doi: 10.17116/patol201678219-28

УДК 616.13-004.6-091.8

Иммуногистохимическое изучение роли мастоцитов и макрофагов в процессе ангиогенеза в атеросклеротических бляшках у пациентов с метаболическим синдромом

А.И. МУНТЯНУ[1], М. РАЙКА[2], Е.Г. ЗОТА[1]

[1]Кафедра патологической анатомии Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова; [2]Научный центр по изучению ангиогенеза Университета медицины и фармации им. Виктора Бабеша, Тимишоара, Румыния

In memoriam В.Х. Анестиади

Василий Христофорович Анестиади (1928—2014) — директор Научного центра патобиологии и патологии Академии наук Республики Молдова, доктор медицинских наук, профессор, академик АНМ, почетный ректор Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану, лауреат Государственной премии РМ, Кишинев, Республика Молдова

Цель исследования — провести анализ гистотопографического распределения новообразованных сосудов, степени дегрануляции мастоцитов, экспрессии маркеров макрофагов в различных типах бляшек на разных стадиях и в разных артериальных сосудах у пациентов с атеросклерозом, с метаболическим синдромом, осложненным атеросклерозом, и установить роль мастоцитов и макрофагов в развитии стадий атеросклероза наряду с их диагностическим и прогностическим значением. **Материал и методы.** Исследованы фрагменты грудной и брюшной аорты, средних мозговых, сонных, почечных, подвздошных и позвоночных артерий от 34 умерших от атеросклероза (n=17) и от атеросклеротических осложнений метаболического синдрома (n=17). Применены стандартные методики: окраска гематоксилином и эозином, орсеином, импрегнация серебром. Для определения мастоцитов использовали иммуногистохимическую окраску с анти-МСТ (Anti Mast Cell Tryptase), макрофагов — специфический маркер CD68, новообразованных сосудов — CD105 (эндоглин). **Результаты.** Иммуногистохимический метод эффективен для определения мастоцитов, макрофагов и новообразованных сосудов в атеросклеротических бляшках. Они выявлены во многих типах атеросклеротических бляшек, в адвентиции, а также субэндотелиальных слоях в непосредственной близости от бляшек. Выявлена статистическая корреляция между типами бляшки и клиническими данными, что имеет значение для выяснения особенностей патогенеза атеросклероза у больных с метаболическим синдромом. **Заключение.** CD105 является чувствительным маркером новообразованных эндотелиальных клеток, эффективным показателем активации и пролиферации микрососудов в атеросклеротических бляшках. Процесс неоваскуляризации в бляшках зачастую начинается с интимы, прогрессирует и приводит к дальнейшей их дестабилизации. Применение окраски анти-МСТ для выявления мастоцитов и CD68 для макрофагов позволяют выяснить важные закономерности развития атеросклероза и его осложнений у пациентов с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: атеросклероз, метаболический синдром, ангиогенез, мастоцит, макрофаг, стабильность атеросклеротической бляшки, острые сердечно-сосудистые синдромы.

Immunohistochemical study of the role of mast cells and macrophages in the process of angiogenesis in the atherosclerotic plaques in patients with metabolic syndrome

A.I. MUNTEANU[1], M. RAICA[2], E.G. ZOTA[1]

[1]Pathological Anatomy Department, Nicolae N. Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova; [2]Angiogenesis Research Center, Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

In memoriam of V.Kh. Anestiadi

Vasily Khristoforovich Anestiadi (1928—2014) is the Director of the Research Center for Pathobiology and Pathology, Academy of Sciences of the Republic of Moldova; Doctor of Medical Sciences; Professor, Academician of the Academy of Sciences of Moldova; Honorary Rector, Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy; State Prize Winner of the Republic of Moldova; Chisinau, Republic of Moldova.

Objective: to analyze the histotopographic distribution of neogenic vessels, the degree of mast cell degranulation, the expression of markers of macrophages in different types of plaques in different stages and in different arterial vessels in patients with atherosclerosis and in those with metabolic syndrome associated with atherosclerosis and to establish the role of mast cells and macrophages in the development of stages of atherosclerosis along with their diagnostic and prognostic value. **Material and methods.** Fragments of the thoracic and abdominal aorta, middle cerebral, carotid, renal, and iliac, and vertebral arteries from 34 persons who had died from atherosclerosis (n=17) and atherosclerotic complications due to metabolic syndrome (n=17) were examined. The investigators employed standard techniques, such as hematoxylin-eosin or orcein staining; silver impregnation. They used immunohistochemical staining with anti-mast cell tryptase (anti-MCT) for the determination of mast cells, the specific markers CD68 for macrophages, and CD105 (endoglin) for neogenic vessels. **Results.** The immunohistochemical technique is effective in identifying mast cells, macrophages, and neogenic vessels in atherosclerotic plaques. They were found in many types of athero-

© Коллектив авторов, 2016

Мунтяну Андрей — ассистент каф. патологической анатомии;
e-mail: amaunberg@yandex.ru

sclerotic plaques, advantium, and subendothelial layers in the immediate vicinity of the plaques. There was a statistical correlation between the types of plaques and clinical data, which is of importance in elucidating the specific features of the pathogenesis of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. **Conclusion.** CD105 is a sensitive marker for neogenic endothelial cells, an effective indicator of microvascular activation and proliferation in the atherosclerotic plaques. Neovascularization in the plaques frequently begins in the intima, progresses, and gives rise to their further destabilization. Anti-MCT staining used to reveal mast cells and CD68 for macrophages can elucidate the important patterns of development of atherosclerosis and its complications in patients with metabolic disturbances.

Keywords: atherosclerosis, metabolic syndrome, angiogenesis, mast cell, macrophage, atherosclerotic plaque stability, acute cardiovascular syndromes.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной преждевременной смерти в промышленно развитых странах, что составляет ежегодно 4,35 млн смертельных исходов в Европе [2]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в клинической диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома (МС), именно атеросклероз (АТ) остается ведущим в заболеваемости и смертности не только в Молдове, но и во всем мире. В последние годы приобрела широкое признание концепция о ведущей роли воспаления в атерогенезе, что заставило нас переосмыслить представления об этапах формирования атеросклеротических бляшек. У пациентов с метаболическими расстройствами приток мастоцитов (тучных клеток) и моноцитов в стенку артерий на ранних стадиях АТ приводит к наиболее выраженным проявлениям сосудистого воспаления [1].

