

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Иртюга О. Б.<sup>1</sup>, Гаврилюк Н. Д.<sup>1</sup>, Воронкина И. В.<sup>2</sup>, Успенский В. Е.<sup>1</sup>, Малашичева А. Б.<sup>1</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить вклад нарушений баланса белков внеклеточного матрикса и активности матриксных металлопротеаз в развитие аневризмы восходящего отдела аорты (ВОА) различного генеза.

**Материал и методы.** В исследование включено 38 пациентов с аневризмой ВОА и 17 пациентов контрольной группы без патологии аорты. В интраоперационных биоптатах оценивалось содержание и активность ММП-2, -9, а также содержание фибриллина, эластина и коллагена.

**Результаты.** При анализе ММП выявлено увеличение содержания латентной формы ММП-9, а также латентной формы ММП-2 в подгруппах пациентов с атеросклерозом и трикуспидальным аортальным клапаном по сравнению с контрольной группой. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном выявлено повышение как латентной, так и активной формы ММП-9 в сравнении с контрольной группой. По данным исследования биопсийного материала аорты, выявлено увеличение соотношения коллаген/эластин в сторону увеличения содержания коллагена у больных с атеросклерозом (1:1,7) и бicuspidальным аортальным клапаном (1:1,6).

**Заключение.** Различия в содержании и активности ММП, а также увеличение соотношения коллаген/эластин могут объяснить особенности формирования аневризмы восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным и трикуспидальным клапаном.

**Ключевые слова:** аневризма восходящего отдела аорты, матриксные металлопротеиназы, белки внеклеточного матрикса.

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова» МЗ и СР РФ; <sup>2</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О. Б.\* – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ кардиомиопатий, Гаврилюк Н. Д. – мл. н. сотрудник НИЛ кардиомиопатий, Воронкина И. В. – к. м. н., ст. н. сотрудник Отдела клеточных культур, Успенский В. Е. – к. м. н., ст. н. сотрудник НИЛ пороков и ишемической болезни сердца, Малашичева А. Б. – к. б. н., зав. НИЛ молекулярной кардиологии, Моисеева О. М. – д. м. н., зав. отделом НКО некоронарогенных заболеваний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olgir@yandex.ru

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АК – аортальный клапан, АР – аортальная регургитация, БАК – бicuspidальный аортальный клапан, ВОА – восходящий отдел аорты, ДАД – диастолическое артериальное давление, ММП – матриксные металлопротеиназы, САД – систолическое артериальное давление, ТАК – трикуспидальный аортальный клапан, усл. ед. – условные единицы.

Рукопись получена 04.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99): 14-18

По данным А. В. Покровского, частота выявления аневризм аорты в российской популяции составляет 0,16–1,06% [1]. Сходные результаты получены Р. Parsche и соавторами в крупном популяционном исследовании, в котором встречаемость аневризм аорты составила 0,77% [2]. В целом частота выявления аневризм грудного отдела аорты в общей популяции населения составляет 5,9 случаев на 100000 человек в год. Дальнейшие эпидемиологические исследования показали, что за период с 1982 по 2002 гг заболеваемость аневризмой грудного отдела аорты выросла в 2 раза [3]. По мнению экспертов, количество пациентов с патологией аорты будет неуклонно расти по мере увеличения продолжительности жизни населения планеты. С учетом прогнозируемого старения населения к 2030 году ожидается двукратное увеличение числа пациентов старше 65 лет, а, следовательно, можно предположить значительный рост распространенности аневризм грудного отдела аорты в общей популяции населения.

С учетом высокой смертности среди пациентов с диссекцией аневризмы грудного отдела аорты, нередко достигающей 94–100%, а также высокой интраоперационной летальности, которая, несмотря на прогресс хирургической техники, в среднем составляет 25%, изучение патогенеза данной патологии и поиск оптимальных методов профилактики имеет важное медико-социальное значение.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования аневризмы восходящего отдела аорты, до сих пор остаются недостаточно изученными. При-

близительно в 5% случаев расслоения восходящего отдела аорты выявляется синдром Марфана, моногенное наследственное заболевание соединительной ткани [4]. Возникает вопрос, можно ли объяснить генетическими расстройствами формирование аневризм восходящего отдела аорты у оставшихся 95% пациентов? В 2006 году в США начаты работы по созданию Национального регистра (GenTAC), цель которого на основе изучения моногенных и семейных случаев заболевания выявить генетические детерминанты, определяющие риск развития аневризмы восходящего отдела аорты и клинически значимых ее осложнений [5]. Вместе с тем, большинство аневризм аорты носят несиндромный спорадический характер, и выявление генетической предрасположенности у этой категории больных может существенно изменить тактику их ведения. Дело в том, что стратегию лечения больного на сегодняшний день определяет величина максимального размера аневризмы восходящего отдела аорты. В то же время существует мнение, что данный параметр не должен быть определяющим критерием в вопросе установления показаний к профилактическому хирургическому лечению аневризмы аорты.

