Особенности анатомии адвентициального и периваскулярного микрососудистого русла как фактор долговременной эффективности аутоартериальной реваскуляризации миокарда

Фролов А.В., Загородников Н.И., Богданов Л.А., Мухамадияров Р.А., Терехов А.А., Кутихин А.Г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кутихин Антон Геннадьевич – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФГБУ НИИ КПССЗ (Кемерово, Российская Федерация)
E-mail: antonkutikhin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>

Ключевые слова:

коронарное шунтирование, внутренняя грудная артерия, большая подкожная вена, гипертрофия интимы, *vasa vasorum*, электронная микроскопия

Актуальность. Несмотря на то что применение внутренней грудной артерии (ВГА) в качестве кондуита для коронарного шунтирования (КШ) ассоциировано с более высокими показателями проходимости в отдаленном периоде по сравнению с использованием большой подкожной вены (БПВ), патофизиологические основы эффективности аутоартериальной реваскуляризации миокарда остаются неясными. Пораженные воспалительным (в частности, атеросклеротическим) процессом артерии характеризуются большей выраженностью микрососудистого русла, что позволяет рассматривать *vasa vasorum* как патогенетический фактор стеноза кондуитов для КШ.

Цель – изучить степень кровоснабжения кондуитов для КШ и исследовать ее связь с предоперационной распространенностью и степенью гипертрофии интимы.

Материал и методы. Сегменты БПВ ($n=30$) и ВГА ($n=30$) были попарно получены в процессе КШ, окрашены тетраоксидом осмия и уранилацетатом, заключены в эпоксидную смолу, контрастированы цитратом свинца и визуализированы сканирующей электронной микроскопией в обратно-рассеянных электронах. Количественный анализ гипертрофии интимы и микрососудистого русла был выполнен в программе ImageJ.

Результаты. Гипертрофия интимы была более характерна для БПВ в сравнении с ВГА (60–70 и 30–40% соответственно, $p<0,0001$). Независимо от способа измерения гипертрофии интимы ее выраженность была больше в БПВ, чем в ВГА ($p=0,0005$ и $p=0,012$). Оба способа измерения гипертрофии интимы (отношение ее наибольшей толщины к наименьшей и процент стеноза) хорошо коррелировали друг с другом ($r=0,87$, $p<0,0001$). Гипертрофия интимы коррелировала с количеством ($r=0,44$, $p=0,0005$) и плотностью ($r=0,32$, $p=0,014$) *vasa vasorum* в кондуитах, подтверждая гипотезу об участии этих сосудов в развитии гипертрофии интимы, при этом количество *vasa vasorum* было больше в сосудах с отношением наибольшей толщины интимы к наименьшей >5 ($p=0,025$). Количество и плотность *vasa vasorum* в БПВ превышали таковые значения в ВГА ($p=0,0001$ и $p=0,02$ соответственно).

Заключение. Гипертрофия интимы коррелирует с количеством и плотностью *vasa vasorum* в кондуитах для КШ, при этом БПВ характеризуется и большей выраженностью этих параметров, и большей распространенностью гипертрофии интимы в сравнении с ВГА. Это может отражать большую предрасположенность БПВ к развитию адвентициального и периваскулярного воспаления и стенозированию после КШ.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Получение биоматериала для исследования, анализ результатов, написание статьи – Фролов А.В., Загородников Н.И.; получение микрофотографий, количественный анализ изображений, анализ результатов – Богданов Л.А.;

пробоподготовка образцов к сканирующей электронной микроскопии, получение микрофотографий, анализ результатов – Мухамадияров Р.А.; получение микрофотографий, анализ результатов – Терехов А.А.; разработка дизайна исследования, количественный анализ изображений, анализ результатов, написание статьи – Кутихин А.Г.

Для цитирования: Фролов А.В., Загородников Н.И., Богданов Л.А., Мухамадияров Р.А., Терехов А.А., Кутихин А.Г. Особенности анатомии адвентициального и периваскулярного микрососудистого русла как фактор долговременной эффективности аутоартериальной реваскуляризации миокарда // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 4. С. 65–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-65-73>
Статья поступила в редакцию 30.04.2020. **Принята в печать** 08.10.2020.

Anatomy of adventitial and perivascular vasa vasorum as a key factor of a long-term coronary artery bypass graft surgery success

CORRESPONDENCE

Anton G. Kutikhin – MD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russian Federation)
 E-mail: antonkutikhin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>

Keywords:

coronary artery bypass graft surgery, internal mammary artery, saphenous vein, intimal hyperplasia, vasa vasorum, electron microscopy

Frolov A.V., Zagorodnikov N.I., Bogdanov L.A., Mukhamadiyarov R.A., Terekhov A.A., Kutikhin A.G.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russian Federation

Background. Despite the use of internal mammary artery (IMA) as a conduit for CABG surgery is preferable to saphenous vein (SV) due to a higher long-term primary patency rate, the pathophysiological basis of this phenomenon remains unclear. As vascular inflammation and atherosclerosis are associated with apparent vessel vascularisation, *vasa vasorum* (VV) may be considered as a potentially important factor promoting post-operative stenosis in the conduits.

Aim. To study the vascularisation of coronary artery bypass graft (CABG) surgery conduits and its association with pre-operative prevalence and extent of intimal hyperplasia (IH).

Material and methods. Segments of SV ($n=30$) and IMA ($n=30$) have been excised pairwise during CABG surgery, stained with osmium tetroxide and uranyl acetate, embedded into epoxy resin, counterstained with lead citrate and visualised by means of backscattered scanning electron microscopy. Semi-quantitative analysis of IH and VV was performed in ImageJ.

Results. IH was more frequent in SV as compared with IMA (60–70 and 30–40% respectively, $p<0.0001$). Irrespective of IH measure, it was more pronounced in SV than in IMA ($p=0.0005$ and $p=0.012$). Both of IH measurement modalities (thickest to thinnest neointima ratio and percent stenosis) well correlated with each other ($r=0.87$, $p<0.0001$). IH correlated with the quantity ($r=0.44$, $p=0.0005$) and density ($r=0.32$, $p=0.014$) of VV in conduits corroborating the hypothesis of their importance in IH development. Notably, the number of VV was higher in blood vessels with thickest to thinnest neointima ratio >5 ($p=0.025$). Number and density of VV in SV was higher than in IMA ($p=0.0001$ и $p=0.02$, respectively).

Conclusion. IH correlates with both quantity and density of VV in conduits for CABG surgery, and both of these parameters are higher in SV as compared with IMA. Further, SV is characterised by higher frequency of IH than IMA. Taken together, these associations suggest SV are more prone to adventitial and perivascular inflammation and post-operative stenosis in comparison with IMA.

Funding. This research was funded by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2019-0003 “Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in a large industrial region of Siberia”.

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

Contribution. Sample collection, data analysis, manuscript writing – Frolov A.V., Zagorodnikov N.I.; image acquisition, semi-quantitative image analysis, data analysis – Bogdanov L.A.; sample preparation, image acquisition, data analysis – Mukhamadiyarov R.A.; image acquisition, data analysis – Terekhov A.A.; study design, semi-quantitative image analysis, data analysis, manuscript writing – Kutikhin A.G.

For citation: Frolov A.V., Zagorodnikov N.I., Bogdanov L.A., Mukhamadiyarov R.A., Terekhov A.A., Kutikhin A.G. Anatomy of adventitial and perivascular vasa vasorum as a key factor of a long-term coronary artery bypass graft surgery success. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2020; 8 (4): 65–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-65-73> (in Russian)

Received 30.04.2020. **Accepted** 08.10.2020.

В настоящее время коронарное шунтирование (КШ) остается самым распространенным оперативным вмешательством в хирургическом лечении ишемической болезни сердца [1–4], в среднем превосходя по эффективности чрескожное коронарное вмешательство [5–7]. Вместе с этим стоит отметить, что выбор метода реваскуляризации миокарда, как правило, является персонализированным и зависит от клинического сценария у пациента [8, 9]. Кондуитами для КШ чаще всего выступают большая подкожная вена (БПВ), внутренняя грудная артерия (ВГА) и лучевая артерия, хотя также применяются нижняя надчревная артерия и желудочно-сальниковая артерия [3, 4, 10].

Согласно клинко-эпидемиологическим данным, отдаленные результаты КШ с использованием аутоартериальных кондуитов превосходят таковые для венозных кондуитов [3, 4, 10–13], поскольку артерии в сравнении с венами более устойчивы к развитию атеросклероза, рестеноза и тромбоза [10, 11, 14, 15]. Тем не менее именно венозные кондуиты наиболее часто применяют для проведения КШ [10, 14, 16]. К причинам этого можно отнести техническую сложность и травматичность выделения аутоартериальных кондуитов, их меньшую длину, более высокую хирургическую сложность их соединения с коронарной артерией в сравнении с БПВ, увеличение времени оперативного вмешательства и отсутствие патофизиологического обоснования их эффективности [10, 14, 16]. На наш взгляд, вышеперечисленные недостатки аутоартериальной реваскуляризации миокарда не умаляют более высокой проходимости артериальных кондуитов, чтократно снижает частоту повторной реваскуляризации [3, 12, 17, 18]. Патофизиологическое обоснование более

благоприятных отдаленных исходов КШ с использованием артериальных кондуитов должно повысить распространенность и частоту их применения.

Известно, что адвентициальное и периваскулярное кровоснабжение ассоциировано с развитием сосудистого, в том числе связанного с атеросклерозом воспаления [19–23]. Введение основного фактора роста фибробластов гиперлипидемическим мышам вызывало ускоренную неоваскуляризацию в адвентиции, формирование неоинтимы и ее инфильтрацию иммунными клетками [23]. Современные методы визуализации (оптическая когерентная и микрокомпьютерная томография) показали связь количества и площади *vasa vasorum* коронарной артерии с развитием стенокардии [19] и коронарного атеросклероза [22].

Цель данного исследования – анализ количества, площади и плотности *vasa vasorum*, их связь с гипертрофией интимы в артериальных (ВГА) и венозных (БПВ) кондуитах, попарно забранных в процессе выполнения КШ.

Материал и методы

Сегменты БПВ ($n=30$) и ВГА ($n=30$) были попарно получены в процессе КШ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 06217-АФ). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

После извлечения образцы тканей помещали в забуференный (pH 7,4) 10% водный раствор

Рис. 1.

А – репрезентативные микрофотографии внутренней грудной артерии (ВГА, сверху) и большой подкожной вены (БПВ, снизу) без гипертрофии интимы (слева) и с гипертрофией интимы (справа); Б – репрезентативные микрофотографии *vasa vasorum* ВГА (сверху) и БПВ (снизу)

Fig. 1.

A – representative images of internal mammary artery (IMA, top) and saphenous vein (SV, bottom) without (left) or with (right) intimal hyperplasia; B – representative images of *vasa vasorum* in IMA (top) and SV (bottom)

Рис. 2. Распространенность гиперплазии интимы во внутренней грудной артерии (ВГА) и в большой подкожной вене (БПВ) согласно трем различным методам ее измерения (отношение наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей >5, стеноз $\geq 5\%$ просвета сосуда, стеноз $\geq 10\%$ просвета сосуда)

Fig. 2. Prevalence of intimal hyperplasia in IMA and SV according to three measurement approaches (thickest to thinnest neointima ratio >5, $\geq 5\%$ or $\geq 10\%$ stenosis)

формалина («БиоВитрум», Россия). После суточной фиксации в формалине (2 смены раствора формалина по 12 ч каждая) биоматериал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия в 0,1М фосфатном буфере в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 ч. Далее образцы обезживали в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95% этанол, все по 2 смены, каждая смена по 15 мин), окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле (5 ч), обезживали 99,7% изопропанолом («БиоВитрум», Россия) в течение 5 ч и ацетоном («Реахим», Россия) в течение 1 ч, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1:1 (6 ч), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences, США) при 60 °C. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, Дания). Контрастирование цитратом свинца (Electron Microscopy Sciences, США) проводили по Рейнольдсу в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с его последующей отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica, Германия). Визуализацию микроанатомии кондуитов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Гипертрофию интимы оценивали, рассчитывая отношение наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей (значимым считалось данное отношение ≥ 5), а также площадь стенозированного сосудистого просвета (патологически значимым считался стеноз при $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ просвета

сосуда – рассчитывали результаты для обеих мер стеноза). Пороговые значения значимости были выбраны на основании качественного анализа микрофотографий двумя специализирующимися на сосудистой микроанатомии гистологами независимо друг от друга. Анализ распространенности и толщины неоинтимы, а также подсчет числа, площади и плотности *vasa vasorum* выполнены в программе ImageJ (National Institutes of Health, США).

Статистический анализ проведен с использованием описательной статистики (медиана, межквартильный размах, доли), критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, критерия Вилкоксона, критерия Манна–Уитни и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (в силу относительно малой выборки для исключения возможной систематической ошибки распределение было заранее принято отличным от нормального) в программе GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США). Различия между группами признавались статистически значимыми при максимально допустимой вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

Использованный оригинальный метод гистологического анализа сосудистой микроанатомии позволил достаточно качественно визуализировать и количественно оценить как неоинтиму (рис. 1, А), так и кровоснабжение адвентиции и периваскулярной жировой ткани (рис. 1, Б). Гипертрофия интимы чаще детектировалась в БПВ, чем в ВГА [21/30 (70%) и 11/30 (36,7%) при подсчете отношения наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей >5, 22/30 (73,3%) и 12/30 (40%) при подсчете сосудов с $\geq 5\%$ стенозом, 18/30 (60%) и 9/30 (30%) при подсчете сосудов с $\geq 10\%$ стенозом, $p < 0,0001$ во всех случаях, рис. 2]. Кроме того, и отношение наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей, и процент стеноза просвета сосуда в БПВ значительно превышали таковые в ВГА ($p = 0,0005$ и $0,012$ соответственно, рис. 3). Отношение наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей практически идеально коррелировало с процентом стеноза ($r = 0,874$, $p < 0,0001$), что свидетельствует о правомочности применения обеих данных мер количественного анализа гиперплазии интимы.

Количество *vasa vasorum* в БПВ превышало таковое в ВГА ($p = 0,0001$), однако подобного нельзя было сказать о суммарной площади *vasa vasorum* (см. рис. 3). Тем не менее анатомически очевидно, что общая площадь адвентиции и периваскулярной жировой ткани в БПВ в силу ее большего диаметра также будет больше, чем в ВГА, предоставляя больше пространства для *vasa vasorum*. Это оказалось справедливым и при статистическом анализе

площади адвентиции и периваскулярной жировой ткани ($p=0,02$; рис. 4). Поэтому более объективным показателем, чем общее количество *vasa vasorum*, представляется их плотность (большая плотность равнозначна меньшей площади адвентиции и периваскулярной жировой ткани на 1 микрососуд). Площадь адвентиции и периваскулярной жировой ткани на 1 микрососуд была меньше в БПВ, чем в ВГА ($p=0,02$), что соответственно отражает большую плотность *vasa vasorum* в БПВ (см. рис. 4). При этом альтернативная мера измерения плотности *vasa vasorum* (площадь адвентиции и периваскулярной жировой ткани на 1 $\mu\text{м}^2$ *vasa vasorum*) к таким результатам не привела (см. рис. 4), что было ожидаемо вследствие отсутствия различий в общей площади *vasa vasorum* между БПВ и ВГА (см. рис. 3).

Поскольку общая площадь неоинтимы в БПВ ожидаемо превышала таковую в ВГА вследствие большего их диаметра ($p=0,0001$, рис. 4), вышеуказанные количественные показатели *vasa vasorum* (количество, площадь и плотность) также были сравнены в БПВ и ВГА в пересчете на 1% стеноза сосудистого просвета. Было выявлено, что БПВ в сравнении с ВГА характеризовались большей плотностью *vasa vasorum* в пересчете на 1% стеноза сосудистого просвета; иных различий в этой группе сравнений не обнаружено (см. рис. 4).

Далее была поставлена следующая задача: выяснить, какой именно из дифференциальных количественных показателей состояния адвентициального и периваскулярного микрососудистого русла между БПВ и ВГА ассоциирован с гипертрофией интимы. Из всех этих показателей лишь общее количество *vasa vasorum* было ассоциировано с гипертрофией интимы, выраженной отношением наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей >5 ($p=0,025$), остальные показатели статистической значимости в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии интимы не имели (рис. 5). Стоит отметить, что в пересчете на 1% стеноза сосудистого просвета и количество, и площадь, и плотность *vasa vasorum* в адвентиции и периваскулярной жировой ткани были ассоциированы с развитием гипертрофии интимы ($p=0,0001$; рис. 6), однако при нормализации на процент стеноза это неудивительно, поскольку он сам и отражает гипертрофию интимы.

Для увеличения доказательности связи между показателями адвентициального и периваскулярного микрососудистого русла и объемом гипертрофии интимы дополнительно был проведен корреляционный анализ. Как количество ($r=0,44$; $p=0,0005$), так и плотность *vasa vasorum* ($r=0,32$; $p=0,014$) коррелировали с гипертрофией интимы (выраженной как отношение наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей) в кондуитах.

Рис. 3. Количественный анализ гипертрофии интимы во внутренней грудной артерии (ВГА) и в большой подкожной вене (БПВ) согласно трем различным методам ее измерения (отношение наибольшей толщины неоинтимы к наименьшей и расчет площади стенозированного сосудистого просвета), а также сравнение количества и площади *vasa vasorum* в ВГА и БПВ

Каждая точка отражает измерение по кондуиту у одного пациента. Критерий Вилкоксона, значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p представлены над графиком.

Fig. 3. Semi-quantitative analysis of intimal hyperplasia in IMA and SV according to three measurement approaches (thickest to thinnest neointima ratio and percent stenosis) and comparison of *vasa vasorum* number and area in IMA and SV

Each dot reflects a measurement from one patient. Wilcoxon signed-rank test, p values are represented above the graphs

Обсуждение

Несмотря на то что КШ при применении ВГА характеризуется более высокой проходимостью в краткосрочном и отдаленном периодах (93–98% через 1 год, 88–98% через 5–7 лет и 85–95% через >10 лет после операции) в сравнении с использованием БПВ (75–98; 75–86 и 50–60% на тех же временных точках) [10, 11], распространенность аутоартериальной реваскуляризации миокарда все еще остается на низком уровне [10, 14, 16]. Кроме технической сложности и ряда периоперационных рисков такого вида КШ, причина более частого использования венозных кондуитов заключается в отсутствии патофизиологической доказательной базы их более низкой эффективности.

Действительно, в настоящее время наблюдается острый недостаток таких работ. В единственной опубликованной на данный момент работе по контролю качества кондуитов для КШ частота предоперационной гипертрофии интимы составила 33% для БПВ и 42% для ВГА, однако в ней гипертрофия интимы оценивалась при помощи расчета отношения толщины интимы к толщине меди, что нельзя считать достоверной мерой ее измерения [24]. В данной работе гипертрофия интимы чаще детектировалась в БПВ, чем в ВГА (60–70 и 30–40% в зависимости от меры ее измерения), однако остается неясным, насколько серьезно патофизиологическая значимость стеноза (5–10%) влияет далее на его прогрессирование до значимости гемоди-

Рис. 4. Сравнение площади адвентиции, плотности *vasa vasorum*, площади неинтимы и расчет количества, площади и плотности *vasa vasorum* на 1% стеноза просвета сосуда во внутренней грудной артерии (ВГА) и в большой подкожной вене (БПВ)

Каждая точка отражает измерение по кондуиту у одного пациента. Критерий Вилкоксона, значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p представлены над графиком.

Fig. 4. Comparison of adventitial area, *vasa vasorum* density, neointimal area and calculation of number, area and density of *vasa vasorum* per 1% stenosis in IMA and SV

Each dot reflects a measurement from one patient. Wilcoxon signed-rank test, p values are represented above the graphs.

Рис. 5. Сравнение количества, площади и плотности *vasa vasorum* в кондуктах для коронарного шунтирования без гипертрофии интимы и с гипертрофией интимы

Здесь и на рис. 6: каждая точка отражает измерение по кондуиту у одного пациента. Критерий Манна-Уитни, значения вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p представлены над графиком.

Fig. 5. Comparison of number, area and density of *vasa vasorum* in coronary artery bypass graft surgery conduits without or with intimal hyperplasia

Here and in fig. 6: each dot reflects a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are represented above the graphs.

Рис. 6. Сравнение количества, площади и плотности *vasa vasorum* на 1% стеноза просвета сосуда в кондуктах для коронарного шунтирования без гипертрофии интимы и с гипертрофией интимы

Fig. 6. Comparison of adventitial area, *vasa vasorum* density, neointimal area and calculation of number, area and density of *vasa vasorum* per 1% stenosis in coronary artery bypass graft surgery conduits without or with intimal hyperplasia

намической (60–70%). Тем не менее практически полное отсутствие гемодинамически значимого стеноза до КШ даже в БПВ позволяет говорить о том, что более высокая послеоперационная проходимость ВГА в значительной степени обоснована их более физиологичным функционированием в гетеротопической позиции.

Важно отметить, что развитие гипертрофии интимы (которая существенно различалась между кондуктами от разных пациентов) ассоциировано с рядом факторов, в число которых также входит объем адвентициального и периваскулярного кровоснабжения через микрососудистое русло [22, 23]. В нашем исследовании медианы количества и плотности *vasa vasorum* в БПВ в 2 и 1,5 раза соответственно превышали таковые в парных ВГА, что согласуется с результатами коллег из Швеции [25], хотя в приведенной работе количество *vasa vasorum* в БПВ в 7 раз превышало таковое в ВГА и в 4 раз – таковое в лучевой артерии. Согласно данным литературы, ВГА в целом характеризуется малым количеством и плотностью *vasa vasorum* в сравнении с другими артериями, включая коронарную [26]. Кроме того, при развитии гипертрофии интимы *vasa vasorum* в БПВ становятся более выраженными [27] и детектируются на границе меди с неинтимой, хотя в норме их не наблюдают далее дистальной и центральной третьей меди [28, 29].

Как и крупные кровеносные сосуды, *vasa vasorum* также подразделяют на артериальные, венозные и капиллярные [28–31]. Ветвление *vasa vasorum* артериального типа в БПВ ограничивается первым и вторым порядком, однако у *vasa vasorum* венозного типа в БПВ выделяют целых 4 порядка [30, 31]. Логично, что доля венозных *vasa vasorum* в БПВ существенно превышает долю артериальных [30]. Недостатком примененного нами оригинального метода является то, что он позволяет визуализировать *vasa vasorum* первого и третьего порядка, анатомически расположенные параллельно сосуду, но не второго и четвертого порядка, которые условно перпендикулярны сосуду [30–33].

Заключение

В данной работе нам удалось выявить, что патофизиологически значимая предоперационная гипертрофия интимы более характерна для БПВ, чем для ВГА. Количество и плотность *vasa vasorum* коррелируют с предоперационной гипертрофией интимы в кондуктах для КШ, что указывает на патогенетическую значимость адвентициальной и периваскулярной микроциркуляции. Аналогично этому факту количество и плотность *vasa vasorum* в БПВ значительно превышает таковое в ВГА, что свидетельствует о предрасположенности БПВ к адвентициальному воспалению и последующему развитию гипертрофии интимы в гетеротопической позиции.

Литература/References

1. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40 (2): 87–165. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
2. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., Bittl J.A., Byrne J.G., Fletcher B.J., et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (18): 1929–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.017>
3. Gaudino M., Taggart D., Suma H., Puskas J.D., Crea F., Massetti M. The choice of conduits in coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (15): 1729–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.395>
4. Carrel T., Winkler B. Current trends in selection of conduits for coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65 (10): 549–56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0807-8>
5. Lee P.H., Park H., Lee J.S., Lee S.W., Lee C.W. Meta-analysis comparing the risk of myocardial infarction following coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel or left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2019; 124 (6): 842–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.06.009>
6. Farina P., Gaudino M.F.L., Taggart D.P. The eternal debate with a consistent answer: CABG vs PCI. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 32 (1): 14–20. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semthor.2019.08.009>
7. Head S.J., Milojevic M., Daemen J., Ahn J.M., Boersma E., Christiansen E.H., et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018; 391 (10124): 939–48. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9)
8. Bajaj N.S., Patel N., Kalra R., Marogil P., Bhardwaj A., Arora G., et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass grafting for left main revascularization: an updated meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017; 3 (3): 173–82. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcx008>
9. Khan A.R., Golwala H., Tripathi A., Riaz H., Kumar A., Flaherty M.P., et al. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2017; 119 (12): 1949–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.022>
10. Caliskan E., de Souza D.R., Böning A., Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Pepper J., et al. Saphenous vein grafts in contemporary coronary artery bypass graft surgery. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17 (3): 155–69. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0249-3>
11. Gaudino M., Antoniadou C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., et al.; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure. *Circulation*. 2017; 136 (18): 1749–64. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597>
12. Gaudino M., Rahouma M., Abouarab A., Leonard J., Kamel M., Di Franco A., et al. Radial artery versus saphenous vein as the second conduit for coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 157 (5): 1819–25.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.123>
13. Goldman S., Zadina K., Moritz T., Oviatt T., Sethi G., Copeland J.G., et al.; VA Cooperative Study Group No. 207/297/364. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (11): 2149–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.064>
14. de Vries M.R., Simons K.H., Jukema J.W., Braun J., Quax P.H. Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13 (8): 451–70. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.76>
15. Harskamp R.E., Lopes R.D., Baisden C.E., de Winter R.J., Alexander J.H. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg*. 2013; 257 (5): 824–33. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318288c38d>
16. Virk H.U.H., Lakhter V., Ahmed M., O'Murchu B., Chatterjee S. Radial artery versus saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a literature review. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21 (5): 36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1112-1>
17. Pu A., Ding L., Shin J., Price J., Skarsgard P., Wong D.R., et al. Long-term outcomes of multiple arterial coronary artery bypass grafting: a population-based study of patients in British Columbia, Canada. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (11): 1187–96. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3705>
18. Tranbaugh R.F., Lucido D.J., Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Dincheva G.R., et al. Multiple arterial bypass grafting should be routine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 150 (6): 1537–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.075>
19. Ohyama K., Matsumoto Y., Takanami K., Ota H., Nishimiya K., Sugisawa J., et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with

- vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(4):414–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.046>
20. Sedding D.G., Boyle E.C., Demandt J.A.F., Sluimer J.C., Dutzmann J., Haverich A., et al. Vasa vasorum angiogenesis: key player in the initiation and progression of atherosclerosis and potential target for the treatment of cardiovascular disease. *Front Immunol*. 2018; 9: 706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00706>
21. Wang J., Wang Y., Wang J., Guo X., Chan E.C., Jiang F. Adventitial activation in the pathogenesis of injury-induced arterial remodeling: potential implications in transplant vasculopathy. *Am J Pathol*. 2018; 188 (4): 838–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.12.002>
22. Gössl M., Versari D., Hildebrandt H.A., Bajajowski T., Sangiorgi G., Erbel R., et al. Segmental heterogeneity of vasa vasorum neovascularization in human coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3 (1): 32–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.10.009>
23. Tanaka K., Nagata D., Hirata Y., Tabata Y., Nagai R., Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011; 215 (2): 366–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.016>
24. Tinica G., Vartic C.L., Mocanu V., Baran D., Butcovan D. Preoperative graft assessment in aortocoronary bypass surgery. *Exp Ther Med*. 2016; 12 (2): 804–8. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3412>
25. Dreifaldt M., Souza D., Bodin L., Shi-Wen X., Dooley A., Muddle J., et al. The vasa vasorum and associated endothelial nitric oxide synthase is more important for saphenous vein than arterial bypass grafts. *Angiology*. 2013; 64 (4): 293–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0003319712443729>
26. Galili O., Herrmann J., Woodrum J., Sattler K.J., Lerman L.O., Lerman A. Adventitial vasa vasorum heterogeneity among different vascular beds. *J Vasc Surg*. 2004; 40 (3): 529–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.06.032>
27. Kachlik D., Stingl J., Sosna B., Straka Z., Lametschwandner A., Minnich B., et al. Morphological features of vasa vasorum in pathologically changed human great saphenous vein and its tributaries. *Vasa*. 2008; 37 (2): 127–36. DOI: <https://doi.org/10.1024/0301-1526.37.2.127>
28. Kachlik D., Baca V., Stingl J., Sosna B., Lametschwandner A., Minnich B., et al. Architectonic arrangement of the vasa vasorum of the human great saphenous vein. *J Vasc Res*. 2007; 44 (2): 157–66. DOI: <https://doi.org/10.1159/000099142>
29. Kachlik D., Lametschwandner A., Rejmontová J., Stingl J., Vanek I. Vasa vasorum of the human great saphenous vein. *Surg Radiol Anat*. 2003; 24 (6): 377–81. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00276-002-0067-9>
30. Lametschwandner A., Minnich B., Kachlik D., Setina M., Stingl J. Three-dimensional arrangement of the vasa vasorum in explanted segments of the aged human great saphenous vein: scanning electron microscopy and three-dimensional morphometry of vascular corrosion casts. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004; 281 (2): 1372–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.a.20098>
31. Herbst M., Hölzenbein T.J., Minnich B. Characterization of the vasa vasorum in the human great saphenous vein: a scanning electron microscopy and 3D-morphometry study using vascular corrosion casts. *Microsc Microanal*. 2014; 20 (4): 1120–33. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1431927614001287>
32. Xu J., Lu X., Shi G.P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 11 574–608. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms160511574>
33. Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation*. 2014; 129 (24): 2557–66. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189>