

УДК: 616.13
doi:

Влияние магния оротата на гистоструктуры и динамику изменений матриксной металлопротеиназы-9 в стенке внутренних сонных артерий

Улубиева Е.А.^{1*}, Боровая Т.Г.², Диденко Д.В.², Автандилов А.Г.¹, Чельдиев К.В.¹,
Жуховицкий В.Г.², Шевлягина Н.В.², Андреевская С.Г.², Демьяшкин Г.А.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, 2/11. Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения г. Москвы. 127644, Москва, ул. Лобненская, д. 10

² Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи. Россия 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Москва, улица Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель исследования состояла в изучении структурных особенностей и механизмов формирования патологической извитости внутренних сонных артерий с оценкой влияния терапии магния оротатом. **Материал и методы.** С помощью световой микроскопии и иммуногистохимического анализа исследовали фрагменты артерий, полученные при последовательно выполненной билатеральной резекции внутренних сонных артерий (ВСА) у пациентов с двусторонней патологической извитостью до и после лечения магния оротатом. **Результаты.** До лечения в средней оболочке артерий наблюдалась слабо выраженная гистохимическая реакция гладких миоцитов на эластин, фрагментация внутренней эластической мембраны и визуальное уменьшение численности эластических волокон. Наружная оболочка во всех исследованных образцах выглядела в разной степени «разрыхленной». После лечения магния оротатом структура средней оболочки ВСА выглядела более компактной с тесным расположением пучков гладких миоцитов во всех образцах. Коллагеновые волокна наружной оболочки располагались более компактно лишь на периферии, где наружная оболочка ВСА практически сливается с тканями рядом расположенных органов. При этом наблюдались признаки разобщения и сетчатая архитектура волокон. Выявленная иммуногистохимическая реакция клеток средней и наружной оболочек на металлопротеиназу-9 (МПП-9) до лечения магния оротатом позволяет рассматривать активацию синтеза этого фермента в качестве одного из механизмов, вызывающих разобщение (а, возможно, — и дегградацию) пучков гладких миоцитов, волокон коллагена и эластина при формировании патологической извитости. Лечение магнием оротатом достоверно оптимизирует гистологическую структуру стенки артерий. **Заключение.** В основе формирования патологической извитости ВСА может быть нарушение соотношения продукции коллагена и эластина гладкими миоцитами, фибробластами средней и наружной оболочек, и/или активация синтеза этими же клетками матриксной МПП-9. Магния оротат способствует восстановлению гистологической архитектоники стенки ВСА, возможно, вследствие ингибирования образования МПП-9 клетками артериальных оболочек, и восстановлению компактной архитектурной конструкции последних.

Ключевые слова: патологическая извитость внутренних сонных артерий; матриксная металлопротеиназа-9; магния оротат.

Для корреспонденции: Улубиева Елена Арсеновна e-mail: elena.ulubieva@yandex.ru

Для цитирования: Улубиева Е.А., Боровая Т.Г., Диденко Д.В., Автандилов А.Г., Чельдиев К.В., Жуховицкий В.Г., Шевлягина Н.В., Андреевская С.Г., Демьяшкин Г.А. Влияние магния оротата на гистоструктуры и динамику изменений матриксной металлопротеиназы-9 в стенке внутренних сонных артерий. Патогенез. 2017; 15(2): 62–69.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.01.2017

Effect of magnesium orotate on histostructure and dynamics of changes in matrix metalloproteinase-9 in the wall of internal carotid arteries

Ulubieva E.A.¹, Borovaya T.G.², Didenko D.V.², Avtandilov A.G.¹, Chelidiev K.V.¹, Zhukhovitsky V.G.²,
Shevlyagina N.V.², Andreevskaya S.G.², Demiashkin G.A.³

¹ Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education. Moscow. Russia

² N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology. Moscow. Russia

The aim is to identify the structural features and mechanisms of formation of pathological tortuosity of the internal carotid arteries (ICA) with evaluation of the effect of therapy with magnesium orotate. Material and methods. With the help of light microscopy, immunohistochemical analysis, fragments of arteries obtained with successively performed bilateral resection of the ICA in patients with their bilateral pathological tortuosity before and after treatment with magnesium orotate were studied. **Results.** Before the treatment in the middle shell arteries revealed weakly expressed in histochemical reaction of smooth muscle cells on elastin, the fragmentation of the internal elastic membrane and visual decrease in the number of elastic fibers. The outer shell in all the investigated samples looked different degrees of «loosened». After treatment with magnesium orotate structure of the middle shell of the ICA look more compact close bundles of smooth myocytes in all samples. Collagen fibers of the outer shell was located in a more compact, only on the periphery, where the outer sheath of the ICA almost merges with the tissues of adjacent organs was present signs of separation and mesh architecture of the fibers. Pronounced immunohistochemical reaction of cells of middle and outer shells on metalloproteinase-9 to the treatment of magnesium orotate allows us to consider the activation of the synthesis of this enzyme as one of the mechanisms that lead to dissociation (and, perhaps, — and degradation) bundles of smooth myocytes, collagen fibers and elastin in the formation of pathological tortuosity. Treatment with magnesium orotate significantly optimizes histological structure of the walls of the arteries. **Conclusion.** At the basis of the formation of pathological tortuosity of the ICA, there may be a disruption in the ratio of production of collagen and elastin to smooth myocytes, fibroblasts of the middle and outer membranes, and / or activation of the synthesis by these cells of matrix metalloproteinase-9. Magnesium orotate contributes to the restoration of the histological architectonics of the wall of the ICA due to a decrease in the activity of MMP-9 formation by cells of the arterial membranes and restoration of the compact architectural structure of the latter.