На морфологическом уровне аневризма восходящего отдела аорты развивается, как результат патологического ремоделирования внеклеточного матрикса за счет нарушения состава или структуры основных его белков, а также за счет активного их протеолиза [6]. Однако открытым остается вопрос, существует ли связь между структурными изменениями восходящего отдела

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов контрольной и исследуемой групп в зависимости от этиологии поражения аорты

Параметры	Подгруппа 1 M±m	Подгруппа 2 M±m	Подгруппа 3 M±m
N (%)	15 (39,5)	14 (36,8)	9 (23,7)
Средний возраст, лет	58,9±1,8	54,4±2,3	51,5±6,3
Мужчины, n (%)	9 (6)	8 (57)	5 (55,6)
АГ, n (%)	13 (86,7)	8 (57,2)	5 (55,5)
Максимальные цифры САД, мм рт.ст.	186,0±10,0	146,0±4,7	162,4±16,7
Максимальные цифры ДАД, мм рт.ст.	101±7,5	86,6±3,0	87,1±8,1
Фиброзное кольцо, мм	30,8±2,4	26,0±1,3	28,2±0,8
На уровне синусов Вальсальвы, мм	53,8±3,6	45,8±3,4	50,3±4,6
Синотабулярное соединение, мм	65,6±6,8	57,0±1,5	60,8±6,4
АР, отсутствует	2 (13,3%)	3 (21,5%)	0
АР, 1 степени	1 (6,6%)	2 (14,3%)	1 (11,1%)
АР, 2 степени	1 (6,6%)	4 (28,6%)	2 (22,2%)
АР, 3 степени	11 (73,3%)	5 (35,7%)	6 (66,6%)
Максимальный градиент на АК, мм рт.ст.	18,3±4,8	52,3±13,2*	8,6±1,7

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с подгруппой 3.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АР – аортальная регургитация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АК – аортальный клапан.

аорты, составом белков внеклеточного матрикса, активностью матриксных металлопротеаз (ММП) и этиологией аневризмы восходящего отдела аорты.

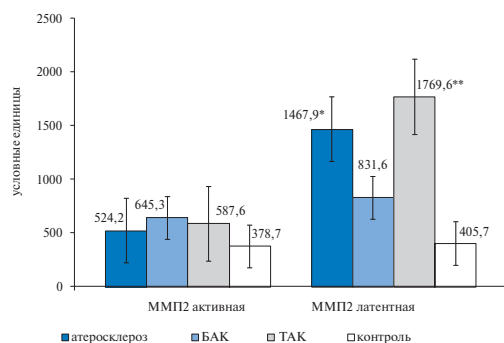
### Материал и методы

В исследование включено 55 пациентов. В основную группу вошли 38 больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты с инфекционным эндокардитом, ревматической болезнью сердца и диссекцией аорты в исследование не включались. Этиология поражения аорты и аортального клапана была верифицирована в процессе интраоперационного гистологического исследования. В зависимости от этиологии поражения аорты пациенты разделены на 3 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с атеросклерозом, во вторую – пациенты с врожденным пороком сердца – бicuspidальным аортальным клапаном (БАК) и в третью – пациенты с трехстворчатым аортальным клапаном и патологией аорты (ТАК). Объектом исследования у пациентов основной группы был интраоперационный материал аневризматически расширенной восходящей аорты. Контрольную группу составили 6 пациентов с ишемической болезнью сердца без расширения восходящего отдела аорты, перенесших коронарное шунтирование, у которых объектом исследования был фрагмент стенки восходящей аорты, забранный на этапе формирования проксимальных анастомозов с аортой. Средний возраст пациентов с ишемической болезнью сердца составил  $56,5 \pm 3,5$  года. В качестве контроля также исследованы фрагменты неизменной стенки аорты, полученные во время забора органа для ортотопической трансплантации сердца. К сожалению, учитывая конфиденциальность информации, клинические данные доноров недоступны.