Данная статья является итогом многолетних исследований в области атерогенеза на кафедре патологической анатомии Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану (Кишинев, Молдова) совместно с Научным центром по изучению ангиогенеза Университета медицины и фармации им. Виктора Бабеша (Тимишоара, Румыния), результаты которых были представлены на многих национальных, международных симпозиумах и конгрессах.

АТ представляет собой полиэтиологическое заболевание с многочисленными факторами риска, включая курение, злоупотребление алкоголем, гипертонию, сахарный диабет, дислипидемии, инфекции. Все эти факторы потенцируют сложные взаимодействия различных составляющих — воспаления, липидного обмена, системы свертывания крови, гипоксии, апоптоза, иммунного ответа. Нестабильность атеросклеротической бляшки является относительно независимым фактором риска развития ишемического инсульта [3—7].

В норме в стенках сосудов имеется микроциркуляторное русло, ограниченное адвентициальной оболочкой [8]. К. Кестер в 1876 г. впервые обратил внимание на связь неоваскуляризации и атеросклероза [цит. по 9]. В атеросклеротических бляшках ангиогенез способствует формированию новых микрососудов, их рост происходит в участках бляшки, склонных к разрыву и подвергающихся постоянным изменениям, реконструкциям [7]. Образование новых сосудов способствует росту атеросклеротических поражений и является ключевым фактором, приводящим к разрыву и дестабилизации бляшки [10, 11]. Некоторые из новообразованных сосудов являются незрелыми, похожими на те, что наблюдаются при неоваскуляризации солидных опухолей и, следовательно, могут способствовать развитию кровоизлияния в бляшку и ее нестабильности [6, 8, 12].

CD105 является компонентом трансформирующего фактора роста рецепторного комплекса TGF-β и проявляется в ангиогенных эндотелиальных клетках [13—17]. CD105 является гораздо более специфичным и чувствительным маркером для оценки новообразованных сосудов в атеросклеротических бляшках, чем CD31 или TGF-β1 [18, 19]. Определение уровня циркулирующих растворимых CD105-чувствительных антигенов позволяет точно определить присутствие нестабильных бляшек или их разрывы [20].

Три основных типа клеток: тучные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты — входят в состав воспалительных клеточных инфильтратов в атеросклеротических бляшках и в межклеточном веществе, а также способствуют новообразованию сосудов [21, 22].

Иммунный ответ представлен тремя типами активированных воспалительных клеток, которые взаимодействуют одновременно [24]. Гранулы тучных клеток содержат ряд медиаторов, таких как нейтральные протеазы, триптаза, химаза, катепсин G, гистамин, гепарин, цитокины и хемокины, фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкины (IL), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF) [23]. Инфильтрация клетками воспаления стенки сосуда, в частности интимы, играет важную роль в патогенезе АТ и, возможно, является основной причиной острых сердечно-сосудистых осложнений [24]. Активированные тучные клетки выделяют большое количество молекул хемотаксиса, активаторов воспалительных реакций. Возникает их связь с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), которые могут быть фагоцитированы макрофагами с последующей трансформацией в пенистые клетки — основной клеточный компонент атеросклеротических поражений [8].

Мастоциты имеют важнейшее значение в развитии атеросклеротической бляшки. Определение роли мастоцитов в атерогенезе позволяет интерпретировать клинические проявления, определять ранние диагностические перспективы, терапевтические мишени и индивидуальный прогноз у больных с МС, осложненным АТ. Проявления различных стадий атеросклеротической бляшки в разных типах артериальных сосудов описаны неполно, и экспрессия маркеров, специфических для тучных клеток, не была полностью исследована до настоящего времени.

ИГХ-метод эффективен для определения мастоцитов в атеросклеротической бляшке и непосредственно отражает ферментативную активность мастоцитарных протеаз, раскрывая некоторые важные звенья атерогенеза у

больных с МС. Полученные данные могут служить основанием для дальнейших научных исследований с целью выявления новых методов ранней прижизненной диагностики, а также для терапевтических целей.

Цель исследования — провести анализ гистотопографического распределения новообразованных сосудов, степени дегрануляции мастоцитов, экспрессии маркеров макрофагов в различных типах бляшек на разных стадиях и в разных артериальных сосудах у пациентов с АТ, а также у пациентов с МС, осложненным АТ, и установить роль мастоцитов и макрофагов в развитии стадий АТ наряду с их диагностическим и прогностическим значением.

Материал и методы

Изучены результаты аутопсии 34 умерших от АТ (n=17) и осложнений МС (n=17). Среди них были представители всех возрастных групп; степень поражения увеличивалась с возрастом, который варьировал от 44 до 83 лет (медиана 62,8 года). Всего было 14 (41,2%) женщин и 20 (58,8%) мужчин. При вскрытии взяты для исследований фрагменты средних мозговых, сонных, коронарных, почечных, подвздошных, позвоночных артерий, грудной и брюшной аорты.

Определение типа и стадии бляшек основывалось на морфологической классификации AHA (American Heart Association, 1995) [25] с учетом макроскопической и микроскопической картины. Применяли окраски гематоксилином и эозином, орсеином, а также импрегнацию серебром. ИГХ-реакции проведены на парафиновых срезах **(табл. 1)**.

