Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
2022, Т. 15, №3, с. 261–269
https://doi.org/10.17116/kardio202215031261

Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery
2022, vol. 15, No. 3, pp. 261–269
https://doi.org/10.17116/kardio202215031261

Склеротические изменения артерий: атеросклероз, артериосклероз

© В.Р. МКРТЧЯН[1], В.Д. ХАЙКИН[1], А.А. ГУДКОВА[1, 2], И.А. ШПАК[1], М.А. ГАСТАШЕВА[1], Л.Г. ИВАНОВА[2], К.И. КУДУХОВА[2, 3]

[1]ГБУЗ города Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» ДЗМ, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Россия;
[3]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», Москва, Россия

Резюме

На протяжении столетий сосудистые заболевания различных органов и систем прочно связывали со склеротическим процессом в артериях. Хотя история его изучения насчитывает сотни лет, механизмы этих патологических процессов еще неясны. В последние десятилетия это понятие в большинстве случаев ассоциировали с атеросклеротическим процессом, который является очаговым и локализуется в интиме артерий. Вместе с тем существует процесс склерозирования всей стенки магистральных и крупных артерий, который является не чем иным, как артериосклерозом. Данный процесс в большей степени отражается в увеличении жесткости артерий. В обзоре подробно приведены механизмы атеросклероза и артериосклероза как самостоятельных патологических процессов, имеющих сложные морфологические, биохимические, гистологические пересечения и взаимодействия. Акцентируется внимание на необходимости разграничения данных процессов и совершенствования классификации артериосклероза с более компетентным использованием различных критериев при их диагностике, что позволит производить наиболее рациональный выбор терапии при лечении и профилактике различных заболеваний.

Ключевые слова: *жесткость артерий, атеросклероз, артериосклероз.*

Информация об авторах:
Мкртчян В.Р. — https://orcid.org/0000-0001-5289-2205
Хайкин В.Д. — https://orcid.org/0000-0002-6288-8004
Гудкова А.А. — https://orcid.org/0000-0001-6379-722X
Шпак И.А. — https://orcid.org/0000-0001-5278-2604
Гасташева М.А. — https://orcid.org/0000-0001-7499-1212
Иванова Л.Г. — https://orcid.org/0000-0002-6440-7032
Кудухова К.И. — https://orcid.org/0000-0002-2597-8748
Автор, ответственный за переписку: Мкртчян В.Р. — e-mail: vrm1958@gmail.com

Как цитировать:
Мкртчян В.Р., Хайкин В.Д., Гудкова А.А., Шпак И.А., Гасташева М.А., Иванова Л.Г., Кудухова К.И. Склеротические изменения артерий: атеросклероз, артериосклероз. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(3):261–269.
https://doi.org/10.17116/kardio202215031261

Sclerotic lesions of arteries: atherosclerosis, arteriosclerosis

© V.R. MKRTCHYAN[1], V.D. KHAYKIN[1], A.A. GUDKOVA[1, 2], I.A. SHPAK[1], M.A. GASTASHEVA[1], L.G. IVANOVA[2], K.I. KUDUKHOVA[2, 3]

[1]Soloviev Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]Pirogov Moscow City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Abstract

For centuries, vascular disorders in organs and systems of human body have been associated with sclerosis. Despite centuries-old research, these pathological processes are not well understood. For the last decades, this concept was associated with atherosclerotic process in most cases. This process is focal and localized in the intima. At the same time, there is a process of sclerosis of the entire wall of great arteries. It is nothing more than arteriosclerosis. This process is typically followed by higher arterial stiffness. This review is devoted to arteriosclerosis and atherosclerosis as independent pathological processes with complex morphological, biochemical, histological intersections and interactions. Attention is focused on the need for separation of these processes and improving the classification of arteriosclerosis. This will contribute to the most rational choice of therapy in the treatment and prevention of various diseases.

Keywords: *arterial stiffness, atherosclerosis, arteriosclerosis.*

Information about the authors:
Mkrtchyan V.R. — https://orcid.org/0000-0001-5289-2205
Khaykin V.D. — https://orcid.org/0000-0002-6288-8004
Gudkova A.A. — https://orcid.org/0000-0001-6379-722X
Shpak I.A. — https://orcid.org/0000-0001-5278-2604
Gastasheva M.A. — https://orcid.org/0000-0001-7499-1212
Ivanova L.G. — https://orcid.org/0000-0002-6440-7032
Kudukhova K.I. — https://orcid.org/0000-0002-2597-8748
Corresponding author: Mkrtchyan V.R. — e-mail: vrm1958@gmail.com

To cite this article:
Mkrtchyan VR, Khaykin VD, Gudkova AA, Shpak IA, Gastasheva MA, Ivanova LG, Kudukhova KI. Sclerotic lesions of arteries: atherosclerosis, arteriosclerosis. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2022;15(3):261–269. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/kardio202215031261

Не паникуйте, если вы путаете понятия «артериосклероз» и «атеросклероз». Немногие эксперты, включая преподавателей и исследователей в медицинском мире, могут в нескольких словах описать разницу между этими патологическими состояниями, которые имеют четкое влияние на клиническую практику и эпидемиологические исследования сосудистой патологии [1]

На протяжении столетий исследователи и практикующие врачи прочно связывали понятие «возрастные сосудистые изменения» со склеротическим процессом в артериях.

Еще в 1755 г. Van Haller предложил греческий термин atheroma для обозначения места жировых отложений в стенке сосуда. Затем, в 1829 г., француз J.F.M. Lobstein впервые ввел понятие «артериосклероз» для описания кальцифицированных повреждений сосудов. В 1904 г. F. Marchand предложил термин «атеросклероз» (греч. *athere* — кашица и *sklerosis* — уплотнение), объединив морфологические признаки уплотнения стенок кровеносных сосудов [2]. Таким образом, история изучения склеротических изменений насчитывает немногим менее 300 лет, однако механизмы этих патологических процессов еще неясны.

В последние десятилетия это понятие в большинстве случаев ассоциировали с атеросклеротическим процессом, который развивается поэтапно на протяжении длительного периода и зачастую в конечном итоге становится основной причиной сердечно-сосудистой смертности [3].

Атеросклероз представляет собой сложный, многофакторный процесс, протекающий в интиме артерий мышечно-эластического типа крупного и среднего калибра отдельными очагами. Его основным патоморфологическим признаком является атеросклеротическая бляшка. Именно с ней связано большинство критически опасных для жизни осложнений [4].

В процесс формирования бляшек включены множество факторов. До сих пор не разрешен вопрос, что происходит раньше: нарушения функции эндотелия или липидного обмена. Существует точка зрения, что начальные морфологические признаки атеросклероза появляются при нарушении проницаемости эндотелия, при этом необязательно нарушается его целостность. Тонкие морфологические или функциональные изменения эндотелия способны активировать пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК). Независимо от причин повреждение эндотелия способствует адгезии и агрегации тромбоцитов на поврежденной поверхности [5]. В результате из активированных тромбоцитов высвобождаются ростовые факторы, стимулирующие пролиферацию ГМК в интиму артерии. Выделяется тромбоксан, ускоряющий агрегацию тромбоцитов. Повреждение эндотелия способствует и усиленному проникновению в артериальную стенку липопротеидов (ЛП), т.е. одновременно активируется и тромбообразование, и липопротеидная инфильтрация сосудов [6]. Сказанное подтверждается задержкой развития атеросклероза при тромбоцитопении, отсутствием спонтанного атеросклероза и возможности его экспериментального воспроизведения при болезни Виллебранда и ускоренным развитием атеросклероза при ангиопластике, после процедур, вызывающих активацию тромбоцитов и других клеток крови (гемодиализ, плазмаферез и т.д.) [7]. Таким образом, еще до повышения уровня липидов в сосудистой стенке может возрастать эндоцитозная активность эндотелия, приводящая к усилению инфильтрации интимы плазменными ЛП [8, 9].

Через артериальную стенку идет постоянный ток плазмы крови с низкомолекулярными соединениями, высокомолекулярные соединения задерживаются эндотелием. В более глубоких слоях за интимой им преграждает путь внутренняя эластическая мембрана, а затем и мощный мышечно-эластический слой. Если высокомолекулярные соединения все-таки проникают через эндотелий, то они должны метаболизироваться для выведения через систему паравазального сосудистого русла адвентиции [10].

Интима артерий из-за особенностей строения основного вещества (наличия гликозаминогликанов) обладает способностью накапливать апо-В-содержащие ЛП, которые не оказывают повреждающего действия на артериальную стенку. Однако при их распаде высвобождается свободный холестерин, который не метаболизируется в артериальной стенке и оказывает на нее прямое повреждающее действие. Из-за отсутствия капиллярной сети холестерин накапливается в интиме и во внутренней трети медии, он нерастворим в воде и тканевой жидкости, и единственным спосо-

бом его выведения из сосудистой стенки является включение в растворимые ЛП комплексы с выведением их через паравазальную сеть [11].

При формировании липидных пятен, не препятствующих циркуляции крови в сосудах, в интиме артерий происходит усиленная инфильтрация и отложение липидов. ГМК мигрируют из медии в субэндотелиальную зону интимы и накапливают эфиры холестерина в виде многочисленных липидных вакуолей, теряя веретенообразную форму, превращаясь в пенистые клетки. То же происходит и с моноцитами-макрофагами, попавшими в артериальную стенку [12]. Эфиров холестерина в пенистых клетках в 10—100 раз больше, чем в ГМК [13]. В ряде случаев на образовании липидных пятен процесс останавливается, в других случаях происходит формирование фиброзных бляшек. Причины такого различия не уточнены.

Фиброзные бляшки образуются из-за интенсивного распада пенистых клеток между эластическими волокнами, приводящего к разрыхлению интимы. Во внеклеточное пространство «изливаются» липиды и энзимы лизосомального происхождения, наступает стадия желатинового отека [14].

Возникает процесс асептического воспаления, который приводит к отеку артериальной стенки и может вызвать стенозирование артерии еще до формирования бляшки. Далее формируется фиброзная ткань, которая как капсула изолирует липидную массу, остатки пенистых клеток, эластических и коллагеновых волокон. Содержание эфиров холестерина в бляшке в 20—26 раз выше, чем в непораженных участках артерий [15]. Фиброзные бляшки не подвергаются обратному развитию. Однако в них может происходить уменьшение или исчезновение липидов (делипидирование) [16].

До сих пор нет единой теории патогенеза атеросклероза. Каждая из них рассматривает лишь один или несколько механизмов его формирования, хотя было бы правильным объединить их и говорить о многофакторности и полипричинности заболевания. Так, теория липопротеидной инфильтрации интимы и ее клеточного ответа на измененные (модифицированные) ЛП включает два последовательно протекающих этапа: 1) проникновение плазменных ЛП во внутреннюю оболочку артерий; 2) взаимодействие проникших в интиму ЛП с ее клетками [17].

При проникновении ЛП в артериальную стенку первым и главным препятствием является эндотелий — монослой морфологически разнообразных клеток с высокой плотностью на единицу площади и с неоднородной шириной межклеточных промежутков (от 3—4 до 20 нм) [18]. Эндотелиальные клетки (как паренхиматозные, так и соединительнотканные) способны захватывать ЛП низкой плотности (ЛПНП) путем специфического эндоцитоза при участии В-, Е-рецепторов. Этот путь не приводит к накоплению ЛП и холестерина в клетке из-за наличия отрицательной обратной связи. Он осуществляет контролируемое обеспечение клеток холестерином. К накоплению ЛП и холестерина в интиме приводят следующие пути: нерегулируемый захват эндотелиальными клетками ЛП путем пиноцитоза, типичный для одноклеточных организмов (при высокой концентрации ЛПНП пиноцитозный захват не достигает насыщения); эндоцитозный захват, характерный для макрофагов (нерегулируемый скавенджер-захват) [19]. В результате обоих путей захвата везикулы могут сливаться в цепочки и проходить через всю цитоплазму эндотелия, образуя в нем транспортные каналы. Через них ЛП могут попадать в субэндотелиальное пространство. Другим путем проникновения ЛП из плазмы в субэндотелиальное пространство могут служить межклеточные промежутки, которые при гиперхолестеринемии частично или полностью раскрываются до 10—12 нм и становятся проницаемыми для высокомолекулярных соединений [20]. При воздействии адреналина, норадреналина, серотонина, ангиотензина II, брадикинина, никотина и самого холестерина эндотелиальные клетки сокращаются, в результате межклеточные каналы еще больше расширяются и становятся проходимыми для крупных ЛП. Приведенные пути предусматривают сохранение целостности эндотелия. Однако многие авторы считают, что проникновение больших количеств ЛП в артериальную стенку возможно только через участки поврежденного эндотелия. Участки повреждения эндотелия возникают из-за воздействия гемодинамических факторов, токсинов, образования тромбов [21]. Клетки эндотелия способны выделять факторы роста, которые оказывают хемотоксическое действие на моноциты и стимулируют рост ГМК. Повреждение эндотелиальных клеток способствует высвобождению тромбоцитарного фактора роста [22]. ГМК имеют к нему рецепторы и отвечают на стимуляцию усилением размножения и продукции соединительной ткани. Взаимодействие ЛП с клетками в интиме происходит независимо от пути их проникновения [23].

В условиях гиперхолестеринемии повышенный захват ЛП происходит и из-за качественных изменений самих ЛП-частиц, которые теряют свою нативную структуру и превращаются в модифицированные (ремнантные) ЛП. Макрофаги наиболее активно захватывают не нативные ЛПНП, а их модифицированные формы из-за наличия в них специфических рецепторов к модифицированным формам, которые в отличии от В-, Е-рецепторов не имеют отрицательной обратной связи [23]. Такие рецепторы имеют и ГМК. Если количество модифицированных ЛП становится значительным, то защитная функция макрофагов по их удалению становится такой интенсивной, что макрофаги, как и ГМК, превращаются в пенистые. Существует мнение, что образование атеросклеротических бляшек является побочным эффектом в осуществлении макрофагами защитно-приспособительных функций [22].

Кроме того, аутоиммунные комплексы «ЛП — антитело» обладают более выраженной атерогенностью, чем нативные ЛП. Антигенами являются ЛПНП, ЛП очень низкой плотности, а также другие апо-В-содержащие ЛП. Происходит сенсибилизация лимфоцитов с формированием локального процесса аутоиммунного воспаления.

Пусковыми в формировании атеросклероза могут являться множественные и длительные микровоспаления (бактериальные, вирусные) в сосудистой стенке, что приводит к формированию различной морфологии эндотелия, т.е. благоприятным условиям для развития бляшек [24]. До сих пор продолжается выявление молекулярных и клеточных механизмов воспаления, которые участвуют в процессе атерогенеза [25].

Образующиеся при окислении триглицеридов, фосфолипидов и холестерина перекиси липидов вызывают повреждение интимы артерий, что ведет к прогрессированию

атеросклероза и образованию модифицированных форм ЛП. Существует мнение, что именно окисленные производные холестерина оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку. Кроме того, перекиси липидов ингибируют в клетках эндотелия ключевой фермент синтеза простациклина — простациклинсинтетазу. Содержание простациклина в сосудистой стенке локально снижается, и это ведет к усилению агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия [24].

Одними из важнейших в патогенезе атеросклероза являются генетические факторы. Мутации генов приводят к различным нарушениям в синтезе или катаболизме белков, их полиморфизму, а также к нарушению синтеза специфических рецепторов, что становится причиной различных семейных форм атерогенных дислипопротеинемий, включая тяжелые атеросклеротические поражения в молодом возрасте.

В XX веке сформулирован перечень факторов риска атеросклероза, имеющий высокий уровень доказательности: повышение фибриногена и нарушения липидного обмена, мужской пол, период постменопаузы, возраст, семейная предрасположенность, курение, стресс, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, подагра, гипотиреоз, депрессия [23]. Однако до 50% пациентов с ИБС не имеют вышеперечисленных факторов риска [26]. При этом продолжают выявляться все новые факторы риска [27].

Еще в 1928 г. A.N. Boyd заявил, что в атеросклеротической бляшке может внезапно произойти острая дегенерация, связанная с воспалением и формированием тромбоза [28]. Однако до настоящего времени нет консенсуса по вопросу влияния степени стеноза сосуда бляшкой на риск ее разрыва с последующим тромбозом и окклюзией. Анализ исследований, проведенных с 1928 по 2014 г. по патоморфологическим материалам и прижизненным ангиографическим данным, показал, что риск разрыва атеросклеротической бляшки с последующей окклюзией существует при любой степени стеноза артерий [29].

Нет четкого представления о взаимовлиянии локального атеросклеротического процесса и внутрисосудистой гемодинамики. Выяснилось, что гемодинамические силы потока в сосуде влияют на эндотелиальные клетки, что может активировать их ответы на деформацию сдвига (механотрансдукцию) и влиять на гомеостаз [30]. Проатерогенное колебательное напряжение сдвига (oscillatory shear stress — OS), направленное под различным углом к эндотелию, и атеропротективное импульсное напряжение сдвига (atheroprotective pulsatile shear stress — PS), направленное параллельно эндотелиальной поверхности, являются двумя исключительно важными гемодинамическими силами, которые либо способствуют дисфункции, либо защищают эндотелий на том или ином участке сосуда [31].

Проатерогенное колебательное напряжение сдвига развивается в подверженных атеросклерозу областях изгиба и/или разветвления артерий [32]. Атеропротективное импульсное напряжение сдвига возникает и защищает от атеросклероза такие области артерий, как, например, нисходящая грудная аорта. В исследовании H.T. Maarten и соавт. представлены наиболее частные локализации атеросклеротических поражений виллизиева круга и его ветвей, соответствующие локациям изгиба и ветвления артерий по данным МРТ высокого разрешения [33, 34]. В настоящее время активно изучается влияние механотрансдукции в ответ на действие основных гемодинамических сил на многочисленные сложные факторы, определяющие локальную функцию и дисфункцию эндотелия и других слоев сосудистой стенки в конкретных ситуациях (артериальная гипертензия, повышение вязкости крови и т.д.) [32]. Действие гемодинамических сил OS и PS само зависит от изменений артериальной жесткости. Ее повышение усиливает действие проатерогенных сил OS, преимущественно за счет усиления отраженных волн в местах ветвления и извитости артерий.

На **рис. 1** представлены основные процессы, формирующие атерогенез и повышение артериальной жесткости, и их взаимовлияние [35]. Показано, что повышение артериальной жесткости имеет наибольшую взаимосвязь с возрастом и артериальным давлением [36]. Оно описано у пациентов с диабетом и метаболическим синдромом (повышенная резистентность к инсулину рассматривается как основной механизм повышения артериальной жесткости) [37]. Инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия увеличивают местную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и экспрессию рецепторов ангиотензина I в сосудистой ткани, приводящих к гипертрофии и фиброзу медии артерий [38]. На фоне сформированной резистентности к инсулину повышение артериальной жесткости может быть обусловлено эндотелиальной дисфункцией, высоким уровнем свободных жирных кислот, гамма-глутамилтрансферазы [39], лептина и эндотелина-1 и снижением уровня адипонектина [40].

Нарушение толерантности к глюкозе повышает неферментативное гликирование и сшивание коллагена [41]. Указанные патогенетические механизмы являются по большей части общими как для повышения жесткости артерий, так и для атеросклеротического процесса [42]. В когорте больных старше 17-летнего возраста показана роль абдоминального ожирения, гипергликемии и дислипидемии как негемодинамических предикторов повышения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) [43].

Хроническое воспаление также связано как с артериальной жесткостью, так и с атеросклерозом. Отложение С-реактивного белка (СРБ) инициирует появление моноцитов в области атеросклеротического поражения сосуда [44]. Установлена взаимосвязь повышения СРБ с повышением кфСРПВ у здоровых лиц [45, 46]. Воспаление нарушает баланс между распадом и синтезом эластина. Известно, что матриксная металлопротеиназа-9 активируется провоспалительными цитокинами [47].

Повышение артериальной жесткости характеризуется изменением состава и архитектоники экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), что включает фрагментацию эластиновых волокон, отложение жесткого коллагенового волокна и сшивание молекул коллагена конечными продуктами гликирования. Эластин и коллаген являются не просто структурным каркасом артериальной стенки, они также взаимодействуют с различными клетками сосудов через интегриновые или неинтегриновые рецепторы [48].

Эластин сохраняет демпфирующие свойства сосудистой стенки, препятствует пролиферации и миграции ГМК [49], обладает антитромботическим и противовоспалительным действием [50]. Коллаген ограничивает растяжимость сосудистой стенки. Основными типами коллагена в артери-



Рис. 1. **Факторы, формирующие артериальную жесткость и атерогенез.**
Fig. 1. **Factors of arterial stiffness and atherogenesis.**

альной стенке являются тип I (70—75%) и тип III (20—25%). Коллаген I типа стимулирует молекулы клеточной адгезии (VCAM-1) на ГМК [49]. Гемодинамические силы OS оказывали более выраженное проатерогенное влияние, опосредованное VCAM-1 и оксидом азота (NO), на клетки эндотелия, культивированные на гликированном коллагене [51].

Опосредованное изменениями ЭЦМ повышение жесткости артерий способствует нарушению целостности эндотелия [52]. Существуют многочисленные данные, доказывающие связь повышения артериальной жесткости с ранними стадиями атерогенеза в любом возрасте [53, 54].

Артерии постоянно подвергаются механическим воздействиям. Помимо растяжения, определяемого давлением в просвете сосуда, на них действует напряжение сдвига (shear stress), которое генерируется пульсовым движением крови. Это приводит к повышению артериальной жесткости, которое изменяет механические свойства сосудистой стенки и приводит к дальнейшему повышению давления в просвете данного сосуда и, следовательно, увеличению действия механических сил на эндотелий и ГМК. Далее в результате механотрансдукции происходят изменения сосудистой стенки [55].

Процесс так называемого старения сосудов даже у практически здоровых людей характеризуется как повышением артериальной жесткости, так и атерогенезом [56], снижением биодоступности NO, увеличением биодоступности активных форм кислорода (АФК) [57]. С возрастом также постепенно развиваются деградация и фрагментация эластического каркаса медии, при этом наиболее долговечные элементы ЭЦМ имеют период полураспада около 40 лет [58]. С возрастом из-за увеличения диаметра просвета артерий, которое является следствием повышения в них давления и нарастания напряжения в сосудистой стенке, происходят изменения в неферментативных поперечных связях между волокнами коллагена [59]. То, как изменяется жесткость артерии, определяется взаимосвязями основных ее слоев — интимы, медии и адвентиции. Медия является определяющей в формировании жесткости артерии через различные составляющие: белки внеклеточного матрикса (эластин, коллаген), ГМК, клеточно-матричные соединения и матричные составляющие, такие как гликозаминогликаны, соединяющие внеклеточный матрикс. Эти элементы переплетены в нем в концентрические пластинчатые структуры. Коллагеновые и эластиновые волокна идут как в осевом, так и в радиальном направлениях, что обеспечивает механическую жесткость артерии [60]. Патологические процессы, связанные с изменениями эластина, отложением коллагена, сшиванием коллагена и эластина, жесткостью ГМК, медиальной кальцификацией, эндотелиальной дисфункцией и воспалением, интегрально влияют на формирование жесткости магистральной артерии **(рис. 2)** [61]. Формирование эластинового каркаса происходит в перинатальном периоде, и в дальнейшем повреждения эластина носят необратимый характер [62]. Фрагментация эластина происходит из-за накопленного давления на стенку сосуда и опосредованного эластазами протеолиза. Деградация эластина опосредуется матриксными металлопротеиназами (MMP), которые имеют низкую базальную активность в здоровых артериях, чтобы уравновесить отсутствие синтеза нового эластина. С возрастом наблюдается повышен-

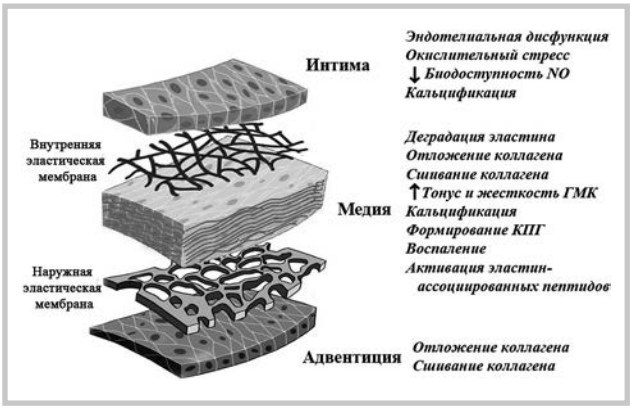

Рис. 2. **Основные факторы повышения жесткости крупных артерий.**

Fig. 2. **Major factors increasing stiffness of large arteries.**

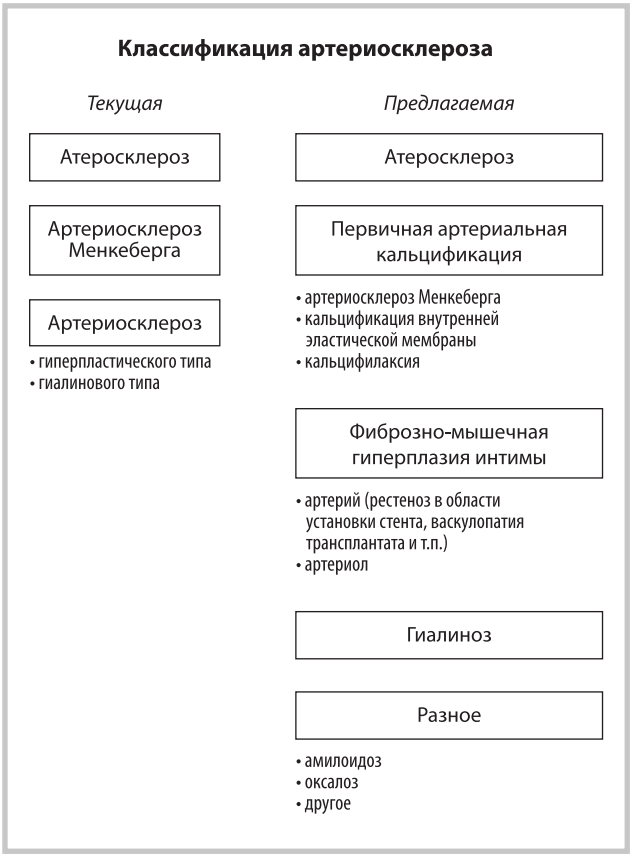

Рис. 3. **Классификация артериосклероза и ее усовершенствование.**

Fig. 3. **Classification of arteriosclerosis and its modification.**

ная активность MMP-2 [63]. Накопления коллагена формируются преимущественно в медии, в том числе в местах разрушения эластина.

Сшитый коллаген становится более устойчивым к ферментативному протеолизу, а гликированный эластин более подвержен деградации.

Изменения во взаимодействии цитоскелета и интегриновых рецепторов ГМК с внеклеточным матриксом проявляются увеличением жесткости ГМК. Кальцификация медии опосредована остеохондрогенной дифференцировкой ГМК. Этот процесс отличается от кальцификации интимы, связанной с атеросклерозом. В адвентиции также может произойти кальцификация, в которой задействованы миофибробласты и/или микрососудистые перициты.

Изменения сосудистой стенки, участвующие в патофизиологии атеросклероза и артериосклероза

Vascular wall changes involved in pathophysiology of atherosclerosis and arteriosclerosis

Атеросклероз	Признаки	Артериосклероз
+++	Локализация в интиме	+
+	Локализация в медии	+++
+++	Гладкомышечные клетки	+++
+++	Эндотелиальные клетки	+
+++	Тромбоциты	+
+++	Моноциты/макрофаги	+
++	Лимфоциты	+
+++	Коллаген (ЭЦМ)	+
+	Эластин (ЭЦМ)	++
++	Кальцификация интимы	+
+	Кальцификация медии	+++
+++	Воспаление	+

Примечание. +++ высокое воздействие фактора, ++ умеренное воздействие, + слабое воздействие, (+) неизвестное влияние.

Эндотелиальная дисфункция может играть роль в регуляции жесткости в дистальных сегментах аорты, таких как брюшная аорта, из-за снижения синтеза NO эндотелием, а также повышения тонуса ГМК [64].

В отличие от эластина концентрация коллагена во всех трех слоях артериальной стенки увеличивается с возрастом. Медиальный фиброз возникает как следствие замещения гладкомышечных клеток коллагеновыми волокнами [65]. После 50-летнего возраста коллагеновые волокна перераспределяются в структуре медии (lamellar units), повышая ее жесткость. В интиме увеличивается содержание мышечного альфа-актина и коллагена I, способствующих ее утолщению [66]. Повышает жесткость артерий и отложение коллагена типа I и III в адвентиции, опосредованное фибробластами [67].

Таким образом, существуют многочисленные механизмы повышения артериальной жесткости, опосредованные прежде всего возрастом и накопленным внутрипросветным давлением на стенку артерии, которые, по сути, представляют собой процесс склерозирования всей толщи стенки магистральных и крупных артерий. Данный процесс является не чем иным, как артериосклерозом [61, 68—70]. При этом артериальная жесткость служит таким же измеряемым отражением артериосклероза, каким атеросклеротическая бляшка является для атеросклероза [71].

Первая попытка классифицировать понятия артериосклероза, атеросклероза и атероматоза стала спонтанным итогом опубликования письма, написанного в 1954 г. S.M. Rabson в редакцию американского журнала клинической патологии [66]. В письме в форме статьи были обоб-

щены ответы нескольких руководителей университетских отделов патологии и авторов исследований о содержании таких понятий, как «атероматоз», «артериосклероз» и «атеросклероз». Результатом стало понимание отсутствия четких и конкретных представлений и формулировок перечисленных терминов даже в экспертном сообществе. Несистематизированный феноменологический подход к проблеме артериосклероза остался практически неизменным по настоящее время. Последняя из опубликованных попыток классификации артериосклероза, приведенная на **рис. 3**, существующая еще с середины XX века (с предложенными некоторыми современными авторами ее усовершенствованиями), по нашему мнению, в еще большей степени усугубляет путаницу в понимании сути склеротических процессов [2]. Атеросклероз и артериосклероз имеют сложные пересечения и взаимодействия, современные представления о которых, по мнению M. Tolle и соавт. [68], приведены в **таблице**. Степень участия приведенных структур и механизмов в формировании прежде всего артериосклероза требует дальнейшего уточнения. Однако следует согласиться с принципиальным морфофункциональным разделением артериосклероза и атеросклероза.

Четкое разграничение данных понятий позволит более компетентно оценивать различные диагностические критерии у конкретного больного и производить наиболее рациональный выбор терапии при лечении и профилактике различных заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lotufo PA. New findings about atherosclerosis in Brazil from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2016;134(3):185-186. https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016. 1344090516
2. Akhmedov VA, Shevchenko AS, Isaeva AS. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. RMJ. *Medical Review*. 2019;1(II):57-62.
3. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: A review. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2019;8(2):51-61. https://doi.org/10.1097/xce.0000000000000172
4. Chaudhury H, Zakkar M, Boyle J, et al. C-junN-terminal kinase primes endothelial cells at atheroprone sites for apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:546-553.
5. Coenen DM, Mastenbroek TG, Cosemans JMEM. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics. *Blood*. 2017;130:2819-2828.
6. Szántó T, Joutsi-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R. New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:55-63.
7. Овсянников В.Г. *Общая патология: патологическая физиология*. Часть I. Изд-во РостГМУ; 2014:292. Ovsyannikov VG. *General pathology: pathological physiology*. Part I. Publishing house of Rostov State Medical University; 2014:292. (In Russ.).
8. Cole AL, Subbanagounder G, Mukhopadhyay S, et al. Oxidized phospholipid-induced endothelial cell/monocyte interaction is mediated by a cAMP-dependent R-ras/PI3-kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1384-1390.
9. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, et al. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Research International*. 2016;9582430. https://doi.org/10.1155/2016/9582430
10. Chisolm GM III, Hazen SL, Fox PL, Cathcart MK. The oxidation of lipoproteins by monocytes-macrophages. Biochemical and biological mechanisms. *J Biol Chem*. 1999;274:25959-25962.
11. Reglero-Real N, Colom B, Bodkin JV, Nourshargh S. Endothelial cell junctional adhesion molecules: role and regulation of expression in inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2048-2057.
12. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2013;424:245-252. https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.006
13. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis*. [Updated 2015 Dec 24]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. The National Center for Biotechnology Information. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489
14. Miasnikov AL. Atherosclerosis: Occurrence, Clinical Forms, Therapy: Extensive Review. *National Institutes of Health (U.S.)*. 1962:444.
15. Lanzer P. Mastering Endovascular Techniques. *A Guide to Excellence*. 2007;460.
16. Summerhill VI, Grechko AV, Yet S-F, et al. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3561. https://doi.org/10.3390/ijms20143561
17. Michael A, Gimbrone Jr, Guillermo García-Cardeña. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
18. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;27(4):394-406. https://doi.org/10.1177/2047487319869400
19. Kovanen PT. Mast Cells as Potential Accelerators of Human Atherosclerosis — From Early to Late Lesions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4479. https://doi.org/10.3390/ijms 20184479
20. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045-2051. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705
21. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care*. 1998;7:240-244.
22. Nelson CP, Hamby SE, Saleheen D, et al. Genetically Determined Height and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1608-1618.
23. Boyd AN. An Inflammatory Basis for Coronary Thrombosis. *Am J Pathol*. 1928;4:159-166.
24. Fishbein MC, Fishbein GA. Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24(6):335-342.
25. Московцев А.А., Колесов Д.В., Мыльникова А.Н., Зайченко Д.М., Соколовская А.А., Кубатиев А.А. Ответы эндотели-

альных клеток на деформацию сдвига: механотрансдукция, клеточный стресс и адаптация. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017;61(4):112-125.
Moskovtsev AA, Kolesov DV, Mylnikova AN, Zaichenko DM, Sokolovskaya AA, Kubatiev AA. Responses of endothelial cells to shear stress: mechanotransduction, cellular stress and adaptation. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2017;61(4):112-125. (In Russ.).

26. Zhou J, Li YS, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2191-2198.
27. Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26(1):56.
https://doi.org/10.1186/s12929-019-0551-8
28. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:218-229.
https://doi.org/10.3174/ajnr.A4893
29. Zwartbol MHT, van der Kolk AG, Ghaznawi R, et al. Intracranial Vessel Wall Lesions on 7T MRI. *Stroke*. 2019;50(1):88-94.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022509
30. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular Pharmacology*. 2016;77:1-7.
https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.11.083
31. McEniery CM, Yasmin M-P, McDonnell BJ, et al. Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010;56:591-597.
32. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51:527-539.
33. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:73-78.
34. Park JS, Kang SA, Yoo JS, et al. Association between γ-glutamyltransferase, adiponectin and arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:90-97.
35. Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, et al. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2010;23:501-517.
36. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318:1315-1321.
37. Kozakova M, Natali A, Dekker J, et al. RISC Investigators. Insulin sensitivity and carotid intima-media thickness: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular risk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1409-1417.
38. Gottsäter M, Östling G, Persson M, et al. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: The Malmö Diet and Cancer study. *J Hypertens*. 2015;33:957-965.
39. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2094-2099.
40. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJM, van der Meer IM, et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2004;176:111-116.
41. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:969-974.
42. Ben David D, Reznick AZ, Srouji S, Livne E. Exposure to pro-inflammatory cytokines upregulates MMP-9 synthesis by mesenchymal stem cells-derived osteoprogenitors. *Histochem Cell Biol*. 2008;129:589-597.
43. Xu J, Shi G-P. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1842:2106-2119.
44. Orr WA, Lee MY, Lemmon JA, et al. Molecular mechanism of collagen isotype-specific modulation of smooth muscle cell phenotype. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:225-231.
45. Karnik SK, Brooke BS, Bayes-Genis A, et al. A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease. *Development*. 2003;130:411-423.
46. Kemeny SF, Figureoa DS, Andrews AM, et al. Glycated collagen alters endothelial cell actin alignment and nitric oxide release in response to fluid shear stress. *J Biomech*. 2001;44:1927-1935.
47. Huynh J, Nishimura N, Rana K, et al. Age-related intimal stiffening enhanced endothelial permeability and leukocyte transmigration. *Sci Transl Med*. 2011;3:112-122.
48. Zureik M, Bureau JM, Temmar M, et al. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2003;41:519-527.
49. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam Study. Stroke. 2001;32:454-460.
50. Birukov KG. Cyclic stretch, reactive oxygen species, and vascular remodeling. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:1651-1667.
51. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;5:109-113.
52. Ungvari Z, Bailey-Downs Z, Sosnowska D, et al. Vascular oxidative stress in aging: A homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:363-372.
53. Arribas SM, Hinek A, Gonzalez MC. Elastic fibers and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther*. 2006;111:771-791.
54. Liu C-Y, Chen D, Bluemke DA, et al. Evolution of aortic wall thickness and stiffness with atherosclerosis. Long-term follow up from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2015;65:1015-1019.
55. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation*. 1992;85:391-405.
https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.1.391
56. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease. *Journal of the American college of cardiology*. 2019;74(9):1237-1263.
57. Greenwald SE. Aging of the conduit arteries. *J Pathol*. 2007;211:157-172.
https://doi.org/10.1002/path.2101
58. Bonnema DD, Webb CS, Pennington WR, et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). *J Card Fail*. 2007;13:530-540.
https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.04.010
59. Michael A, Gimbrone Jr, Guillermo G-C. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636.
https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

60. Schlatmann TJM, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: Implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 1977;39:13-20. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(77)80004-0
61. Fleenor BS, Marshall KD, Rippe C, Seals DR. Replicative aging induces endothelial to mesenchymal transition in human aortic endothelial cells: potential role of inflammation. *J Vasc Res.* 2012;49:59-64. https://doi.org/10.1159/000329681
62. Fleenor BS, Marshall KD, Durrant JR, et al. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor-β1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *J Physiol.* 2010;588:3971-3982. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194753
63. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Arteriosclerosis and Atherosclerosis: Guilty by Association. *Hypertension.* 2009;54:1213-1215. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142612
64. Mitchell GF, Powell JT. Arteriosclerosis. A Primer for "In Focus" Reviews on Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1025-1027. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314208
65. Tousoulis D. Arterial stiffness: A clinical index or a research tool? *Hellenic Journal of Cardiology.* 2019;ID 195805962. https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.03.010
66. Rabson SM. Arteriosclerosis: Definitions. *American Journal of Clinical Pathology.* 1954;24(4):472-473.
67. Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1309-1316. https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.8.1309
68. Tolle M, Reshetnik A, Schuchardt M, et al. Arteriosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(9):976-985. https://doi.org/10.1111/eci.12493
69. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: A clinical review. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(2):135-140. https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.02.004
70. Alidadi M, Montecucco F, Jamialahmadi T, et al. Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness. *BioMed Research International.* 2021; Article ID 5548310. https://doi.org/10.1155/2021/5548310
71. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:931-934.

Поступила 15.10.2021
Received 15.10.2021
Принята к печати 12.12.2021
Accepted 12.12.2021