. Weber, A. Yamashina, R. Zimlichman, P. Boutouyrie, J. Cockcroft, M. O'Rourke, J.B. Park, G. Schillaci, H. Sillesen, R.R. Townsend // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol.241. – №2. – P. 507-532.
- 284.The Temporal Pattern of Arterial Stiffness during Aging: A Large-Scale Cross-Sectional Study / Z. Tang, Y. Lu, Y. Hao, R. Morris, D. Kang, F. Wang, L. Fan, W. Wang, Y. Wang, F. Cheng // *J. Diabetes Res*. – 2021. doi: 10.1155/2021/3243135.
- 285.Tinajero, M.G. Recent Developments in Vascular Adventitial Pathobiology: The Dynamic Adventitia as a Complex Regulator of Vascular

- Disease / M.G. Tinajero, A.I. Gotlieb // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – P. 520 – 234.
- 286.Toru, M. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio–ankle vascular index / M. Toru, I. Hiroshi // J. Cardiol. – 2021. – Vol.78. – №6. – P. 1 – 9.
- 287.Trache, A. Vascular smooth muscle stiffness and its role in aging / A. Trache, M.P. Massett, C.R. Woodman // Curr. Top. Membr. – 2020. – Vol. 86. – P. 217 – 253.
- 288.Transendothelial transport of lipoproteins / E. Jang, J. Robert, L. Rohrer, A. von Eckardstein, W.L. Lee // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 315. - P. 111 – 125
- 289.Transmission Electron Microscopy of Endothelium / Z.A. Nizamundeen, L. ElSaboni, G. Vetch, J. Karim, C.R. Neal, C.L. Allen, D.O. Bates, K.P. Arkill // Methods Mol Biol. – 2022. – Vol.2441. – P. 95 – 103.
- 290.Uncovering emergent phenotypes in endothelial cells by clustering of surrogates of cardiovascular risk factors / I. Pinheiro-de-Sousa, M.H. Fonseca-Alaniz, S.K. Teixeira, M.V. Rodrigues, J.E. Krieger // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12. – №1. doi: 10.1038/s41598-022-05404-7.
- 291.Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells / K. Hishikawa, T. Nakaki, T. Marumo, H. Suzuki, R. Kato, T. Saruta // FEBS Lett. – 1995. – Vol. 360. – P. 291 – 293.
- 292.Uremic Toxins and Vascular Dysfunction / I. Six, N. Flissi, G. Lenglet, L. Louvet, S. Kamel, M. Gallet, Z.A. Massy, S. Liabeuf // Toxins (Basel). – 2020. – Vol.12. – №6. – P. 404.
- 293.Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation / A. Maloberti, P. Vallerio, N. Triglion, L. Occhi, F. Panzeri, I. Bassi, F. Pansera, E. Piccinelli, A. Peretti, L. Garatti, M. Palazzini, J. Sun, E. Grasso, C. Giannattasio // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. – 2019. – Vol.26. – №3. – P.175-182.

294. Vascular calcification and its relation to bone calcification: Possible underlying mechanisms / N. Mody, Y. Tintut, K. Radcliff, L.L. Demer // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2003. – Vol.10. - №2. – P. 177 – 183.
295. Vascular calcification: New insights into endothelial cells / C. Yuan, L. Ni, C. Zhang, X. Hu, X. Wu // *Microvasc. Res.* – 2021. – Vol. 134. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104105.
296. Vascular smooth muscle cell growth kinetics in vivo in aged rats / M.B. Stemerman, R. Weinstein, J.W. Rowe, T. Maciag, R. Fuhro, R. Gardner // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1982. – Vol. 79. – P. 3863-3866.
297. Vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion to collagen I modified by vasoactive agonists / Z. Hong, K.J. Reeves, Z. Sun, Z. Li, N.J. Brown, G.A. Meininger // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10. doi: 10.1371/journal.pone.0119533.
298. Vascular smooth muscle-MAPK14 is required for neointimal hyperplasia by suppressing VSMC differentiation and inducing proliferation and inflammation / Wu W, Zhang W, Choi M, Zhao J, Gao P, Xue M, Singer HA, Jourdain D, Long X. // *Redox. Biol.* – 2019. – Vol. 22. doi: 10.1016/j.redox.2019.101137.
299. Vascular stiffness as a predictor of acute kidney injury following cabg – a pilot study / A. Salha, B. K. Francheska, R. Lowe-Jones, R. Kanagasabay, J. Wang, D. Banerjee // *Kidney International Reports*. – 2020. – Vol.14. – №7. – P. 210.
300. Vascular Stiffness in Aging and Disease / S.F. Vatner, J. Zhang, C. Vyzas, K. Mishra, R.M. Graham, D.E. Vatner // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol.12. doi: 10.3389/fphys.2021.762437.
301. Wall shear stress promotes intimal hyperplasia through the paracrine H₂O₂-mediated NOX-AKT-SVW axis / H. Zhang, Z. Yang, J. Wang, X. Wang, Y. Zhao, F. Zhu // *Life Sci.* – 2018. – Vol. 207. – P. 61 – 71.
302. Wang, M. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging / M. Wang, E.G. Lakatta // *Hypertension*. – 2002. – Vol.39. – P. 865 – 873.

- 303.Wang, X. Molecular Dysfunctions of Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Contacts in Atherosclerosis / X. Wang, D. Luo, S. Wu // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2021. doi: 10.1155/2021/2424509.
- 304.Wei. D., Ge, M. The spatial distribution of BUN reference values of Chinese healthy adults: a cross-section study / D. Wei, M. Ge // *Int. J. Biometeorol.* – 2018. – Vol.62. – №12. – P.2099-2107.
- 305.West HW, Antoniades C. Imaging and Targeting Coronary Artery Inflammation / H.W. West, C. Antoniades // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2021. – Vol.34. – №15. – P. 1217-1243.
- 306.What Can We Change in Diet and Behaviour in Order to Decrease Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Obesity? / A.M. Rychter, D. Naskręt, A. Zawada, A.E. Ratajczak, A. Dobrowolska, I. Krela-Kaźmierczak // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol.11. – №6. – P. 505.
- 307.Where the Action Is-Leukocyte Recruitment in Atherosclerosis / C. Mauersberger, J. Hinterdobler, H. Schunkert, T. Kessler, H.B. Sager // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol.8. doi: 10.3389/fcvm.2021.813984.
- 308.Wolinsky, H. Effects of estrogen and progestogen treatment on the response of the aorta of male rats to hypertension Morphological and chemical studies / H. Wolinsky // *Circ. Res.* – 1972. – Vol.30. – P. 341-349.
- 309.Wolinsky, H. Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes Morphological and chemical studies / H. Wolinsky // *Circ. Res.* – 1972. – Vol. 30. – P. 301-309.
- 310.Worssam, M.D, Jørgensen, H.F. Mechanisms of vascular smooth muscle cell investment and phenotypic diversification in vascular diseases / M.D. Worssam, H.F. Jørgensen// *Biochem. Soc. Trans.* – 2021. – Vol.49. – №5. – P. 2101-2111.
- 311.Yamagishi, S. Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)-receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications / S. Yamagishi, K. Fukami, T. Matsui // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 2.