Биопсийный материал у пациентов основной и контрольной групп забирался интраоперационно и помещался в жидкий азот до проведения исследования. Активность ММП, расщепляющих желатин, определяли методом зимографии. Активность ММП-2 и –9 выражали в условных единицах (усл. ед.). Содержание ММП-2 и –9, а также белков внеклеточного матрикса: коллагена I типа, фибриллина и эластина, в биоптатах аорты определяли методом вестерн-блоттинга. В качестве первых антител использовали моноклональные антитела к фибриллину (Chemicon, USA, MAB 2503), моноклональные антитела к эластину (Chemicon, USA, MAB 2503), поликлональные антитела к коллагену I типа (Chemicon, USA, AB745), моноклональные антитела к ММП-2 (Chemicon, USA, MAB13407) и моноклональные антитела к ММП-9 (Chemicon, USA, MAB13416), в качестве вторых – антитела, меченные щелочной пероксидазой (Chemicon, USA, AP160A). Содержание определяемых белков выражали в условных единицах, принятых в программе QuantiScan (произведение количества окрашенных пикселей на интенсивность окраски).

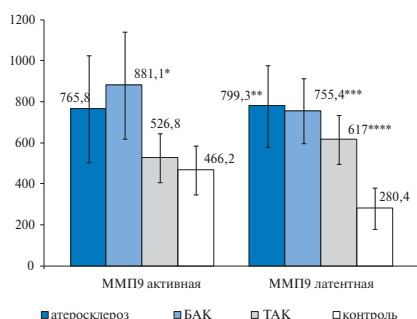
Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica for Windows ver. 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе. Достоверность различий показателей в группах оценивалась с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни для независимых групп. Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Для оценки корреляций между признаками применялся однофакторный корреляционный анализ Спирмена.

Все пациенты перед оперативным вмешательством подписали информированное согласие, одобренное



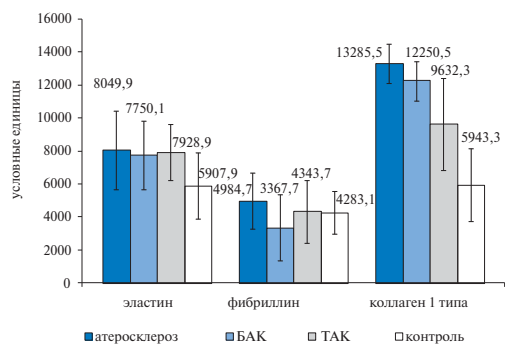
**Рис. 1.** Сравнительная характеристика содержания активной и латентной формы матриксной металлопротеиназы 2 типа в тканях аорты у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты, патологией аорты на фоне бикуспидального (БАК) и трикуспидального (ТАК) аортального клапана, а также у пациентов контрольной группы.

**Примечание:** \* –  $p=0,029$ ; \*\* –  $p=0,021$  в сравнении с контрольной группой.



**Рис. 2.** Содержание активной и латентной формы матриксной металлопротеиназы 9 типа в тканях аорты у пациентов основной и контрольной группы.

**Примечание:** \* –  $p=0,01$ ; \*\* –  $p=0,0012$ ; \*\*\* –  $p=0,002$ ; \*\*\*\* –  $p=0,004$  в сравнении с контрольной группой.



**Рис. 3.** Содержание фибриллина, эластина и коллагена типа 1 в тканях аорты у пациентов основной и контрольной группы.

локальным этическим комитетом ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова.

## Результаты

Сбор материала осуществлялся на базе ФЦСКЭ имени В.А. Алмазова с 2010 по 2012 гг методом случайной выборки. В результате анализу подлежал биопсийный материал 15 пациентов с гистологически подтвер-

жденным атеросклерозом, 14 пациентов – с эхокардиографически и морфологически документированным БАК. У оставшихся 9 пациентов с трехстворчатым аортальным клапаном при гистологическом исследовании выявлен кистозный медионекроз аорты. Пациенты в исследуемых подгруппах не различались по полу и возрасту.