Для определения ИГХ-экспрессии маркеров эндотелия новообразованных сосудов применяли выявление CD105 (Endoglin), для мастоцитов — анти-MCT (anti-mast cell tryptase), для макрофагов — CD68. Использована автоматизированная система Dako Autostainer Plus («Dako Cytomation», Дания). Для количественного анализа использовали метод «hot spots», ранее примененный I. Van der Auwera и соавт. (2006) для денситометрии лимфангиогенеза в опухолях [26]. Исследование проводили при помощи оптического микроскопа при увеличении 200, что соответствует 0,74 мм^2 поверхности среза. Все ИГХ-исследования были произведены в Научном центре по изучению ангиогенеза (Тимишоара, Румыния). Оценка результатов основана на определении плотности распределения окраски и интенсивности окончательной реакции, отраженной в количественном соотношении в различных зонах атероматозных бляшек. Мастоциты выявлены во многих типах атеросклеротических бляшек, особенно в адвентиции, а также в непосредственной близости от бляшек и в субэндотелиальных слоях. Для статистического анализа использовали коммерческое программное обеспечение SPSS19.0 и Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel Worksheet), а также тест χ^2.

Клинические данные и результаты прижизненных лабораторных анализов из историй болезни пациентов приведены в **табл. 2**.

При оценке результатов для выявления корреляции между экспрессией тучных клеток, макрофагов и новообразованных сосудов, их гистотопографической локализации и гистопатологических типов атеросклеротических бляшек изначально применили обычную гистопатологическую классификацию в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Для оценки интенсивности реакций мы использовали принцип, основанный на количестве положительно окрашенных клеток и сосудов: отрицательная (0), слабоположительная, менее 10% окрашенных клеток, (1+); умеренно положительная, 11—50% окрашенных клеток, (2++); сильно положительная, более 50% окрашенных клеток, (3+++).

Результаты и их обсуждение

Гистопатологический анализ выявил существование следующих трех основных (условных) типов атеросклеротических поражений в двух исследуемых группах: проме-

Таблица 2. **Биохимические лабораторные данные пациентов, включенных в исследование**

Показатель	Атеросклероз	Метаболический синдром
Возраст (среднее значение), годы	63,4	62,2
Пол (м/ж)	11/6	9/8
Глюкоза крови, ммоль/л	4,74	16,2
Общий холестерин, ммоль/л	6,90	6,01
Триглицериды, ммоль/л	0,86	1,58
ЛПВП, ммоль/л	1,003	1,023
ЛПНП, ммоль/л	1,99	3,29
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	8,42	8,75
Лимфоциты, %	24,5	26,7
Моноциты, %	7,57	6,21
Протромбин, %	73,6	78,6
Фибриноген, г/л	3,3	5,39

Таблица 1. **ИГХ-система определения мастоцитов, макрофагов и новообразованных сосудов**

Маркер	Производитель	Клон	Концентрация	Система определения	Демаскация антигена	Инкубация первичного антитела
CD105 Endoglin	«Dako Glostrup Denmark»	Monoclonal mouse antihuman, clone SN6h	1:10	NovoLink Max Polymer Detection System	Proteinase K, 10 мин	30 мин, комнатная температура
анти-MCT (anti-mast cell tryptase)	«NeoMarkers Fremont, CA»	Mouse Monoclonal Antibody, clon AA1	RTU (концентрация, приготовленная к применению)	То же	Микроволны, 30 мин, pH 6,0	То же
CD68	«Dako Glostrup Denmark»	Monoclonal mouse antihuman, QBEnd 10	1:25	" "	То же	" "

Таблица 3. **Количественное распределение гистопатологических типов атеросклеротических бляшек**

Группа	Тип поражения/артерия	Мозговые артерии	Сонные артерии	Аорта	Венечные артерии	Почечные артерии	Подвздошные артерии	Позвоночные артерии	Итого
1 (АТ)	ПП	5	2	0	5	5	2	0	19
	ФБ	9	7	7	7	7	10	4	51
	ФКБ	3	8	10	5	5	5	1	36
2 (МС)	ПП	2	0	0	2	2	0	0	6
	ФБ	10	10	11	13	13	10	12	79
	ФКБ	5	7	6	2	2	7	0	29
Всего	ПП	7	2	0	7	7	2	0	25
	ФБ	19	17	18	20	20	20	16	130
	ФКБ	8	15	16	7	7	12	1	66

жуточное поражение — ПП, фиброзная бляшка (сформированная) — ФБ, фиброзная кальцинированная бляшка (и/или осложненная) — ФКБ во всех исследуемых сосудах. Гистопатологическая оценка с определением микроскопической стадии и типа атеросклеротических бляшек отражены в **табл. 3**.

Конечная, положительная, ИГХ-реакция на триптазу мастоцитов (анти-МСТ) проявлялась окрашиванием в виде гранулированного цитоплазматического узора, ограниченного тучными клетками (некоторые из них с дегрануляцией). Соотношение экспрессии триптазы мастоцитов и CD68-макрофагов с гистотопографическим распределением в бляшке представлены на **рис. 1, 2**; различные изменения количества мастоцитов в атеросклеротических бляшках — на **рис. 3, 4**, экспрессия CD105 в новообразованных сосудах в атеросклеротической бляшке — на **рис. 5, 6**.

В данном исследовании показано существование дифференцированной экспрессии CD68 и CD105 и изменение количества тучных клеток (реакция с анти-МСТ на триптазу мастоцитов) в различных типах атеросклеротических поражений и в разных артериях во взаимосвязи с их гистотопографическим распределением. Полученные сведения подтверждают современные представления о механизмах атерогенеза. Для сравнения, по-видимому, можно использовать ангиогенез при опухолевых процессах, при которых тучные клетки и макрофаги так же, как и при формировании атеросклеротических бляшек, участвуют в новообразовании сосудов. Это допустимо только при обсуждении общих механизмов и звеньев патогенеза.

Реакция с анти-МСТ и определение экспрессии CD68 являются селективными маркерами для тучных клеток и макрофагов, которые являются важными компонентами иммунных процессов, участвуя в их инициировании, пролиферации и дифференцировке клеток в атеросклеротических поражениях. Наряду с Т-лимфоцитами и макрофагами также участвуют и другие иммунные эффекторные клетки. Лимфоциты и макрофаги в количественном отношении преобладают над тучными клетками. Все вместе они выполняют важную функцию в атерогенезе, что объясняется выработкой протеаз, в том числе тех, что производятся макрофагами с их накоплением в области некротического ядра бляшки.