Keywords: pathological tortuosity of the internal carotid arteries; matrix metalloproteinase-9; magnesium orotate.

For citation: Ulubieva E.A., Borovaya T.G., Didenko D.V., Avtandilov A.G., Chelidiev K.V., Zhukhovitsky V.G., Shevlyagina N.V., Andreevskaya S.G., Demyashkin G.A. Effect of magnesium orotate on histostructure and dynamics of changes in matrix metalloproteinase-9 in the wall of internal carotid arteries. *Pathogenesis*. 2017; 15(2): 62–69 (In Russian).

For correspondence: Ulubieva Elena Arsenovna — MD, PhD, associate professor, chair of therapy and adolescent medicine, e-mail: elena.ulubieva@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 26.01.2017

Введение

Болезни сосудов и сердца остаются одной из главных причин смертности в мире [1, 2]. Важная роль в патологии сосудов принадлежит патологической извитости внутренних сонных артерий (ПИ ВСА), которая в отсутствие своевременного лечения может приводить к нарушению мозгового кровообращения и инсульту [3, 4]. Полагают, что в основе формирования ПИ ВСА лежит нарушение соотношения коллагеновых и эластических волокон в структуре соединительнотканного каркаса, что изменяет конфигурацию артерий и влечет за собой недостаточность кровоснабжения головного мозга. Не исключаются при этом и другие причины, отрицательное влияние которых на стенку ВСА проявляется в постнатальном периоде онтогенеза: это многолетняя артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение сосудов и др. [5–9].

В поддержании физиологических свойств сосудистой стенки, в том числе каркасной функции и соответствующей конфигурации артерий, большое значение имеет структурно-функциональное состояние клеток и экстрацеллюлярного матрикса тканей, формирующих оболочки сосудов [10, 11]. Вместе с тем, дефинитивным тканям сосудов, как и тканям других органов, свойственны постоянные структурные перестройки, в регуляции которых большое значение имеют биологически активные вещества, многие из которых синтезируются клетками этих же тканей (в оболочках сосудов — преимущественно клетками фибробластического дифферона и гладкими миоцитами) [12–14]. При этом действие факторов, поддерживающих жизнедеятельность клеток и экстрацеллюлярного матрикса, и факторов, способствующих их разрушению, сбалансировано во времени и по

силе эффектов, что поддерживает физиологическую стабильность архитектоники и функции тканей. Одним из главных ферментных семейств, обладающим разрушительными свойствами по отношению к экстрацеллюлярному матриксу тканей, являются матриксные металлопротеиназы [15, 16], которым принадлежит ведущая роль в ремоделировании структуры тканей в норме и при развитии патологии совместно с группой тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Активным представителем семейства матриксных металлопротеиназ является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), которая интенсивно гидролизует молекулы разных типов коллагена, эластин и прочие белки тканей [17]. Это свойство ММП-9, несомненно, важно как для поддержания физиологического статуса стенок ВСА, так и понимания потенциальной роли ММП-9 в развитии ПИ ВСА.

В работах отечественных и зарубежных исследователей отмечают связь между развитием патологических изменений в стенке сердца и сосудов и дефицитом магния в организме [18–22]. В наших предыдущих работах было показано положительное влияние магния оротата на отдельные ключевые параметры ВСА при ПИ: увеличение содержания гликопротеинов на поверхности внутренней оболочки артерий, активация пролиферативной, синтетической и секреторной деятельности фибробластов ВСА и др. [23–25]. Полученные результаты послужили основанием для расширенного поиска возможных механизмов влияния магния оротата на гистоструктуру ВСА, поскольку значение недостатка этого микроэлемента в развитии патологической извитости ВСА нельзя считать окончательно выясненным как

в аспекте потенциального влияния магния на состояние клеток-продуцентов экстрацеллюлярного матрикса, так и в аспекте влияния магния на активность синтеза этими клетками матриксных металлопротеиназ.

Цель исследования состояла в изучении влияния терапии магния оротатом на структурные особенности и механизмы формирования патологической извитости внутренних сонных артерий.

Методы

Исследования проводились в ГБУЗ Городской клинической больницы им. В.В. Вересаева ДЗ г. Москвы, а также на кафедрах терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО и патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Образцы сосудов получали в ходе последовательной билатеральной резекции участков внутренних сонных артерий (ВСА) у 7 пациентов с гемодинамически значимой патологической извитостью, у 2 из которых с помощью цветового дуплексного сканирования на максимальной извитости с обеих сторон были обнаружены атеросклеротические бляшки (АБ), занимающие около 20% просвета сосуда. Операции по реконструкции ВСА (резекция с редукацией и реимплантацией артерии в старое устье) проводились в отделении сосудистой хирургии ГКБ им. В.В. Вересаева. Показаниями к хирургическому лечению явились: увеличение линейной скорости кровотока в зоне деформации до 220 см/с, регистрация турбулентного кровотока в просвете ВСА (согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, 2013 г.) [26]. Операции проводились в два этапа: на первом этапе удаляли извитой участок ВСА с одной стороны; на втором (через 12 нед. после первой операции) — с противоположной. Между первым и вторым этапами (в течение 12 нед.) пациенты получали магния оротат в суточной дозе 2,0 г (по 2 таблетки 2 раза в день). Во время операций были получены 14 фрагментов сосудов с признаками извитости длиной 1,5–2 см (в двух случаях на высоте извитости присутствовали атеросклеротические бляшки (АБ)). Исследованию подвергались все удаленные фрагменты сосудов, взятые до и после лечения магния оротатом: имевшие извитой ход без АБ (10 образцов), имевшие извитой ход с АБ (4 образца). Помимо этого были исследованы дистальные участки фрагментов артерий, прилегающие к зонам извитости с обеих сторон.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие, а протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Ограничения исследования

Для проведения данного исследования в течение полутора лет были отобраны 7 пациентов из 50 с двусторонней гемодинамически значимой ПИ ВСА. Ограничение количества включенных в исследование пациентов объяснялось необходимостью выполнения ряда условий, продиктованных обстоятельствами двухэтапного хирургического лечения и поставленной целью исследования — выяснения влияния магния оротата на структуру и функцию ВСА. Такими условиями были: близкая к симметричной форма ПИ ВСА с обеих сторон, отсутствие асимметрии диаметров правой и левой сонных артерий, минимальные отли-

чия гемодинамических показателей внутрисосудистого кровотока и периферического сопротивления артерий, одинаковая толщина комплексов интима-медиа справа и слева у каждого включенного в исследование пациента.

Морфологическое исследование

Фрагменты кровеносных сосудов (1,0 x 1,0 см) фиксировали в забуференном 10% формалине (рН = 7,2; от 5 до 24 часов); дегидратировали в батарее этанола восходящей концентрации, заливали в парафин. Серийные ступенчатые срезы (1–3–5 и т.д.) артерий толщиной 4–6 микрон помещали на предметные стекла, а для иммуногистохимического анализа (ИГХ) — на предметные стекла с полилизинным покрытием [27]. Депарафинировали согласно принятой стандартной методике. Часть срезов окрашивали по методу Masson, Van Gieson и Orcein [28, 29] для оценки состояния волокнистого каркаса стенок артерий, другую часть использовали для постановки иммуногистохимической реакции на ММП-9. При постановке иммуногистохимической реакции в качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к ММП-9 в разведении 1:100 компании «Leica Biosystems Newcastle Ltd» (United Kingdom), и вторичные антитела — той же фирмы-производителя. Параллельно выполняли контрольные исследования с целью исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Mayer; промывали под проточной водой; дегидратировали в спиртах, заключали в гель «Aquatex»® («Andwin Science», Франция) [30].

Анализ и фотосъемку материала выполняли на светоптическом микроскопе «Carl Zeiss Lab.A1» (Carl Zeiss, Германия), совмещённом с видеокамерой «AxioCam ERc5s» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программным обеспечением ZEN Lite.

Результаты и обсуждение

При обзорной микроскопии серийных гистологических срезов во всех образцах: участках с ПИ и АБ, с ПИ без АБ, а также участках, прилегавших к зонам извитости, выявлены структурные изменения стенки ВСА разной степени выраженности. Основные изменения наблюдались в структуре средней (мышечно-эластической) и наружной оболочек; изменения внутренней оболочки присутствовали в области расположения АБ и соответствовали характерным признакам атеросклеротического поражения артерий.

Структурные особенности средней оболочки ВСА до лечения магния оротатом

В норме в структуре средней оболочки ВСА, которые относятся к артериям мышечно-эластического типа, практически в равных соотношениях присутствуют сократительные и эластические элементы, осуществляя одновременно эффективное кровоснабжение тканей и исполняя основную нагрузку по поддержанию естественной конфигурации ВСА. До лечения магния оротатом средняя оболочка в участках ВСА (с АБ и без АБ) выглядела «рыхлой»: пучки гладких миоцитов были разобщены широкими промежутками, не окрашивающимися гистологическими красителями и, по всей видимости, не содержащими матрикса (рис. 1А), а представляющие собой дефекты оболочки.

Наибольшая степень дезорганизации пучков гладких миоцитов и средней оболочки в целом отмечена в образцах ВСА с АБ, и в меньшей степени — в визуально неизмененных участках артериальной стенки, прилегавших к зонам извитости. Внутренняя эластическая мембрана, отделявшая среднюю оболочку от внутренней, в части исследованных случаев выглядела сохранной, в части случаев — фрагментированной (рис. 1Б), причем независимо от топографического расположения исследованных участков.

В гладких миоцитах, продуцирующих эластин, наблюдалась слабо выраженная гистохимическая реакция цитоплазмы на эластин во всех исследованных образцах (рис. 1В), эластические волокна при этом (включая участки, прилегавшие к извитости) были немногочисленными и короткими. При иммуногистохимическом окрашивании стенок ВСА во всех исследованных образцах за исключением участков, прилегавших к зонам патологической извитости, обнаружена позитивная реакция гладких миоцитов средней оболочки на ММП-9 (рис. 1Г). В участках, прилегавших к ПИ, активность реакции на ММП-9 проявлялась лишь на уровне детекции.

Структурные особенности средней оболочки ВСА после курса лечения магния оротатом

После проведенного курса терапии магния оротатом структура средней мышечно-эластической оболочки ВСА выглядела более компактной и характеризовалась тесным расположением пучков гладких миоцитов в участках как с АБ, так и без АБ (рис. 2А). Наиболее компактное распо-

ложение пучков гладких миоцитов регистрировалось в прилежавших к зонам извитости участках артерий.

При окрашивании срезов на присутствие белка эластина во всех случаях зарегистрирована значительно более интенсивная окраска цитоплазмы гладких миоцитов, чем в образцах до лечения магнием (рис. 2В), что, вероятно, связано с активацией синтеза эластина этими клетками. Примечательно, что нарушения целостности внутренней эластической мембраны, отмеченные в части образцов до лечения магния оротатом, в значительной степени нивелировались после проведенного курса терапии (рис. 2Г), а визуально численность и протяженность эластических волокон в составе средней оболочки возрастала. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания гладких миоцитов на ММП-9 резко уменьшалась в образцах с ПИ, что свидетельствовало об уменьшении активности продукции данного фермента клетками (рис. 2Д).

Структурные особенности наружной оболочки ВСА до лечения магния оротатом

Наружная оболочка ВСА, построенная из рыхлой волокнистой соединительной ткани, обеспечивает фиксацию стенки артерий к прилежащим тканям и дополняет механические (каркасные) свойства средней оболочки, обеспечивающей приток крови к голове большую часть времени против действия силы гравитации. В составе наружной оболочки доминируют коллагеновые волокна, которым присуща достаточная степень прочности. До лечения магния оротатом наружная оболочка во всех исследованных образцах выглядела

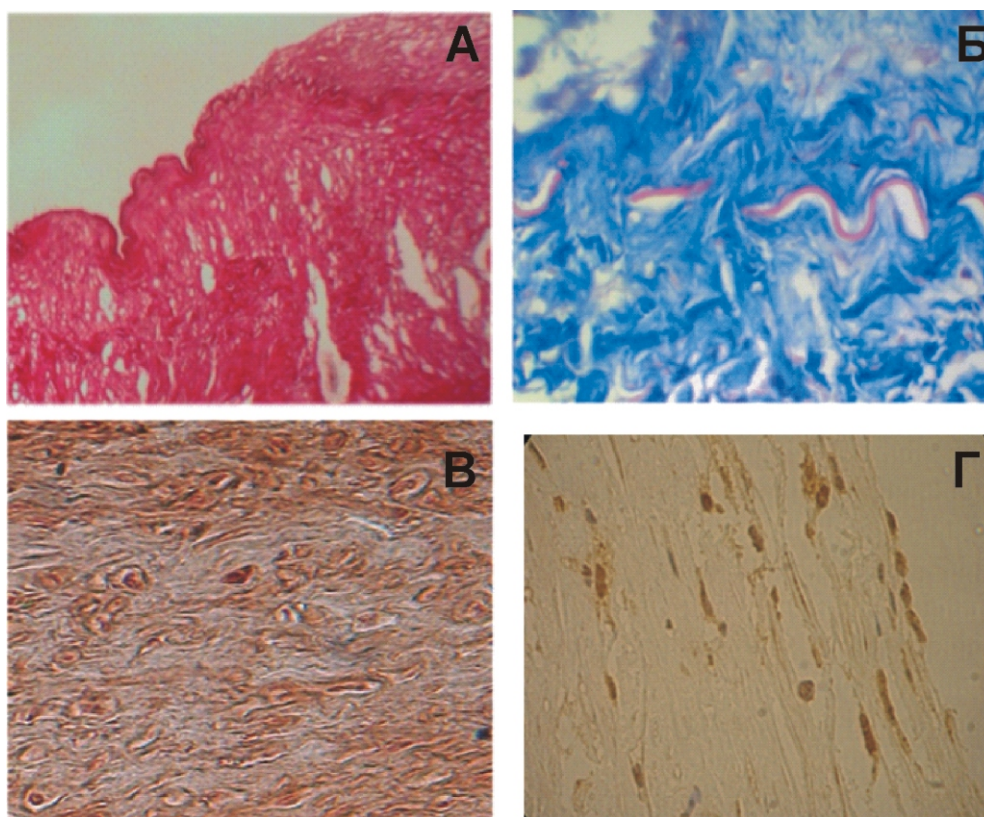


Рис. 1. Фрагменты ВСА с ПИ до лечения магния оротатом.

А — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): разобщение пучков гладких миоцитов в ее составе; окр. — Van Gieson, ув. 100;
 Б — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): фрагментация внутренней эластической мембраны; окр. — Masson, ув. 400;
 В — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ без АБ): гистохимическая реакция гладких миоцитов средней оболочки на эластин; ув. 200;
 Г — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ без АБ): иммуногистохимическая реакция гладких миоцитов на ММП-9, ув. 200.

в разной степени «разрыхленной», особенно в участках с АБ, где пучки волокон были очень короткими, идущими в разных направлениях и разобщенными широкими промежутками, не содержащими матрикса (рис. 3А,Б).

В образцах с ПИ (с АБ и без АБ) встречались участки наружной оболочки с резко расширенными и кровенаполненными сосудами (вероятный признак воспаления), где дезорганизация волокон была наиболее выражена (рис. 3В). Картину дезорганизации волокон дополняла позитивная реакция клеток фибробластического дифферона этой оболочки на ММП-9.

*Структура наружной оболочки ВСА
после лечения магния оротатом*

Структура наружной оболочки ВСА после лечения магния оротатом во всех образцах выглядела более организованной: коллагеновые волокна, формировавшие оболочку, располагались компактно, особенно в области контакта со средней оболочкой (рис. 4А, Б) и лишь на периферии, где наружная оболочка ВСА практически сливается с тканями рядом расположенных органов, сохранялись признаки разобщения волокон. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания цитоплазмы клеток фибробластического дифферона на ММП-9 была существенно ниже, чем до лечения.

Таким образом, результаты проведенного качественного анализа, указывают на то, что в основе ПИ ВСА лежит дезорганизация гистоструктуры средней и наружной оболочек артерий. Преобладающие изменения демонст-

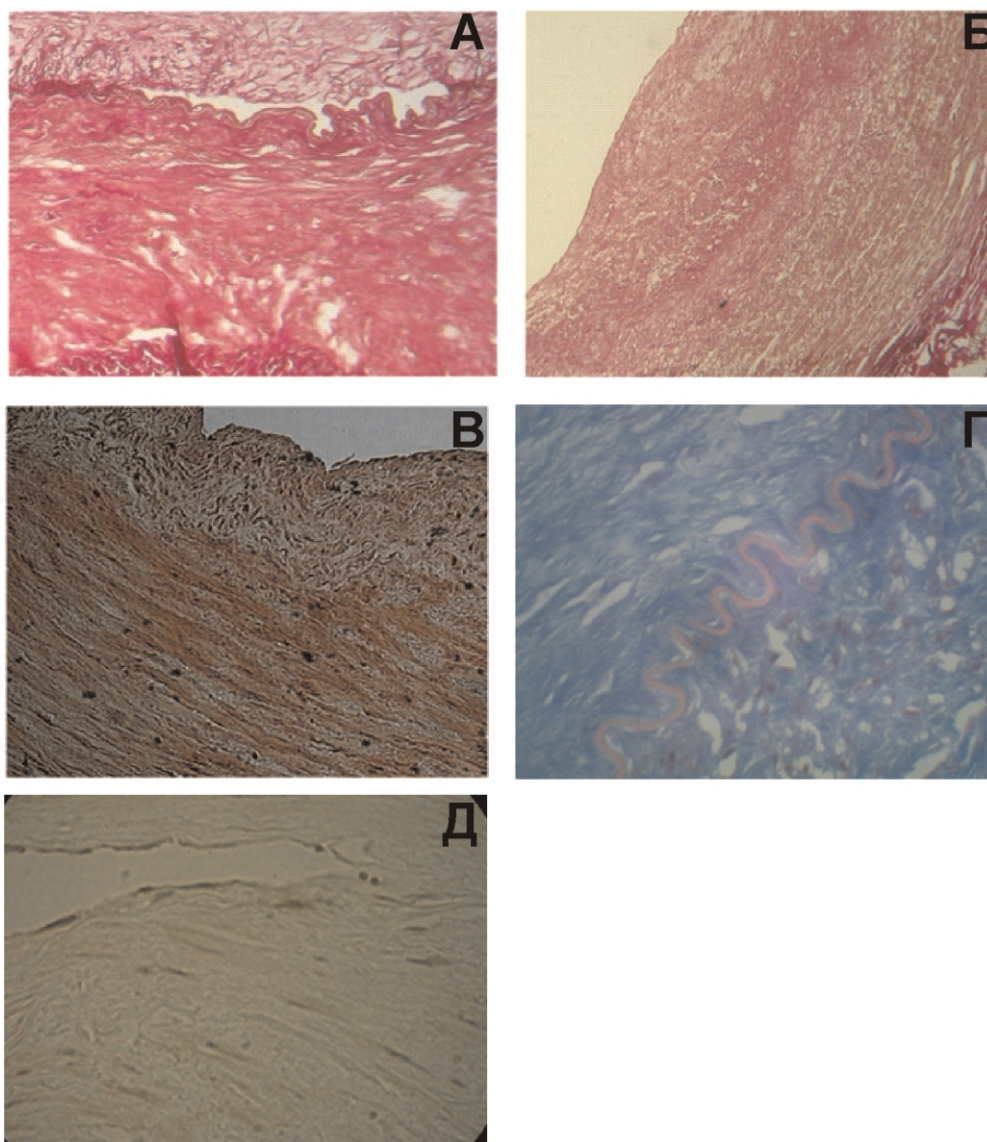


Рис. 2. Фрагменты ВСА с ПИ после лечения магния оротатом:

- А — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): более компактное расположение пучков гладких миоцитов в ее составе; окр. — Van Gieson, ув.200;
- Б — средняя оболочка ВСА (участок, прилегающий к ПИ без АБ): максимально плотное расположение пучков гладких миоцитов; окр. — Van Gieson, ув.100;
- В — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ без АБ): интенсивная окрасивание цитоплазмы гладких миоцитов на эластин; окр. — Orcein, ув.200;
- Г — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): хорошо выраженная внутренняя эластическая мембрана; окр. — Masson, ув.400;
- Д — средняя оболочка ВСА (участок с ПИ без АБ): слабая интенсивность иммуногистохимического окрашивания цитоплазмы гладких миоцитов на ММП-9, ув.200.

рируют те структурные компоненты каждой из названных оболочек, которые играют ключевую роль в поддержании физиологической конфигурации артерий: в средней оболочке — пучки гладких миоцитов, в наружной оболочке — пучки коллагеновых волокон. Слабо выраженная гистохимическая реакция гладких миоцитов на эластин, фрагментация внутренней эластической мембраны и визуальное уменьшение численности эластических волокон в средней оболочке ВСА при ПИ свидетельствуют в пользу того, что наряду с нарушением каркасно-сократительной функции, которую выполняют пучки гладких миоцитов в средней оболочке, и коллагеновые волокна — в наружной оболочке, имеет место нарушение пластических свойств стенки ВСА, которое в норме ей придают волокна эластина.

Одной из возможных причин дезорганизации архитектуры средней и наружной оболочек является активация

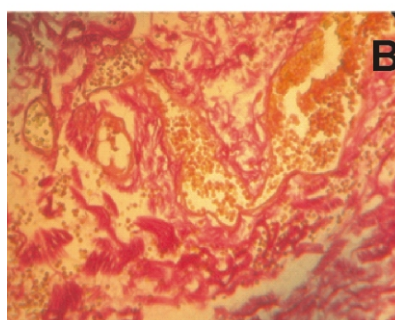
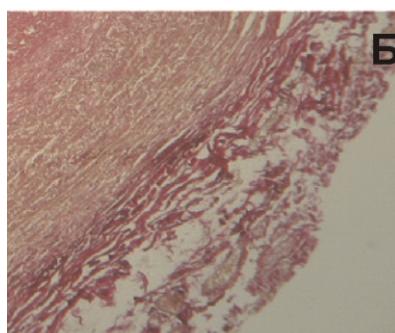
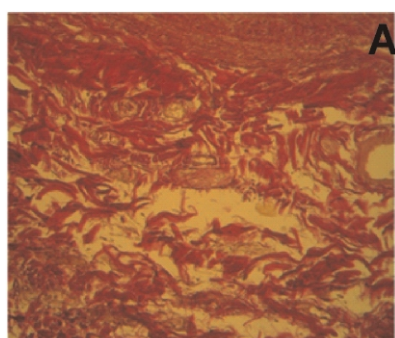


Рис. 3. Фрагменты ВСА с ПИ до лечения магния оротатом:
 А — наружная оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): разобщение пучков волокон с широкими промежутками между ними, окр. — Van Gieson, ув.400;
 Б — наружная оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): разрыхленная наружная оболочка ВСА, отсутствие матрикса между пучками волокон, окр. — Van Gieson, ув.200;
 В — наиболее выраженная дезорганизация волокон и резко расширенные, кровенаполненные сосуды наружной оболочки ВСА (участок с ПИ без АБ), окр. — Van Gieson, ув.400.

ММП-9, которая синтезируется гладкими миоцитами средней оболочки и клетками фибробластического дифферона наружной оболочки. Обнаруженная при ПИ до лечения магния оротатом выраженная иммуногистохимическая реакция клеток средней и наружной оболочек на ММП-9 позволяет рассматривать активацию синтеза этого фермента в качестве одного из механизмов разобщения (а, возможно, и деградации) пучков гладких миоцитов, волокон коллагена и эластина при формировании ПИ ВСА. Выраженные конфигурационные изменения и нарушения гистоструктуры оболочек ВСА в области расположения АБ могут объясняться также тем, что АБ являются некими «точками опоры», по отношению к которым изгибы сосуда формируются наиболее легко (например, под действием высокого кровяного давления). Продолжительное лечение магнием оротатом достоверно оптимизирует гистологическую структуру исследованных оболочек и стенки ВСА в целом во всех исследованных образцах. Ограничение биосинтеза ММП-9 клетками артериальных оболочек под влиянием проведенной терапии является одним из возможных механизмов восстановления гистологической структуры стенки ВСА и архитектуры оболочек, поддерживающих конфигурацию артерий.

Заключение

В основе формирования патологической извитости ВСА могут быть как нарушение соотношения продукции коллагена и эластина гладкими миоцитами и фибробластами средней и наружной оболочек, так и активация синтеза этими же клетками матричной металлопротеин-

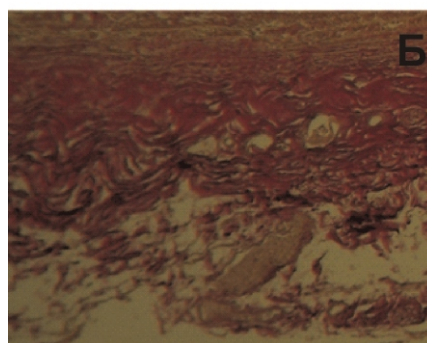
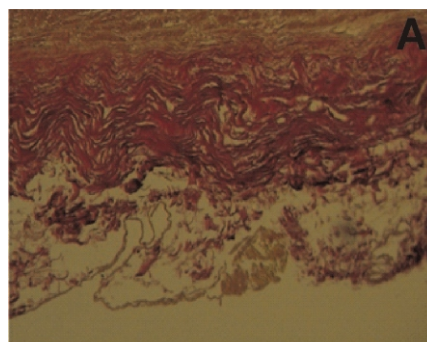


Рис. 4. Фрагменты ВСА с ПИ после лечения магния оротатом:
 А — наружная оболочка ВСА (участок с ПИ и АБ): более компактное расположение коллагеновых волокон; окр. — Van Gieson, ув.200;
 Б — наружная оболочка ВСА (участок с ПИ без АБ): максимально плотное расположение коллагеновых волокон в области контакта со средней оболочкой; окр. — Van Gieson, ув.200.

разы-9, разрушающей данные белки и способствующей разобщению пучков гладких миоцитов и волокон матрикса тканей этих оболочек. Не исключается также сочетанная патогенетическая роль обоих механизмов. Применение магния оротата в течение 12 недель препятствует формированию описанных повреждений: способствует восстановлению гистологической архитектоники стенки ВСА вследствие ограничения активности синтеза ММП-9 клетками артериальных оболочек и также восстановлению компактной архитектурной конструкции последних. Выявленная значительно более сохранная структура участков артериальной стенки, прилегающих к зонам с ПИ, (как до, так и после курса терапии магнием оротатом) позволяет надеяться на полноценное восстановление циркуляции крови по ВСА после произведенной резекции.

Список литературы

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5-10.
2. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям 2010 г. Женева. ВОЗ; 2010. 22 с.
3. Lundberg G.P., Volgman A.S. Burden of stroke in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016; 26(1): 81-8.
4. Barbera G.L. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? *Surg Radiol Anat*. 2006; 28: 573-80.
5. Ballotta E. et al. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: A prospective randomized clinical study. *Journal of Vascular Surgery*. 2005; 42(5): 838-46.
6. Togay-Isikay C., Kim J., Betterman K. et al. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? *Acta Neurol Belg*. 2005; 105(2): 68-72.
7. Казанчян П.О. Диагностика и лечение патологической извитости сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001; 7(2): 93-103.
8. Pancera P. Prevalence of carotid artery kinking in 590 consecutive subjects evaluated by Echocolor Doppler. Is there a correlation with arterial hypertension? *Journal of Internal Medicine*. 2010; 248: 7-12.
9. Магкаява О.В., Улубиева Е.А., Автандилов А.Г. Влияние половых гормонов на изменение эластичности сосудистой стенки у женщин разного возраста. *Проблемы женского здоровья*. 2016; 11(2): 46-53.
10. Мошкова Е.С., Кыштымыв С.А., Ильичева Е.А. Нерешенные вопросы хирургии патологических деформаций внутренней сонной артерии (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011; 80(4): 321-4.
11. Han H.C. Twisted blood vessels: symptoms, etiology and biomechanical mechanisms. *J Vasc Res*. 2012; 49: 185-97.
12. Смирнова Ю.В., Куликов В.П., Суворова А.В., Смирнов К.В. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Педиатрия*. 2007; 86(2): 39-43.
13. Зербино Д.Д., Кузык Ю.И. Патологические деформации сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115(1): 118-23.
14. Пальцева Е.М., Полякова В.О., Осколкова С.А., Абрамян А.В. и др. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в стенке внутренней сонной артерии при патологической извитости. *Архив патологии*. 2016; 78(3): 26-31.
15. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (Обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(2): 86-9.
16. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Рагино Ю.И. и др. Генная регуляция уровня матричных металлопротеиназ у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Кардиологический вестник*. 2014; 2: 86-92.
17. Johnson C., Galis Z.S. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2004; 24: 54-60.

18. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnesium Res*. 2010; 23(2): 60-72.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г., Ошепкова Е.В., Мартынов А.И. Мета-анализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему. *Терапевтический архив*. 2015; 87(6): 88-97.
20. Sakaguchi Y., Hamano T., Nakano C. et al. Association between Density of Coronary Artery Calcification and Serum Magnesium Levels among Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016; 11(9): doi: 10.1371/journal.pone.0163673.
21. Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F. et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag*. 2014; 7: 59-69.
22. Pages N, Gogly B, Godeau G, Igondjo-Tchen S. et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnesium Res*. 2003; 16(1): 43-8.
23. Диденко Л.В., Улубиева Е.А., Боровая Т.Г., Автандилов А.Г. и др. Изменение содержания гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017; 13(1): 101-7.
24. Диденко Л.В., Боровая Т.Г., Кост Е.А., Улубиева Е.А., Тимофеева А.В., Автандилов А.Г. Морфофункциональная характеристика фибробластов клеточной культуры McCoу при культивировании с препаратами магния. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11(2): 170-6.
25. Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Боровая Т.Г., Диденко Л.В. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. Клинико-морфологическое исследование. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013; 9(4): 390-7.
26. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2013; 19(2).
27. Автандилов Г.Г. *Основы количественной патологической анатомии*. М.: Медицина; 2002. 39 с.
28. Пирс Э. *Гистохимия*. Москва, Россия: Медицина; 1962.
29. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. *Основы гистологии и гистологической техники*. Москва: Медицина; 1982. приложение: 2-12.
30. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry*. Elsevier Inc., 3rd edition. 2010; 941 p.

References

1. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. *Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11(1): 5-10. (in Russian)
2. World report on noncommunicable diseases 2010 w. Geneva. WHO; 2010. 22 p. (in Russian)
3. Lundberg G.P., A.S. Volgman. Burden of stroke in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016; 26(1): 81-8.
4. Barbera G. L. Kinking, coiling, and tortuosity of extracranial internal carotid artery: is it the effect of a metaplasia? *Surg Radiol Anat*. 2006; 28: 573-80.
5. Ballotta E. et al. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: A prospective randomized clinical study. *Journal of Vascular Surgery*. 2005; 42(5): 838-46.
6. Togay-Isikay C., Kim J., Betterman K. et al. Carotid artery tortuosity, kinking, coiling: stroke risk factor, marker, or curiosity? *Acta Neurol Belg*. 2005; 105(2): 68-72.
7. Kazanchyan P.O. Diagnosis and treatment of pathological tortuosity of carotid arteries. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2001; 7(2): 93-103. (in Russian)
8. Pancera P. Prevalence of carotid artery kinking in 590 consecutive subjects evaluated by Echocolor Doppler. Is there a correlation with arterial hypertension? *Journal of Internal Medicine*. 2010; 248: 7-12.
9. Magkaeva O.V., Ulubieva E.A., Avtandilov A.G. The effect of sex hormones on the elasticity of the vascular wall in women of different ages. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2016; 11(2): 46-53. (in Russian)
10. Moshkova E.S., Kyshtymov S.A., Il'icheva E.A. Unresolved issues of surgery of pathological deformations of the internal carotid artery (review of the literature). *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2011; 80(4): 321-4. (in Russian)

11. Han H.C. Twisted blood vessels: symptoms, etiology and biomechanical mechanisms. *J Vasc Res.* 2012; 49: 185-97.
12. Smirnova YU.V., Kulikov V.P., Suvorova A.V., Smirnov K.V. Pathological tortuosity of the internal carotid arteries in children as a manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Pediatrya.* 2007; 86(2): 39-43. (in Russian)
13. Zerbino D.D., Kuzyk YU.I. Pathological deformations of carotid arteries. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115(1): 118-23.
14. Pal'ceva E.M., Polyakova V.O., Oskolkova S.A., Abramyan A.V. i dr. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the internal carotid artery wall in pathological tortuosity. *Arhiv patologii.* 2016; 78(3): 26-31. (in Russian)
15. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (Review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2011; 18(2): 86-9. (in Russian)
16. Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Ragino YU.I. i dr. Gene regulation of the level of matrix metalloproteinases in patients with coronary atherosclerosis. *Kardiologicheskij vestnik.* 2014; 2: 86-92. (in Russian)
17. Johnson C., Galis Z.S. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 54-60.
18. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res.* 2010; 23(2): 60-72.
19. Torshin I.YU., Gromova O.A., Kalacheva A.G., Oschepkova E.V., Martynov A.I. Meta-analysis of clinical studies of the effect of magnesium orotate on the cardiovascular system. *Terapevticheskij arhiv.* 2015; 87 (6): 88-97. (in Russian)
20. Sakaguchi Y., Hamano T., Nakano C. et al. Association between Density of Coronary Artery Calcification and Serum Magnesium Levels among Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016; 11 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0163673.
21. Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F. et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imag.* 2014; 7: 59-69.
22. Pages N, Gogly B, Godeau G, Igondjo-Tehen S. et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnes Res.* 2003; 16(1): 43-8.
23. Didenko L.V., Ulubieva E.A., Borovaya T.G., Avtandilov A.G. i dr. Change in glycoproteins on the surfaces of cell culture of endotheliocytes EA.hy 926 and intima of internal carotid arteries under the influence of magnesium orotate. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2017; 13(1): 101-7. (in Russian)
24. Didenko L.V., Borovaya T.G., Kost E.A., Ulubieva E.A., Timofeeva A.V., Avtandilov A.G. Morphofunctional characteristics of McCoy cell culture fibroblasts during cultivation with magnesium preparations. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2015; 11(2): 170-6. (in Russian)
25. Avtandilov A.G., Dzeranova K.M., Borovaya T.G., Didenko L.V. Effect of magnesium orotate on the connective tissue framework and inotropic function of the heart in patients with mitral valve prolapse. Clinical and morphological study. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2013; 9(4): 390-7. (in Russian)
26. National guidelines for managing patients with brachiocephalic artery disease. *Angiologiya i Sosudistaya Hirurgiya.* 2013; 19(2). (in Russian)
27. Avtandilov G.G. *Fundamentals of quantitative pathological anatomy.* Moscow: Meditsina; 2002. 39 p. (in Russian)
28. Pirs E.H. *Histochemistry.* Moscow: Meditsina; 1962. (in Russian)
29. Volkova O.V., Eleckii Yu.K. *Basics of Histology.* Moscow: Meditsina; 1982. prilozhenie: 2-12. (in Russian)
30. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry.* Elsevier Inc., 3rd edition. 2010. 941 p.

Сведения об авторах:

Улубиева Елена Арсеновна (Ulubieva E.A.) — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и подростковой медицины
 Боровая Татьяна Геннадьевна (Borovaya T.G.) — доктор мед. наук, член-корр. РАН, профессор, главн. научн. сотр.
 Диденко Любовь Васильевна (Didenko L.V.) — доктор мед. наук, зав. лабораторией
 Автандилов Александр Георгиевич (Avtandilov A.G.) — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины
 Чельдиев Казбек Валерьевич (Cheldiyev K.V.) — канд. мед. наук, сосудистый хирург
 Жуховицкий Владимир Григорьевич (Zhukhovitsky V.G.) — канд. мед. наук, зав. лабораторией
 Шевлягина Наталья Владимировна (Shevlyagina N.V.) — канд. мед. наук, старш. научн. сотр.
 Андреевская Светлана Георгиевна (Andreevskaya S.G.) — канд. мед. наук, старш. научн. сотр.