У 68% больных с аневризмой восходящего отдела аорты в анамнезе присутствовала артериальная гипертензия, что указывает на роль гемодинамического фактора в патогенезе данного заболевания. При этом максимальные цифры как систолического, так и диастолического артериального давления, были выше в подгруппе пациентов с атеросклерозом:  $186 \pm 10$  мм рт.ст. и  $101 \pm 7,5$  мм рт.ст., соответственно (табл. 1). Все пациенты с аневризмой восходящего отдела аорты на предоперационном этапе получали терапию бета-адреноблокаторами. Больные с атеросклеротическим поражением аорты дополнительно получали терапию статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов к ангиотензину II. Однако только 77% больных достигали целевого уровня клинического артериального давления (АД).

Наибольшее расширение аорты в области синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения выявлено у пациентов с атеросклеротическим поражением аорты, что подчеркивает роль гемодинамического фактора, а также связано с существующими рекомендациями о наблюдательной (выжидательной) тактике в отношении оперативного лечения у пациентов без синдрома Марфана и БАК [7]. В подгруппе с атеросклеротическим генезом и подгруппе с аневризмой аорты на фоне ТАК у большинства пациентов регистрировалась тяжелая аортальная регургитация, тогда как в подгруппе пациентов с БАК она встречалась только у 35,7% обследованных. Вместе с тем, у пациентов с БАК зарегистрирован более высокий градиент на аортальном клапане в сравнении с другими подгруппами ( $p < 0,05$ ).

По сравнению с контрольной группой у больных с аневризмой восходящего отдела атеросклеротического генеза и у больных с ТАК выявлено увеличение содержания латентной формы ММП-2 и ММП-9 (рис. 1, 2). Напротив, у пациентов с БАК выявлено повышение содержания как латентной, так и активной формы ММП-9 по сравнению с контролем (рис. 2). Нами не установлено связи между активностью ММП-2, –9 и возрастом обследованных пациентов, что соответствует ранее опубликованным данным [8].

Изменение содержания ММП не было связано с наличием гемодинамически значимой аортальной регургитации, а также с наличием градиента на аортальном клапане. Связь между максимальным диаметром восходящей аорты и активностью ММП: ММП-9  $r=0,7$ ;  $p=0,001$  и ММП-2  $r=0,6$ ;  $p=0,03$ , а также содержанием

латентной формы ММП-9 ( $r=0,7$ ;  $p=0,005$ ) была установлена только для подгруппы больных с БАК.

По данным исследования биопсийного материала аорты подгруппы не различались по содержанию фибриллина (рис. 3). Однако выявлена тенденция к снижению уровня фибриллина в подгруппе больных с БАК. В то же время, по сравнению с контролем отмечено значительное изменение соотношения коллаген/эластин в сторону увеличения содержания коллагена, преимущественно, у больных с атеросклерозом (1:1,7) и БАК (1:1,6).

### Обсуждение

Центральное место в развитии аневризмы аорты, а также таких патологических состояний, как диссекция и разрыв аорты, занимает семейство ММП, которому отводится важная роль в гомеостазе соединительной ткани. В настоящее время известно 28 представителей семейства ММП, которые делятся на подгруппы в зависимости от их субстратной специфичности: желатиназы, коллагеназы и эластазы. Ферменты подкласса желатиназ, к которым относятся ММП-2 и ММП-9, продемонстрировали возможность разрушать коллаген I, IV, V, VII типов и ряд белков внеклеточного матрикса, в том числе и эластин. ММП-2, или желатиназа А, синтезируется гладкомышечными клетками сосудов и фибробластами. ММП-9, или желатиназа В, может продуцироваться клетками воспаления, такими как нейтрофилы и макрофаги. Продукция ММП контролируется многочисленными экзогенными факторами, включая активные формы кислорода и вазоактивные пептиды, а также определяется качественным и количественным составом белков внеклеточного матрикса [9].

В 1995 г Т. Freestone et al. впервые описал повышение активности ММП-2 в тканях аневризматически расширенной аорты диаметром от 40 до 55 мм, дополнительно отметив, что повышение активности ММП-9 было зарегистрировано только при аневризмах аорты больших размеров. Полученные данные позволили авторам предположить, что в расширении и диссекции аорты участвуют различные желатиназы [10]. Впоследствии зависимость увеличения активности ММП-9 от размера аорты была подтверждена в ряде других исследований и объяснялась наличием макрофагальной инфильтрации в меди и адвентиции аорты.