Факторы, вырабатываемые мастоцитами и макрофагами, способствуют разрушению межклеточного матрикса и вызывают дополнительную модификацию ЛПНП. В большинстве изученных сосудов положительные реакции с анти-МСТ и CD68 выявлялись на уровне эндотелия, в самой атеросклеротической бляшке, в средней оболочке и адвентиции, а также на уровне *vasa vasorum*.

Эндотелиальные клетки, мастоциты, макрофаги и лимфоциты, очевидно, являются эффекторными клетками, участвующими в атерогенезе, с развитием бляшек у пациентов с АТ и МС. Мастоциты регулируют поведение гладкомышечных клеток (ГМК), очевидно, посредством секретируемых ими медиаторов. Коллагеновые волокна, производимые ГМК, могут предотвращать разрывы атеросклеротических бляшек. Однако химаза угнетает пролиферацию тучных клеток и синтез коллагена ГМК, тем самым уменьшая стабильность бляшки. Действие мастоцитарных провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, индуцирует экспрессию протеазы ГМК. TNF-α-положительные мастоциты, MMP-цистеин, катепсинположительные протеазы ГМК совместно с макрофагами предполагают регуляторную роль в экспрессии клеточных медиаторов, протеаз тучных клеток, в активации ГМК в зонах разрывов атеросклеротических бляшек. Локализация мастоцитов и макрофагов в стенке сосудов (периваскулярная и на уровне интимы) играет важную роль в патогенезе АТ и, возможно, является одним из основных факторов развития острых сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, инфаркта миокарда и инсульта).

Роль ангиогенеза в развитии АТ, вероятно, является комплексной и зависит от стадии патологического процесса. Развитие микрососудов в атероматозных бляшках является результатом неоваскуляризации, новообразованные микрокапилляры являются хрупкими и подвержены разрывам с последующими кровоизлияниями в бляшку. Отложения фибрина в бляшке, образование гемосидерина и начало иммунного воспаления являются доказательствами кровотечения внутри атероматозных поражений. Значение ангиогенеза в дестабилизации и разрушении атеросклеротической бляшки остается нерешенным вопросом, но некоторые недавние суждения о первопричинах нестабильности бляшки могут привести к новой перспективной интерпретации атерогенеза в целом.

Закономерности развития (стабильность и нестабильность) атеросклеротической бляшки в значительной степени зависят от ангиогенеза. Наши результаты показывают, что сравнительный ИГХ-метод с применением сосудистых маркеров демонстрирует важные патогенетические аспекты в формировании атеросклеротической

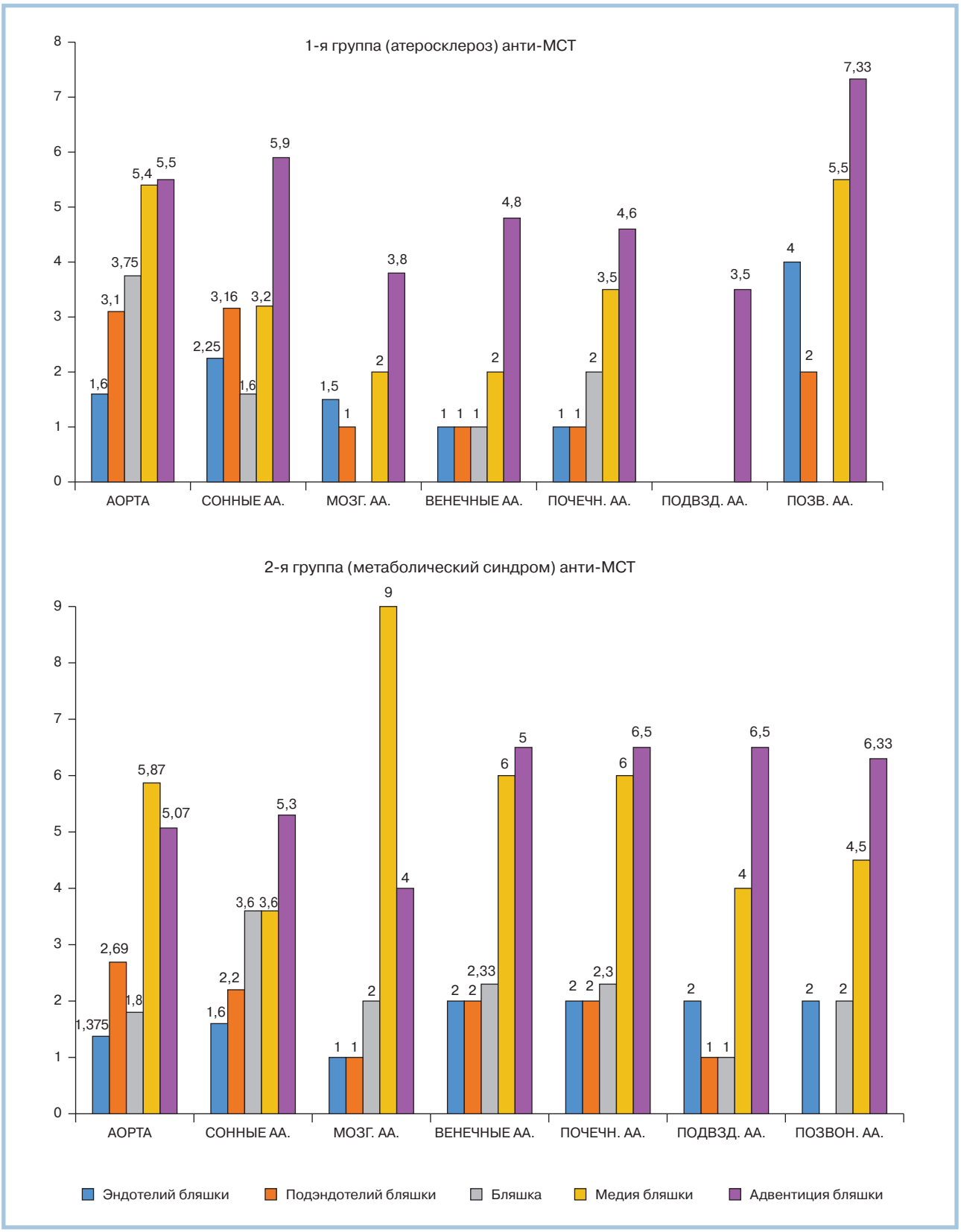

Рис. 1. **Гистотопографическая экспрессия триптазы мастоцитов в атеросклеротических бляшках различных типов сосудов.**

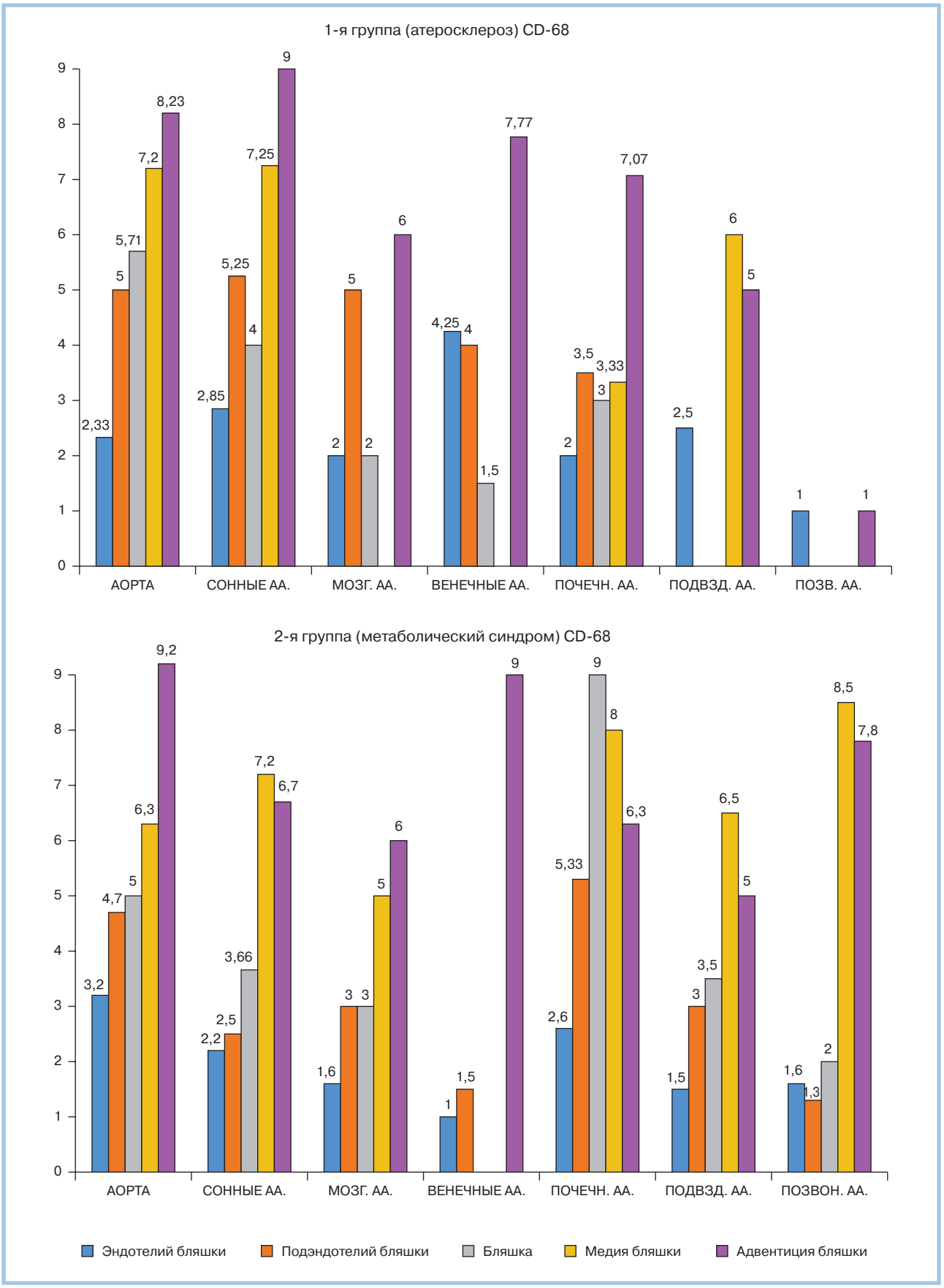

Рис. 2. **Гистотопографическая экспрессия CD68-макрофагов в атеросклеротических бляшках различных типов сосудов.**

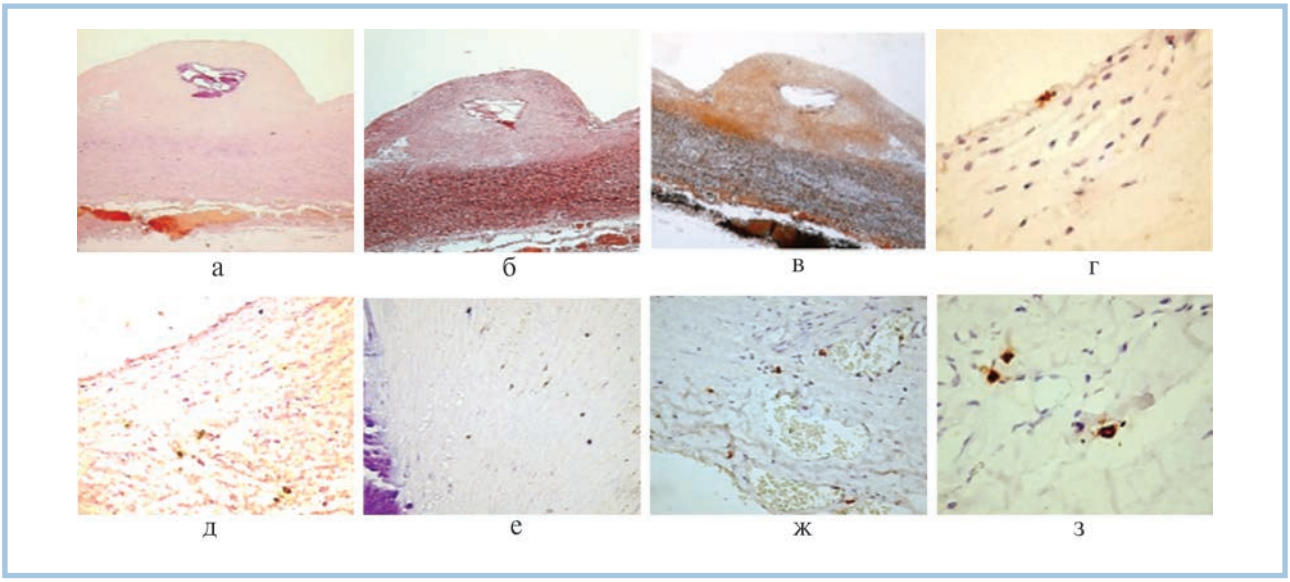

Рис. 3. **Атеросклеротическая бляшка аорты (фиброзная кальцинированная бляшка).**

Окраска гематоксилином и эозином (а); орсеином (б); импрегнация серебром (в). Реакция с анти-МСТ — положительно окрашенные тучные клетки на уровне эндотелия (г), в субэндотелиальном слое (д), в непосредственной близости от зоны кальциноза (е), в непосредственной близости с адвентициальными сосудами в области бляшки (ж) и в отдалении от бляшки (з). а—в — ×100; г—з — ×400.

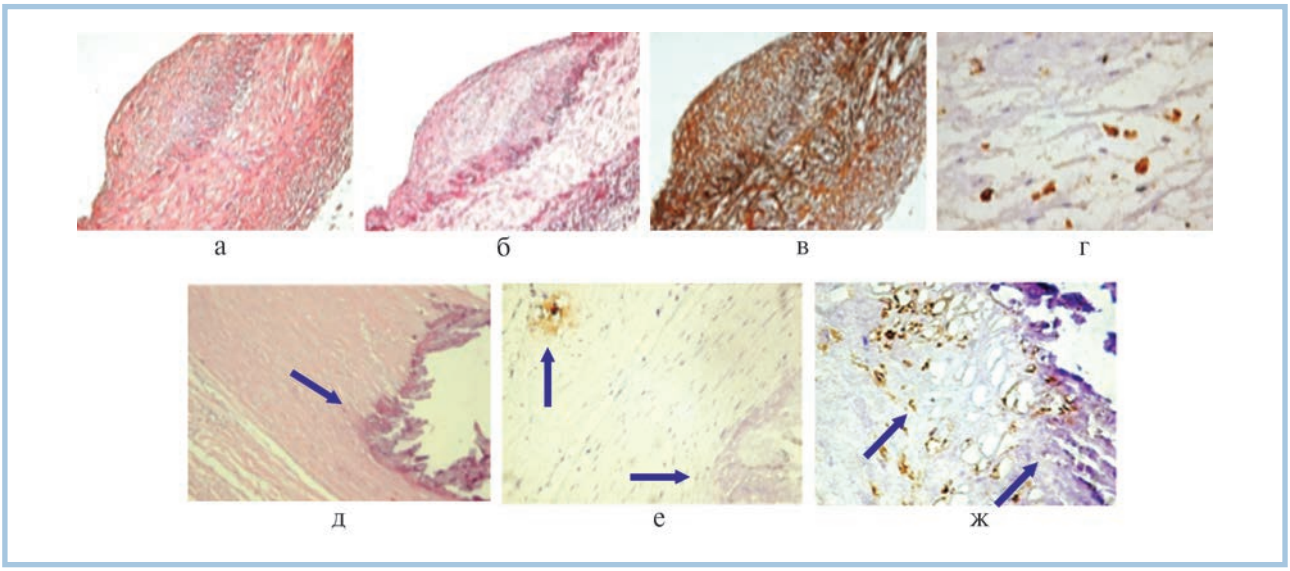

Рис. 4. **Атеросклеротическая бляшка сонных артерий (фиброзная кальцинированная бляшка).**

Окраска гематоксилином и эозином (а); орсеином (б); импрегнация серебром (в); положительно окрашенные (анти-МСТ) мастоциты в фиброзной бляшке (г); кальцинированный очаг на уровне сонной артерий (д); дегранулированный, положительно окрашенный мастоцит около очага кальциноза (е); положительно окрашенные (анти-МСТ) мастоциты в непосредственной близости с зоной кальциноза (ж). а—в — ×100; г—ж — ×400.

бляшки. Мастоциты и макрофаги, а также другие иммунокомпетентные клетки играют важную роль в развитии атеросклеротических бляшек и не в последнюю очередь в процессе ангиогенеза. Возникает вопрос, может ли ингибирование ангиогенеза быть терапевтической мишенью при АТ и как это можно использовать при лечении МС?

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что антиангиогенная терапия может иметь потенциальное влияние на развитие неоинтимы при атеросклеротических поражениях, а побочные эффекты и воздействие вредных факторов, вероятно, ингибируют функцию эндотелия и его регенерацию. Указанные утверждения поддерживаются научными данными большого числа лабораторий, демонстрирующими, что VEGF оказывает защитное действие на эндотелий артерий. Недавние клинические исследования антител ингибитора VEGF при применении

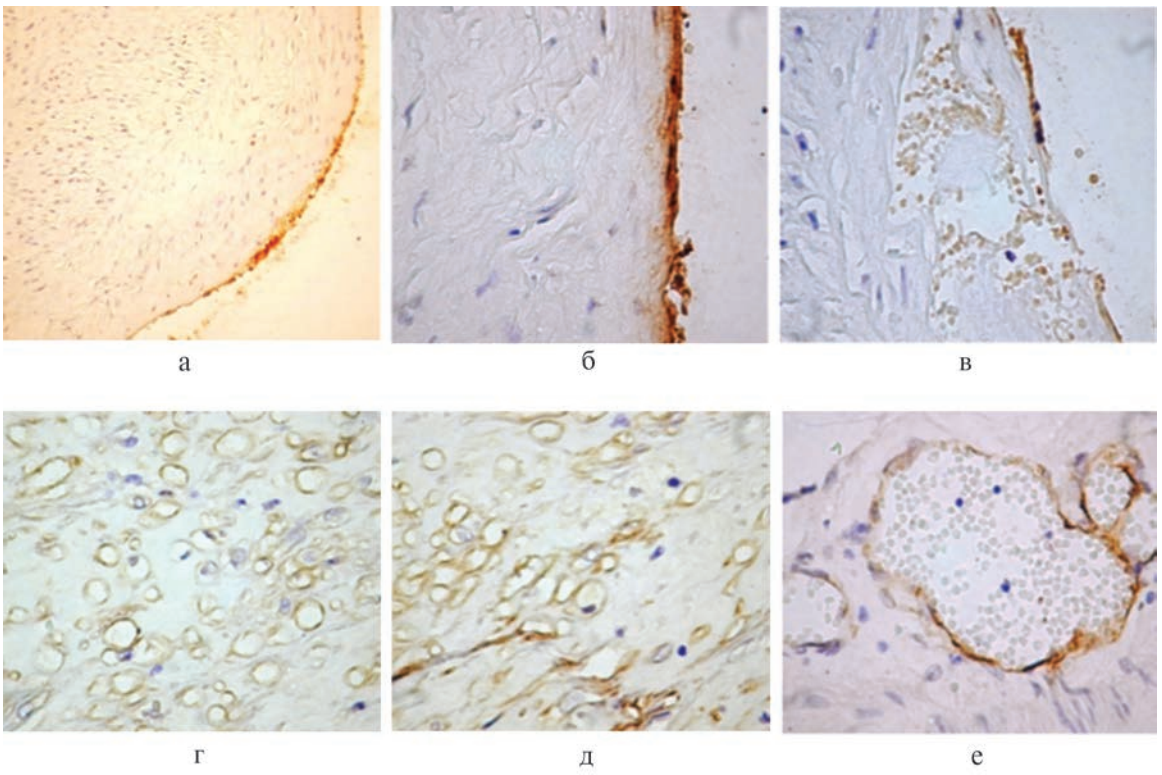

Рис. 5. **Осложненная атеросклеротическая бляшка сонной артерии (фиброзная бляшка) — умеренно и интенсивно положительный CD105-эндотелий (а—в); осложненная атеросклеротическая бляшка аорты (фиброзная бляшка) — множество новообразованных сосудов и интенсивно положительного CD105-эндотелия (г—е).**

ИГХ-реакция CD105. а — ×100; б—е — ×400.

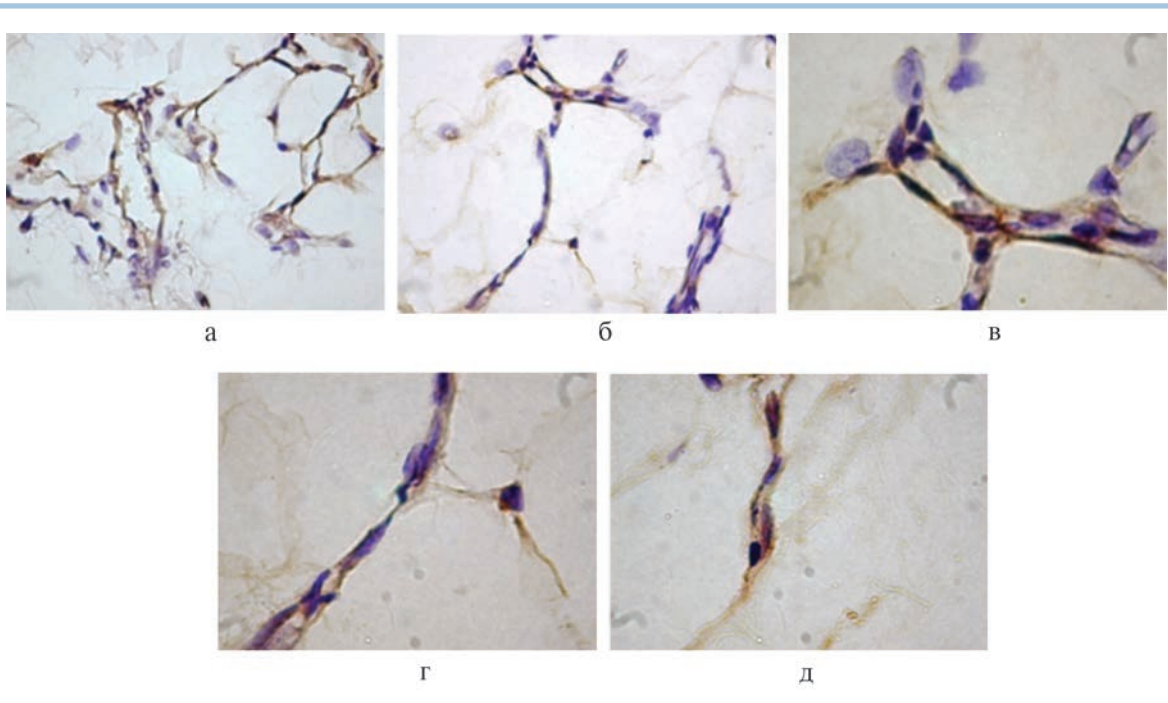

Рис. 6. **Осложненная атеросклеротическая бляшка сонной артерий (фиброзная кальцинированная бляшка) — умеренно положительный CD105-эндотелий с тенденцией образования сплетений и капилляров (а—д).**

ИГХ-реакция CD105. а, б — ×400; в—д — ×1000.

бевацизумаба и авастина для терапии злокачественных опухолей показали, что до 5% всех пациентов, получавших авастин, могут иметь повышенный риск тромбоэмболии, а также острых инсультов, инфаркта миокарда и флеботромбоза. Эти данные позволяют предположить, что эндогенный VEGF может играть определенную атеропротективную роль. Множество биологически важных функций VEGF и сохранность эндотелия сосудов являются вескими аргументами, которые в настоящее время ограничивают любые антиангиогенные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Таким образом, CD105 является чувствительным маркером новообразованных эндотелиальных клеток, эффективным показателем активации и пролиферации микрососудов в атеросклеротических бляшках. Процесс неоваскуляризации в бляшках зачастую начинается с интимы, прогрессирует и приводит в дальнейшем к их дестабилизации (интрамуральные кровоизлияния, разрывы и др.). Применение окраски анти-MCT (Anti Mast Cell Tryptase) для выявления мастоцитов и CD68 для макрофагов позволяет выяснить важные закономерности развития атеросклероза и его осложнений у пациентов с метаболическими нарушениями.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: М.Р., Е.Г.З.
Сбор и обработка материала: М.Р., А.И.М.
Статистическая обработка: А.И.М.
Написание текста: А.И.М., Е.Г.З.
Редактирование: А.И.М., Е.Г.З.
Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ley K, Miller Y, Hedrick C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(7):1506-1516.
doi:10.1161/atvbaha.110.221127.
2. Peterson S, Peto V, Rayner M et al. *European cardiovascular disease statistics.* London: British Heart Foundation; 2005.
doi:10.1289/image.cehp.v113.i2c.
3. Krupinski J. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis. *Front Biosci*. 2008;13:6472-6482.
doi:10.2741/3167.
4. McCarthy MJ, Loftus IM, Thompson MM, Jones L, London NJ et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: association between symptomatology and plaque morphology. *British Journal of Surgery.* 1999;86(5):707-708.
doi:10.1046/j.1365-2168.1999.0707c.x.
5. Dunmore B, McCarthy M, Naylor A, Brindle N. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;45(1):155-159.
doi:10.1016/j.jvs.2006.08.072.
6. Mofidi R, Crotty T, McCarthy P, Sheehan S, Mehigan D, Keaveny T. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *British Journal of Surgery.* 2001;88(7):945-950.
doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01823.x.
7. Mofidi R, Powell T, Crotty T, Mehigan D, MacErlaine D, Keaveny T. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of ischemic neurological events and presence of computed tomographic cerebral infarction in the ipsilateral cerebral hemisphere. *Annals of Vascular Surgery*. 2008;22(2):266-272.
doi:10.1016/j.avsg.2007.11.003.
8. O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *American Jornal of Pathology.* 1994;145:883-894.
9. Zhang Y, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis. *American Jornal of Pathology*. 1993;143:164-172.
10. Khurana R. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation*. 2005;112(12):1813-1824.
doi:10.1161/circulationaha.105.535294.
11. Tureyen K, Vemuganti R, Salamat M, Dempsey R. Increased angiogenesis and angiogenic gene expression in carotid artery plaques from symptomatic stroke patients. *Neurosurgery*. 2006;58(5):971-977.
doi:10.1227/01.neu.0000210246.61817.fe.
12. Ribatti D, Levi-Schaffer F, Kovanen P. Inflammatory angiogenesis in atherogenesis-a double-edged sword. *Annals of Medicine.* 2008;40(8):606-621.
doi:10.1080/07853890802186913.
13. Barbara N, Wrana J, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-sperfamily. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(2):584-594.
doi:10.1074/jbc.274.2.584.
14. Duff S, Li C, Garland J, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *The FASEB Journal.* 2003;17(9):984-992.
doi:10.1096/fj.02-0634rev.
15. Guo B, Kumar S, Li C, Slevin, M, Kumar P. CD105 (endoglin), apoptosis and stroke. *Stroke*. 2004;35:94-95.
doi:10.1289/image.cehp.v112.i2c.
16. Dhakal H, Naume B, Synnestvedt M, Borgen E, Kaaresen R, Schlichting E, Wiedswang G, Bassarova A, Giercksky K, Nesland J. Vascularization in primary breast carcinomas: its prognostic significance and relationship with tumor cell dissemination. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(8):2341-2350.
doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-4214.
17. Marioni G, Giacomelli L, D'Alessandro E, Staffieri C, Guzzardo V, Staffier, A, Blandamura S. Laryngeal carcinoma recurrence rate and disease-free interval are related to CD105 expression but not to vascular endothelial growth factor 2 (Flk-1/Kdr) expression. *Anticancer Research*. 2008;28:551-557.
doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03664.x.
18. Li C, Mollahan P, Baguneid MS, McMahon RF, Kumar P, Walker MG, Freemont AJ, Kumar S. A comparative study of neovascularisation in atherosclerotic plaques using CD31, CD105 and TGF beta1. *Pathobiology*. 2006;73(4):192-197.
doi: doi:10.1159/000096020.
19. Middleton J, Americh L, Gayon R, Julien D, Mansat M, Mansat P, Anract P, Cantagrel A, Cattan P, Reimund J, Aguilar L, Amalric F, Girard J. A comparative study of endothelial cell markers

expressed in chronically inflamed human tissues: MECA-79, Duffy antigen receptor for chemokines, von Willebrand factor, CD31, CD34, CD105 and CD146. *The Journal of Pathology*. 2005;206(3):260-268.

doi:10.1002/path.1788.

20. Cui S, Lu SZ, Chen YD, He GX, Meng LJ, Liu JP, Song ZY, Liu XL, Song XT, Ge CJ, Liu H. Relationship among soluble CD105, hypersensitive C-reactive protein and coronary plaque morphology: an intravascular ultrasound study. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121:128-132.
21. Hansson G, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(7):508-519.

doi:10.1038/nri1882.

22. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-1695.

doi:10.1056/nejmra043430.

23. Kovanen P. Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. *Immunol Rev*. 2007;217(1):105-122.

doi:10.1111/j.1600-065x.2007.00515.x.

24. Anestiadis V, Nagornev V, Zota E. Pathobiology of atherogenesis. *Atherosclerosis Supplements*. 2008;9(1,Suppl.):221.

doi:10.1016/s1567-5688(08)70881-x.

25. Sanders Williams R. American heart association national research awards. *Circulation*. 1995;92(2):152-153.

doi:10.1161/01.cir.92.2.152.

26. Van der Auwera I, Cao Y, Tille J, Pepper M, Jackson D, Fox S, Harris A, Dirix L, Vermeulen P. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *British Journal of Cancer*. 2006;95(12):1611-1625.

doi:10.1038/sj.bjc.6603445.

Поступила 09.07.2015