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, у больных с максимальным диаметром восходящей аорты, которые, преимущественно, относились к подгруппе пациентов с атеросклеротическим ее поражением, выявлено повышение латентной формы ММП-9 и тенденция к росту ее активности, что указывает на участие данного подкласса ММП в патогенезе расширения аорты. Исключение из исследования больных с диссекцией аорты объясняет отсутствие различий в активности этого фермента по сравнению с контрольной группой.

Отдельного обсуждения требует отмеченная нами связь между активностью ММП и диаметром аорты у больных с БАК. Объяснение данному феномену находим в работе V. Jackson et al., в которой изучалась роль всех 28 известных в настоящее время ММП в патогенезе развития аневризмы грудной аорты. Показано, что наибольшее значение в этом случае имели ММП-14 и ММП-19, экспрессия которых коррелировала с диаметром аорты у больных с ТАК, но не у пациентов с БАК [11]. В отличие от атеросклеротического поражения аорты, при котором источником ММП-2 и -9 являются преимущественно макрофаги [12], увеличение продукции этих протеаз у пациентов с БАК, происходит, главным образом, в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. О существовании внутреннего дефекта гладкомышечных клеток аорты при БАК говорит повышенное содержание латентной и активной форм ММП-9 в тканях аорты, выявленных в настоящем исследовании. Ранее в работе F.X. Schmid et al. (2003 г) показано резкое увеличение числа гладкомышечных клеток аорты, находящихся в апоптозе при БАК, по сравнению с тканями трикуспидальной аорты, что может способствовать локальной активации клеток воспаления в ответ на «гибель» гладкомышечных клеток с усилением продукции эндогенных протеаз, приводящих к деградации белков внеклеточного матрикса и расширению восходящей аорты [13].

Состояние внеклеточного матрикса, качественный и количественный состав которого зависит от соотношения процессов синтеза и деградации основных его компонентов, в конечном итоге, и определяет развитие аневризмы восходящего отдела аорты. Дело в том, что матрикс не только обеспечивает механическую поддержку клеток аорты, но и влияет на их функциональные свойства и фенотип [14]. В частности, показано, что снижение содержания эластина может приводить к увеличению накопления коллагена и повышению жесткости сосудистой стенки [12]. Изменение соотношения коллаген/эластин, что наглядно продемонстрировано в настоящей работе у больных с атеросклеротическим поражением аорты и у пациентов с БАК, а также снижение уровня фибриллина может увеличивать продукцию ММП и способствовать апоптозу гладкомышечных клеток, делая аорту уязвимой для диссекции.

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, окончательные причины формирования аневризмы у пациентов с БАК до сих пор не ясны. Имеются данные, говорящие об уменьшении экспрессии гена металлотинина в тканях аорты пациентов с врожденным пороком сердца [8]. Предполагают, что дефицит металлотинина может приводить к нарушению метаболизма внеклеточного матрикса и способствовать дегенерации сосудистой стенки в условиях гемодинамической нагрузки. Существует мнение, что нарушения баланса белков внеклеточного матрикса, приводящие к патологиче-



скому расширению аорты у пациентов с БАК, вторичны по отношению к изменению функциональных свойств гладкомышечных клеток аорты: снижению их пролиферативной и миграционной способности и укорочению их теломеров [15]. Эти данные подтверждают гипотезу о наличии генетически детерминированных изменений в стенке аорты, возникающих в процессе эмбриогенеза выходного тракта левого желудочка и влияющих на функциональное состояние гладкомышечных клеток аорты [16].

### Заключение

Резюмируя полученные нами данные, следует подчеркнуть, что различия в активности матриксных металлопротеаз, выявленные в тканях аорты у пациентов с бicuspidальным и трикуспидальным аортальным клапаном, вероятно, связаны с особенностями патогенеза аневризмы восходящего отдела аорты. Изменение

качественного и количественного состава белков внеклеточного матрикса и, в частности, феномен увеличения соотношения коллаген/эластин, в тканях аневризматически расширенной аорты у пациентов с атеросклерозом и бicuspidальным аортальным клапаном, вероятно, имеет важное значение в развитии данного заболевания и нуждается в дальнейшем исследовании.

### Благодарность

Авторы приносят искреннюю благодарность сотруднице Института цитологии РАН Смагиной Л. В. и младшему научному сотруднику НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза ФЦСКЭ им В. А. Алмазова — Костиной Д. А. за методическую помощь.

Работа выполнена в рамках темы НИР государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации: “Изучение патофизиологических механизмов формирования патологии аорты”.

### Литература

1. Pokrovskiy A.V. Diseases of the aorta and its branches. M.: Medicine. 1979. Russian. Покровский А. В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина. 1979. 326 с.
2. Parsche P., Schmid P., Hoffer H. et al. Diagnosis of aneurysms of the aorta and its large branches. A clinical pathoanatomical study. Munch. Med. Wochenschr, 1980; 122 (46):1641–1644.
3. Olsson C., Thelin S., Ståhle E., et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. Circulation, 2006; 114:2611–8.
4. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA. 2000 Feb 16; 283 (7):897–903.
5. Kroner B.L., Tolunay H.E., Basson C.T. et al. The National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTAC): results from phase I and scientific opportunities in phase II. Am Heart J. 2011; 162 (4):627–32.
6. Ince H., Nienaber C.A. Etiology, pathogenesis and management of thoracic aortic aneurysm. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4 (8):418–27.
7. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55 (14): e27–e129.
8. Philippini J.A., Klyachko E.A., Kenny J.P. et al. Basal and oxidative stress induced expression of metallothionein is decreased in ascending aortic aneurysms of bicuspid aortic valve patients. Circulation 2009; 119 (18):2498–506.
9. Theruvath T.P., Jones J.A., Ikonidis J.S. Matrix Metalloproteinases and Descending Aortic Aneurysms: Parity, Disparity, and Switch. Journal of Cardiac Surgery, 2012; 27:81–90.
10. Freestone T., Turner R.J., Coady A., et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15:1145–51.
11. V. Jackson, T. Olsson, S. Kurtovic. Matrix metalloproteinase 14 and 19 expression is associated with thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 144:459–66.
12. Irtyuga O.B., Voronkina I.V., Smagina L.V. et al. Matrix metalloproteinase activity in patients with ascending aortic aneurysm of different etiology. Arterial Hypertension 2010; 16 (6):587–591. (Иртыга О. Б., Воронкина И. В., Смагина Л. В. и др. Активность матриксных металлопротеиназ у больных с аневризмой восходящего отдела аорты различной этиологии. Артериальная гипертензия 2010; 16 (6): 587–591).
13. Schmid F.X., Bielenberg K., Schneider A. et al. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 23 (4):537–543.
14. Jones J.A., Ruddy J.M., Bouges S., et al. Alterations in membrane type-1 matrix metalloproteinase abundance after the induction of thoracic aortic aneurysm in a murine model. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: H114–H124.
15. Lindsay M.E., Dietz H.C. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. Nature. 2011 May 19; 473 (7347):308–316.
16. Blunder S., Messner B., Aschacher T., et al. Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms – smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses. Atherosclerosis 2012; 220 (2):355–361.

### Pathogenetic mechanisms of ascending aortic aneurysm of varied aetiology

Irtyuga O. B.<sup>1</sup>, Gavriluk N. D.<sup>1</sup>, Voronkina I. V.<sup>2</sup>, Uspenskiy V. E.<sup>1</sup>, Malashicheva A. B.<sup>1</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the impact of disturbed extracellular matrix protein balance and matrix metalloproteinase (MMP) activity on the development of ascending aortic aneurysm (AAA) of varied aetiology.

**Material and methods.** The study included 38 patients with AAA and 17 controls without any aortic pathology. In intra-surgery biopsy samples, the levels and activity of MMP-2, MMP-9, fibrillin, elastin, and collagen were measured.

**Results.** Elevated levels of latent MMP-9 and MMP-2 forms were observed in patients with atherosclerosis and tricuspid aortic valve, compared to controls. In participants with bicuspid aortic valve, the levels of both latent and active MMP-9 forms were higher than in controls. In biopsy samples, the elastin-to-collagen ratio values were elevated in patients with atherosclerosis (1:1,7) and bicuspid aortic valve (1:1,6).

**Conclusion.** The difference in the MMP levels and activity and the increased collagen-to-elastin ratio could be related to the underlying mechanisms of the AAA development in patients with bi- and tricuspid aortic valve.

**Russ J Cardiol 2013; 1 (99): 14-18**

**Key words:** ascending aortic aneurysm, matrix metalloproteinases, extracellular matrix proteins.

<sup>1</sup>V. A. Almazov Federal Centre of Heart, Blood, and Endocrinology; <sup>2</sup>Cytology Institut, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia.