

Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу



Назив студијског програма: Биоинжењеринг

Ниво студија: Мастер академске студије

Предмет: Основи анатомије и хистологије

Број индекса: 460/2018

Ивана З. Милосављевић

**Ћелијске популације у саставу плака
атеросклеротичне анеуризме аорте**

Мастер рад

Комисија за преглед и одбрану:

1. Проф. др Танасковић Ирена - ментор

2. _____

3. _____

Датум одбране: _____

Оцена: _____

У оквиру овог мастер рада кандидат треба да представи преглед цитохистолошких и морфофункционалних карактеристика атеросклеротичних анеуризми аорте. На основу доступних литературних података, очекује се опис патогенезе атеросклеротичне анеуризме аорте, анализа фактора и узрока који доводе до њеног настанка, структурне карактеристике атеросклеротичне анеуризме аорте, анализа ћелијских популација у саставу плака, њиховог морфофункционалног статуса, као и њиховог утицаја на стабилност или руптуру анеуризме.

Планирано је да тема мастера буде реализована као шири прегледни рад који би обухватио, како публиковане резултате из вишегодишњих клиничко-експерименталних истраживања атеросклеротичне анеуризме аорте у нашој лабораторији, тако и резултате студија других аутора из области медицине и биоинжењеринга публикованих у доступној литератури.

Препоручена литература:

[1]

[2]

[3]

Крагујевац, октобар 2020. године

Ментор:

Проф. др Ирена Танасковић

Захваљујем се ментору и члановима комисије на посвећености. Захваљујем се својој породици и пријатељима на указаној подршци током студирања, самим тим и током израде овог рада.

Кандидат,

Ивана З. Милосављевић

Резиме

Аорта је артерија еластичног типа и највећи артеријски крвни суд. Полази из леве коморе срца, својим почетним делом који се назива узлазна аорта, а она се наставља аортним луком и силазним делом који обухвата торакални и абдоминални сегмент. Аортом се крв богата кисеоником допрема до дистрибуирајућих мишићних артерија мањег дијаметра и другачије грађе и структуре васкуларног зида.

Васкуларни зид аорте показује склоност ка развоју ануризме у зависности од локализације, етиологије, патогенезе и карактеристика, класификовано је више типова анеуризми. Неки од узрока који доводе до настанка ануризме су пормећаји на нивоу структурних протеина зида крвних судова и последично истањени слојеви интима, медије и адвентиције, тешке атеросклеротичне промене у аортном зиду, генетски дефекти за синтезу компоненти екстрацелуларног матрикса, цистична медијална некроза и бројни други.

Један од најчешћих етиолошких фактора за развој анеуризме је атеросклероза. Атеросклеротични плак атеросклеротичних анеуризми аорте најчешће је у стадијуму узнапредовале лезије типа атерома или фиброатерома, некада компликованог хеморагијом и руптуром. Руптура анеуризме представља њену најзначајнију компликацију. На стабилност плака и саме анеуризме утичу бројни фактори, а структура плака је један од најбитнијих: фиброатероми са стабилном фиброзном капом у мањој мери подлежу руптури од нестабилних атерома. На стабилност плака утичу и ћелијске популације у његовом саставу: пенасте ћелије од моноцитно-макрофагне лозе, пенасте ћелије од глатких мишићних ћелија, леукоцитни инфилтрат, фенотипски састав глатких мишићних ћелија, ћелије у апоптози, ћелије у некрози. Морфолошке и функционалне карактеристике ћелија, не само у плаку и интими крвног суда, већ и у истањеној медији и адвентицији, њихов број, фазе ћелијског циклуса, као и типови ћелијске смрти којима подлежу, утичу на стабилност плака и саме анеуризме.

Кључне речи: *аорта, анеуризма, атеросклероза, плак, макрофаги*

Abstract

The aorta is an artery of the elastic type and the largest arterial blood vessel. It starts from the left ventricle of the heart, with its initial part called the ascending aorta, and it continues with the aortic arch and the descending part which includes the thoracic and abdominal segments. The aorta delivers oxygen-rich blood to the distributing muscular arteries of smaller diameter and a different structure and structure of the vascular wall.

The vascular wall of the aorta shows a tendency to develop anurism depending on the localization, etiology, pathogenesis and characteristics, several types of aneurysms are classified. Some of the causes that lead to anurism are disorders at the level of structural proteins of blood vessel walls and consequently thinned layers of intima, media and adventitia, severe atherosclerotic changes in the aortic wall, genetic defects for synthesis of extracellular matrix components, cystic medial necrosis and many others.

One of the most common etiological factors for the development of an aneurysm is atherosclerosis. Atherosclerotic plaque of atherosclerotic aortic aneurysms is most often in the stage of advanced lesions of the atheroma or fibroatheroma type, sometimes complicated by hemorrhage and rupture. Rupture of the aneurysm is its most significant complication. Plaque stability and aneurysms themselves are affected by a number of factors, and plaque structure is one of the most important: fibroatheromas with a stable fibrous cap are less susceptible to rupture than unstable atheromas. Plaque stability is also affected by cell populations in its composition: foam cells of monocyte-macrophage lineage, foam cells of smooth muscle cells, leukocyte infiltrate, phenotypic composition of smooth muscle cells, cells in apoptosis, cells in necrosis. Morphological and functional characteristics of cells, not only in plaque and intima of blood vessels, but also in thin media and adventitia, their number, phases of cell cycle, as well as the types of cell death to which they are subject, affect plaque stability and aneurysms themselves.

Key words: *aorta, aneurysm, atherosclerosis, plaque, macrophage*

Садржај

Увод	7
1. Циркулација – анатомија и физиологија	8
1.1. Срчани циклус	8
1.2. Системска циркулација	9
1.3. Плућна циркулација	9
1.4. Крвни судови, грађа и класификација	10
1.4.1. Артерије	12
1.4.2. Вене.....	14
2. Анеуризма аорте	14
2.1. Анеуризма абдоминалне аорте (ААА).....	15
2.2. Узрок настанка ануризме	16
3. Атеросклероза	17
3.1. Лезије.....	18
4. Руптура атеросклеротичне ануризме аорте	24
4.1. Фазе атеросклерозе	26
4.2. Акумулација липида	26
4.3. Холестерол	27
4.4. Оксидација ЛДЛ-а	28
4.5. Моноцити и макрофаги у атеросклерози	28
4.6. Оштећење као предуслов атеросклерозе	29
4.7. Третман атеросклеротичне ануризме аорте	31
5. Настанак плака	32
5.1. Тромбоза	34
5.2. Неоваскуларизација	35
5.3. Калцификација	35
6. Ћелијске популације у саставу плака атеросклеротичне ануризме аорте	36
6.1. Ћелијски циклус	36
6.2. Састав ћелијских популација плака	37
6.2.1. Глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа	41
6.2.2. Пенасте ћелије пореклом од моноцитно-макрофагне лозе	43
6.2.3. Пенасте ћелије пореклом од глатких мишићних ћелија	44
6.2.4. Макрофаги и металопротеиназе	45

6.2.5. Леукоцитне инфилтрације	46
6.2.6. Ћелије плака у некрози	47
6.2.7. Ћелије плака у апоптози	47
 Закључак	 49
 Литература	 50

Увод

Биомедицински инжењеринг представља примену инжењерских принципа и сазнања из области биологије, медицине, физике и математике са циљем постизања бољих резултата у циљу унапређења дијагностичких и терапијских приступа у савременој медицини. Ово поље науке повезује најбитнија сазнања инжењерства и медицине. Биоинжењеринг се заснива на комбиновању вештина решавања инжењерских проблема са знањима из области медицине и биологије, како би се унапредио здравствени третман пацијената, укључујући предикцију и превенцију обољења, дијагнозу, као и начине лечења. Значајан део биомедицинског инжењеринга обухвата истраживање и развој, које обухвата широк спектар различитих поља истраживања. Неке главне примене биоинжењеринга укључују развој биокомпатибилних протеза и сличних техничких решења, такође развој дијагностичких и терапијских медицинских производа у распону од клиничке опреме па до микро-имплантата.

Значајна истраживања у области медицине која користе фундаментална знања и методе и других наука попут биологије, а пружају податке неопходне за истраживања у области биомедицинског инжењеринга јесу и истраживања у области кардиоваскуларног система. Кардиоваскуларна обољења су водећи узрок морталитета у савремено доба. Обољења срца и крвних судова последица су савременог начина живота, а научници широм света резултатима својих истраживања континуирано пружају допринос у унапређењу терапијских процедура. У тексту који следи, размотрићемо најбитније морфофункционалне карактеристике артерија еластичног типа, артерија мишићног типа, артериола, микроваскуларног корита и вена, а затим и преглед промена којима подлеже артеријски васкуларни зид током процеса атеросклерозе, на основу доступне литературе. Посебна пажња биће посвећена патогенези и карактеристикама атеросклеротичне абдоминалне анеуризме аорте, као и факторима који доприносе њеној најзначајнијој компликацији - руптури. Познавање морфофункционалних карактеристика ћелијских популација у саставу плака атеросклеротичне ануризме аорте, као и њихове улоге у развоју плака, његовој прогресији и могућој руптури, доприноси бољем разумевању патогенезе овог обољења, као и могућој предикцији исхода.

С друге стране, у инжењерском смислу, аорта као највећи крвни суд људског организма и у интактној форми и у обољењима, приказује се као добар пример интеракције флуида и солида што је полазна тачка многих функционалних решења усмерених у правцу дијагностике, терапије и смањења поседица обољења.

1. Циркулација – анатомија и физиологија

Циркулаторни систем омогућава допремање кисеоника и хранљивих материја до свих ткива и органа, као и отпремање продуката метаболизма из истих. Циркулаторни систем чине срце, крвни и лимфни судови [1, 2]. Дели се на кардиоваскуларни и лимфни васкуларни систем. Основна функција циркулаторног система је преношење различитих супстанци и гасова, хормона, фактора раста, антитела, ћелија. Учествује и у регулацији телесне температуре и коагулацији крви. Организам функционише у оптималним оквирима све док је циркулаторни систем уравнотежен. Срце је централни орган циркулаторног система, из кога крв одводе велики артеријски крвни судови еластичног типа, а доводе – вене. Са функционалног аспекта, кардиоваскуларни систем се дели на мали крвоток или пулмоналну циркулацију и велики крвоток или системску циркулацију. Пулмонална циркулација подразумева ток крви из срца ка плућима, и повратак оксигенисане крви од плућа ка срцу. Системском циркулацијом се крв путем аорте одводи из срца (леве коморе) у сва ткива и органе тела, одакле се као дезоксигенисана поново враћа у срце.

1.1. Срчани циклус

Срце континуирано пумпа крв у аорту и то при средњој вредности притиска од 100mmHg. Нормална вредност систолног притиска је 120 mmHg, а дијастолног 80 mmHg. У циркулацији одраслог човека проток крви износи око 5 до 6 l крви по минути. То је минутни волумен срца односно количина крви коју срце испумпа кроз један минут. Као што је претходно поменуто, срчани циклус се састоји из периода дијастоле и систоле, тачније из периода када се преткоморе пуне крвљу (дијастола преткомора), док траје систола комора. Како талас деполаризације преплављује срце, следи дијастола комора у које преткоморе упумпавају крв током њихове систоле. Ударни волумен је количина крви коју лева комора избаци у аорту на крају сваке систоле. У механичком смислу, заступљена су два облика срчаног рада. Први и највећи део срчаног рада се троши на пребацивање крви из области ниског венског притиска у област високог артеријског притиска, однос волумен-притисак се одржава управо захваљујући овом раду. Мањи део срчаног рада се троши приликом убрзавања крви до оне брзине којом се крв избацује из валвуле аорте и валвуле пулмоналне артерије, што се сматра кинетичком енергијом срца [3].

1.2. Системска циркулација

Аорта полази из леве коморе срца. Почиње отвором на бази леве коморе (*ostium aortae*), проширењем које се назива *bulbus aortae*, од кога полазе коронарне артерије. Почетни усходни део аорте или узлазна аорта (*aorta ascendens*), се затим лучно савија у аортни лук (*arcus aortae*). Од лука аорте полазе три велика артеријска стабла за главу, врат и руке (*tr. brachiocephalicus* који се дели на завршне гране *a. carotis communis dextra* и *a. subclavia dextra*; затим *a. carotis communis sinistra* и *a. subclavia sinistra*). Аортни лук се наставља на силазну аорту (*aorta descendens*). Силазна аорта топографски се дели на тораклани и абдоминални сегмент (*aorta thoracica et aorta abdominalis*). *Aorta thoracica* даје гране за грудни кош, како за органе, тако и за зидове грудног коша – међуребарне артерије (*aa. intercostales*). Абдоминална аорта својим бочним гранама васкуларизује зидове (*aa. lumbales, a. phrenica*) и органе трбушне дупље (*truncus coeliacus, a. mesenterica superior, a. mesenterica inferior, aa. suprarenales, aa. renales, a. testicularis, a. ovarica*), а затим се у нивоу четвртог лумбалног пршљена дели на две велике завршне гране: *a. iliaca communis dextra et a. iliaca communis sinistra*. То су две велике бедрене артерије од којих се свака грана на унутрашњу и спољашњу грану. Унутрашња васкуларизује зидове и органе мале карлице, а спољашња васкуларизује ноге. Капацитет протока крви на нивоу илијачних артерија износи 4 l крви по минути [3].

Аорта, њене бочне и завршне гране носе и дистрибуирају крв богату кисеоником до свих ткива, односно од срца према органима и ткивима у телу [3]. Као што смо претходно поменули, грудни кош и абдомен се крвљу снабдевају директно из аорте путем њених бочних грана. Све ове артерије заједно чине системску циркулацију кроз коју протиче велика количина крви. Дихотомим гранањем великих еластичних спроводних артерија настају мање дистрибуирајуће мишићне артерије које се завршавају артериолама, капиларима и посткапиларним венулама. Артериоле, капилари и посткапиларне венуле чине микроваскуларно корито. На нивоу капилара и посткапиларних венула одвија се размена гасова и метаболизам ткива. Сабирањем посткапиларних венула у веће венуле, а затим организацијом малих, средњих и великих вена, редукована крв се са периферије тела великим шупљим венама допрема у десну преткомору срца. Системска циркулација се завршава у десној преткомори срца односно атријуму.

1.3. Плућна циркулација

Редукована крв се затим из десне преткоморе истискује у десну комору. Велики излазни крвни суд десне коморе је *truncus pulmonalis* који својим гранама *a. pulmonalis*

dextra и *a. pulmonalis sinistra* редуковану крв носи у плућа, где се она оксидује преко респираторне баријере. Окисгенисана крв се затим плућним венама доводи у леву преткомору срца, затим истискује у леву комору и одатле даље у аорту. На тај начин крв из плућне циркулације односно малог крвотока, поново улази у сисемску циркулацију такозвани велики крвоток [1, 2].

Процењено је да прерасподела крви у циркулацији износи око 84% читаве запремине крви у системској циркулацији и то: 64% у венама, 13% у артеријама и 7% у системским артериолама и капиларима. У срцу се налази око 7% укупног волумена крви, а у плућима 9%, јер иста запремина крви протиче кроз све сегменте циркулације, сваког минута, брзина крви је обрнуто пропорционална површини пресека [3].

1.4. Крвни судови, грађа и класификација

Подела крвних судова у оквиру циркулаторног система је извршена на артерије, артериоле, метартериоле, капиларе, венуле и вене где се сваки од поменутих крвних судова одликује посебним структурним карактеристикама и посебном улогом. [3].

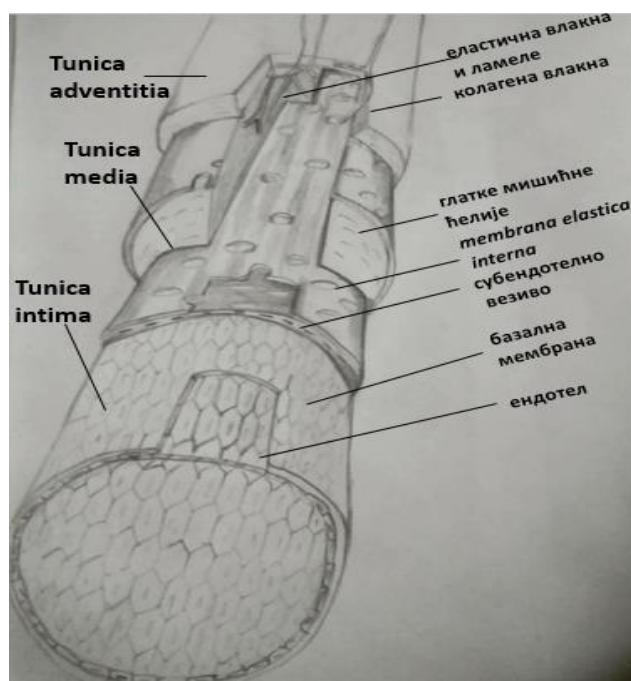
Према општем плану гређе крвних судова, васкуларни зид се састоји из три слоја. То су *tunica interna (intima)*, *tunica media* и *tunica externa (adventitia)* (слика 1) [5]. Крвни судови су према функцији класификовани у две основне групе.

1. ***Tunica interna (intima)*** представља омотач чија је дебљина 100 μm . Грађена је од ендотела, субендотелног везивног ткива као и унутрашње еластичне ламине. Ендотел се може дефинисати као простљуспаст епител. Ендотел је једнослојан, грађен је од ћелија спљоштеног облика чије једро проминира у лумен. Базални део ендотелних ћелија има продужетке који пролазе кроз базалну мембрану у субендотелно везивно ткиво. Субендотелом се сматра везивно ткиво непосредно испод базалне мембране. Везивно ткиво се налази у свим слојевима васкуларног зида, а највеће количине се могу запазити у саставу ванћелијског матрикса субендотела, као и у адвентицији. Везивно ткиво субендотела карактеришу основна супстанца са еластичним и колагеним влакнима, а у зависности од типа крвног суда и глатке мишићне ћелије. У великим еластичним артеријама попут аорте, присутне су глатке мишићне ћелије, док код мишићних артерија, изузетак су коронарне артерије, нема глатких миоцита у субендотелу. Ове ћелије током ембриогенезе, синтетишу компоненте екстрацелуларног матрикса, тј. имају синтетски фенотип, попут фибробласта. Унутрашња еластична ламина има улогу да одвоји интиму од медије, и слична је осталим ламелама у медији. У артеријама мишићног типа, еластична ламина значајније је наглашена [4, 5].

2. ***Tunica media*** аорте представља највећи део зида артерије, њена дебљина износи 500 μm и карактерише је комплекснија структура у поређењу са претходним слојем. Чине је концентрично распоређене, фенестриране еластичне ламеле дебљине од неколико

микрометара. Број ламела се мења у зависности од старости особе. Високо организована тродимензионална мрежа еластина учествује у грађи медије. У аморфној основној супстанци, у интерстицијуму између еластичних ламела, заступљене су глатке мишићне ћелије и испреплетан колагена и еластична влакна распоређена око њих градећи ламеларне јединице. Глатке мишићне ћелије које учествују у грађи медије јављају се у виду два типа. Глатке мишићне ћелије контрактилног фенотипа и синтетског фенотипа. Глатке мишићне ћелије контрактилног фенотипа садрже миофибриле, повезане су нексусима и експримирају адхезивне молекуле. Глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа садрже органеле синтетског пута (еухроматско једро за израженим једарцетом, гранулисани ендоплазматски ретикулум, Голџи апарат) и рецепторе за PDGF на плазмалемии под чијим дејством у патолошким стањима (хипертензији) ове ћелије мигрирају у субендотел и тамо синтетишу велике количине екстрацелуларног матрикса. Улога ламеларних јединица огледа се у процесу одржавања тензије аортног зида. Једино код човека је број ламеларних јединица мањи од очекиваног и управо недостатак ламеларних јединица би могао да сугерише предилекционо место или предиспонирајући фактор за развој анеуризматске болести [4, 5].

3. *Tunica externa (adventitia)* је слој зида артерија који је код еластичних артерија тањи од медије. Изграђен је од везивног ткива предоминантно састављеног од колагених и еластичних влакана која се претежно пружају у лонгитудуалном правцу. У адвентицији се налазе и основна супстанца, нервна влакна, као и *vasa vasorum*, а код великих крвних судова *vasa vasorum* пружају своје огранке и у медију.



Слика 1. Структура крвног суда;

У адвентицији се могу запазити и мијелинска и амијелинска нервна влакна и лимфни судови [4, 5, 7].

Имајући у виду хистолошки план грађе, извршена је подела артеријских крвних судова на два типа. Артерије еластичног типа, у које спадају велике артерије попут *aorta*, *truncus branchiocephalus*, *arteria carotis communis*, *arteria subclavia*, *arteria iliaca communis*. Артерије еластичног типа су кондуктивне артерије, ширина њихове интима износи од 10 до 100 μm . Медија је широка до 2 mm. Не постоји могућност да се у интими и медији нађу фибробласти, већ су они заступљени само у адвентицији [5].

1.4.1. Артерије

Аорта се сматра највећим крвим судом у људском телу. Основна функција коју аорта има јесте да се кроз њу врши транспорт оксигенисане крви до свих ткива и органа. Транспорт крви се обавља како кроз аорту исто тако и кроз њене бочне и завршне гране - системске артерије. Пренос крви до ткива врши се под високим притиском, то и објашњава порекло добро развијеног васкуларног зида код артерија јер се код њих запажа велики проток на који зид током ембриогенезе одговара ремоделовањем. Као што смо претходно истакли, крвни судови се класификују као артерије, уколико полазе од срца и настављају се ка периферији тела, а као вене, ако од периферије полазе и носе крв према срцу [3]. Почетак аорте је означен као узлазна аорта, сегмент након аортних залистака назива се *bulbus*. То је проширење почетног дела аорте иза којег полазе две коронарне артерије. Након узлазне аорте уочава се лучно савијање аорте и то је део аорте који се назива аортни лук. Аортни лук се у наставку усмерава на доле и формира део аорте који се назива силазна аорта. Сегмент силазне аорте у наставку се састоји од два одвојена дела торакалне и абдоминалне аорте. Торакална (грудна) аорта од дијафрагме топографски прелази у абдоминалну (трбушну) аорту [3, 4].

Абдоминална (трбушна) аорта спада у групу највећих артерија. Абдоминална аорта се пружа од аортног отвора дијафрагме до доње ивице 4. слабинског пршљена где се завршава бифуркацијом. У бифуркационој зони абдоминална аорта се, као што је претходно поменуто дели на две завршне гране, а то су две илијачне артерије (*arteria iliaca comunis dextra et sinistra*). Абдоминална аорта се у наставку грана на паријеталне и висцеларне бочне гране, и једне и друге бочне гране се деле на парне и непарне. У наставку гранања абдоминалне аорте наилази се на целијачно артеријско стабло које се дели на три завршне гране које васкуларизују желудац, дуоденум, јетру, желудачну кесу, слезину и већи део панкреаса. Горња мезентерична артерија је задужена за исхрањивање дебелог црева и мезентеријалног танког црева, јејунум и илеум. Док леву половину дебелог црева и део реткума васкуларизује доња цревна артерија. Треба нагласити да се абдоминална аорта креће кроз ретроперитонеални простор паралелно са доњом шупљом веном. Како се аорта

све више спушта према удовима, на том правцу пречник се смањује, јер у том нивоу долази до одвајања великих бочних грана и то целијачног стабла, горње мезентеричне артерије, леве и десне бубрежне артерије као и доње мезентеричне артерије. Чињеница да је у овој области дошло до сужења абдоминале аорте прати и нумеричка потврда која се огледа у томе да је у нивоу 11. ребра пречик аорте 25 mm, у зони изнад одвајања бубрежних артерија износи 22 mm, а испод бубрега се своди на 20 mm, и у области рачвања на илијачне артерије износи 19 mm [4]. Абдоминала аорта као велика артерија припада групи еластичних артерија, чему одговара и број ламела одн. садржај еластичних влакана у њеном зиду. Функција коју еластична влакна имају у зиду артерија у биоинжењерском смислу јесте одржавање преноса пулног таласа и крвног притиска на оређеном нивоу током периода срчаних дијастола [4].

Артерије мишићног типа су мањег дијаметра и настају гранањем еластичних артерија. Мишићне артерије се међусобно деле на велике, средње и мале, то су артериоле и најмање које представљају метартериоле. Артерије мишићног типа су дистрибутивне артерије, карактерише их присуство две само еластичне ламеле, на граници интима и медије и на граници медије и адвентиције. Веома мали број артерија својим током показује комбиноване карактеристике оба типа артерија [5]. Последњи и кључни закључак о артеријама говори да су артерије нелинеарне, нееластичне, анизотропне, радијално хетерогене и неосетљиве на стопу оптерећења. У хладној средини долази до њиховог ширења, а у топлој среди оне се скупљају [7].

Артериоле су означене као мале гране артеријског ситема, дијаметра од 10 до 100 μm и садрже од 1 до 5 слојева миоцита у зиду, али њихов дијаметар није пропорционалан њиховој важности. Наиме, артериоле поседују улогу контролних судова преко којих се крв упућује даље према капиларима. Код артериола се губи унутрашња еластична ламина, изражени су миоендотелни спојеви. Артериоле карактерише дебео мишићни зид који има могућност да готово потпуно затвори лумен артериоле или да доведе до потпуне дилатације [5].

Метартериоле се карактеришу дијаметром од 10 до 15 μm , глатке мишићне ћелије су распоређене у виду дисконтинуираног омотача. Метартериоле се завршавају прекапиларним сфинктером [5].

Капилари су најситнији крвни судови, дијаметра од 5 до 10 μm , њихова дужина не прелази 1 mm. Представљају место сучељавања на нивоу артеријске и венске циркулације односно, повезују метартериоле са посткапиларним венулама. Остварују битну улогу у размени течности, хранљивих супстанци, хормона и других метаболита. На нивоу капилара одвија се размена гасова и метаболизам ткива. Течност из крви одлази у ткива на нивоу капилара. Ову улогу остварују захваљујући пермеабилној структури њиховог зида који је јако танак и самим тим га карактерише способност пропуштања за макро и микро молекуле. Ћелије крви напуштају крвну струју кроз зидове посткапиларних венула. Остали крвни

судови нису у могућности да пропуштају кроз зидове крвну плазму и ћелије крви и зато поседују улогу спроводних канала [5]. Према типу капилари су подељени на континуиране соматске капиларе, фенестроване капиларе са дијафрагмом, фенестроване капиларе без дијафрагме и синусоидне капиларе [5].

1.4.2. Вене

У поређењу са артеријама **вене** имају шири лумен и тањи зид, а садржај еластичних влакана у зиду вена је оскуднији. Карактерише их тања медија и дебља адвентиција. Зид вена је грађен од интимае, медије и адвентиције. Границе између слојева који граде зид вена нису јасно дефинисане и уочљиве. Класификација вена у складу са њиховом величином је извршена на велике, средње, и мале (венуле) вене. Улога коју вене имају заснива се на транспорту крви из ткива у срце. Уз то вене су окарактерисани као значајни резервоари крви. Притисак који влада на нивоу венског система је изузетно низак што објашњава појаву танких зидова ових крвних судова [3, 5].

Венуле су ситни крвни судови који представљају венски део микроциркулације. Задужене су за прикупљање крви из капилара и њен даљи транспорт до већих вена. Према структури и функцији уочава се разлика између венула посткапиларног, сабирног и мишићног типа [5].

Процентуално посматрано, највећи део крви је смештен у системским венама. Процењено је да у тренутку када тело мирује брзина протока крви кроз аорту је 33 cm/s, а брзина протока крви на нивоу капилара износи 0,31 mm/s [3].

2. Анеуризма аорте

Највећим узроком смртности у већини земаља света, а посебно у земљама у развоју сматрају се кардиоваскуларне болести.

Дефиницију анеуризме дало је 1991. године Међународно друштво за васкуларну хирургију. Наводећи да је анеуризма трајна локализована дилатација артерије са најмање 50% повећања дијаметра у пречнику у поређењу са очекиваним, нормалним пречником артерије, или пречника сегмента проксималног дилатацији [8,3].

Анеуризмом се сматра локализована абнормална дилатација или постепана дилатација крвног суда. Углавном се јавља на месту гранања крвног суда или у близини самог гранања [3]. Место од ког полази гранање крвних судова назива се бифуркација. Бифуркација се дефинише као место на ком се у овом случају аорта дели у две заједничке артерије [6].

Анеуризма бива изазвана слабошћу крвног зида или потенцијалним оштећењем истог [3]. Аорта чији је пречник 30 mm или више се може сматрати анеуризматском, јер је пречник нормалне аорте 20 mm. Првостепена класификација анеуризми се врши на праве и лажне [3].

У случају праве ануризме, крв се задржава у циркулаторном систему. Док се у случају лажне ануризме хематом шири и долази до његовог појављивања из рупе на зиду артерије. У оклоностима које подразумевају лажну ануризму, долази до пуцања зида, не долази до дилатације. Праве анауризме међусобно се разликују, према облику, с тога је утврђено да постоје праве анеуризме бобичастог, врећастог, вретенастог и дисекантног облика [3].

Бобичаста права анауизма се карактерише малом, сферном дилатацијом. Промер пречника дилатације је од 10 mm до 15 mm. Анеуризмом су погођени бочни делови крвног суда. Овај облик ануризме је чест у можданим артеријама. Облик дилатације врећасте ануризме је сферан. Пречник може бити значајнијег промера од 50 до 200 mm. Овај облик анеуризме јавља се на бочним деловима крвног суда. Неретко је овај тип анеуризме испуњен тромбним масама. Облик дилатације вретенасте ануризме може бити прогресиван и постепен, пречника до 200 mm, а јавља се циркумферентно у артеријском зиду.. Могућност за јављањем овог типа анеуризме постоји у свим деловима аорте. У случају анеуризме дисекантног типа не долази до дилатације, самим тим изостаје и пречник анеуризме, исто тако изостаје и одређен сегмент крвног суда у ком се може јавити. Прецизније, у случају ове ануризме долази до раслојавања аортног зида накопљањем крви која се сакупља између слојева. Углавном се јавља у виду канала који су испуњени крвљу унутар зида аорте [3].

2.1. Анеуризма абдоминалне аорте (AAA)

Прву анеуризму абдоминалне аорте је описао Весалиус у 16. веку. Прва успешна операција аорте је изведена почетком 20. века, 1923. године, од 1950. године је започето извођење реконструкција абдоминалних аортних анеуризми (AAA) употребом хомоартеријских графтова. Како је време пролазило, тако су и ови вештачки графтови постали замењени полиестерским, који су и данас у употреби. Сталним истраживањима у области биоинжењеринга унапређују се графтови намењени за хируршку реконструкцију анеуризми. У периоду увођења оперативних захвата долазило је да великог процента

постоперативног морталитета, био је виши од 25%. Разлог таквог резултата је било потпуно уклањање анеуризматског сегмента, што се практиковало све до увођења у то доба, нове технике, енданеуризмोगрафије. Захваљујући овом открићу дошло је до драматичног пада морталитета. Стопа морталитета која се данас запажа износи око 1, 8 до 5%. Крајем осамдесетих година двадесетог века дошло је до увођења бројних метода ендоваскуларне реконструкције ануризме попут Палмаз графта, феморофеморалног крос-овера уз помоћ дакронског графта. Међутим, данас је на располагању велики број уређаја који су намењени управо ендоваскуларној реконструкцији AAA [15].

Испитивањем анеуризми и њихових локалија закључено је да су најчешће позициониране у области трбушне аорте и то дистално од отвора реналних (бубрежних) артерија, доста ређе се анеуризме могу уочити у области грудне аорте или у горњем делу трбушне аорте [18]. Анеуризма абдоминалне аорте је хронични дегенеративни поремећај који доводи до трајног и неповратног локалног проширења аорте [10]. Атеросклеротичне абдоминалне анеуризме аорте настају као последица тешких атеросклеротичних лезија у зиду аорте. Сходно извршеној класификацији анеуризми аорте примећено је да се око 90% анеуризми абдоминалне аорте јавља инфраренално (испод бубрега), али се могу јавити и паралелно (у висини бубрега) или супраренално (изнад бубрега). Анеуризме абдоминалне аорте се могу проширити тако да захвате једну или обе илијачне артерије у карлици. Углавном су вретенастог облика. Постоје значајне варијације у величини, облику и простирању. Десет до 20% свих AAA има врећаста проширења, која се сматрају потенцијалним местима руптуре. Зид анеуризме се услед појаве тромба раздваја у слојеве, како се ово врећасто проширење повећава. Ово може дати привид нормалног дијаметра, на супрот великом екстралуменском обиму [3].

2.2. Узрок настанка ануризме

Сматра се да су цистична медијална дегенерација и атеросклероза главни узрочници настанка анеуризме. Запажену улогу у том процесу развоја анеуризме имају и генетски фактори и полна припадност, као и неправилности у функционисању аорте, артритис, микотичне инфекције. Анеуризме настају као последица оштећења главних структурних протеина аорте. Тачан иницијални фактор оштећења остаје непознат, али је јасно да генетска предиспозиција у највећем броју случајева постоји. Хируршким путем добијени узорци анеуризми показују знаке инфламације, истањења медије, као и значајан губитак еластина [14].

Настанак анеуризме је у уској вези са променама везивног ткива на нивоу аорте. Пратећи околности анеуризматских поремећаја са патофизиолошког аспекта утврђено је да губитак еластичности крвних судова доводи до повећања крутости зида крвног суда, која је праћена губитком еластина и повећаним садржајем колгена, што су најчешће и основне

последнице старења, јер су влакна еластина и колагена одлучујући фактори механичких особина аорте. Треба знати да еластична влакна која су повезана са глатким мишићним ћелијама истовремено и најбројнија у медији зида аорте. Еластин је протеин аорте који у огромној мери трпи све последице артеријског притиска и услед дегенерације еластина и фрагментације истог долази до формирање анеуризме у зидовима аорте [3, 14].

Само неколико ААА су директна последица специфичних узрока као што су траума, акутне инфекције, хроничне инфекције, инфламаторне болести и поремећаји везивног ткива. Већина ААА се сврстава у неспецифичне. Пошто је овај поремећај директно повезан са озбиљним артеросклеротичним оштећењима зида аорте, сматра се да је последица артеросклерозе. Ипак клиничка испитивања показују да анеуризма настаје путем патогенетског механизма који се у неком делу разликује од оног који је одговоран за појаву атеросклерозе.

Утврђено је да атеросклероза може бити узрок у великом броју случајева који се завршавају настанком ануризме. Бројни литературни подаци указују да су у основи овог обољења тешке атеросклеротичне промене које захватају аортни зид [9].

Цистична медијална дегенерација је поремећај на нивоу већих крвних судова попут аорте и најчешће представља предуслов за развој ануризматских обољења са руптурисаним исходом. Цистична медијална дегенерација се дефинише као оклузивна болест артерија, овај поремећај подразумева и појаву клаудикације и исхемијских симптома као и морфолошки проблем у виду артеријских стеноза и оклузија [13].

3. Атеросклероза

Атеросклероза представља хронично инфламаторно стање артерија великог или средњег дијаметра. Као најзначајније компликације атеросклерозе издвајају се исхемијска болест срца, мождани удар и обољења на нивоу приферних артерија. Атеросклероза се може сматрати узрочником скоро свих кардиоваскуларних болести [11].

Атеросклероза се дефинише као прогресивна болест коју карактеришу прогресивна акумулација липида и инфламаторних ћелија унутар интима артерија. Описује се и као споронапредујући процес који карактеришу мултифокалне структурне промене на нивоу васкуларних зидова средњих и великих артерија [22]. Атеросклероза је дифузно обољење артеријских крвних судова. Праћена је настајањем плака унутар артеријских крвних судова што може резултовати смањеним протоком крви и последичне потенцијалне руптуре [29].

Услови у којима долази до настанка атеросклерозе су прогресивно накупљање липида и инфламаторних ћелија у интими артерија. У првој фази развоја атеросклерозе долази до накупљања липопротеина ниске густине (LDL) на нивоу дисфункционалне интима. Васкуларни ендотел има улогу семипермеабилне баријере која је задужена за контролу дифузије молекула плазме и регулацију васкуларног тонуса, упала и сноси улогу

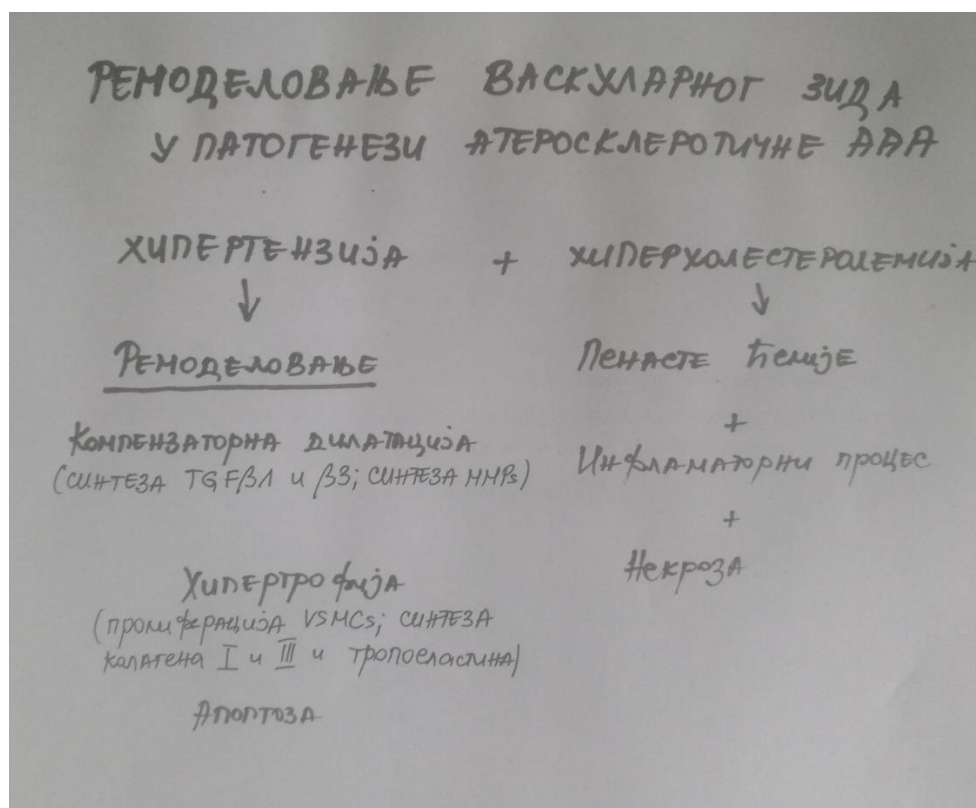
у спречавању формирања тромба. Међтим, у првој фази развоја атеросклерозе својства васкуларног ендотела се полако губе. Долази до инфилтрирања честица LDL-а и њиховог накупљања у ванћелијском матриксу, што доводи до накупљања моноцита који прелазе у макрофаге, формирања пенастих ћелија, долази до активирња тромбоцита, што за крајњу последицу има формирање плака и имплицира образовање тромба. Тачније, адхезијом тромбоцита услед постојања дисфункционалног ендотела, долази до лучења фактора раста који имају способност подстицања миграције, акумулације и синтетске активности васкуларних глатких мишићних ћелија као инфилтрације леукоцита у интими крвног суда што омогућава формирање и напредовање плака [12].

Претходно наведени подаци сугеришу да до настанка атеросклеротичне ануризме аорте долази услед постојања одређених лезија, односно прво функционалних, а затим и морфолошких оштећења на нивоу аортног зида. Повремено се могу појавити и мултипле ануризме у абдоминалној аорти или се могу јавити читавом дужином аорте [18].

3.1. Лезије

У основи патогенезе атеросклеротичне ануризме аорте налази се васкуларно ремоделовање, односно, адаптивни одговор зида крвног суда на артеријску хипертензију. У иницијалној фази у одговору на хипертензију, васкуларни зид одговара компензаторном дилатацијом. Током овог процеса, синтетишу се цитокини, пре свега PDGF, који паракрино делују на глатке мишићне ћелије интима и медије аорте, промовишићи њихову фенотипску модификацију из контрактилног у синтетски фенотип, а затим и супсеквентну миграцију у субендотел интима, где почињу да синтетишу велике количине протеогликана, нетипичних за нормалан васкуларни зид. Присуство јакосулфатисаних муцина протеогликана, главни је предуслов за везивање капљица LDL-а и њихову оксидацију, а само оксидисане форме LDL-а препознају макрофаги, који их затим интернализују у процесу трансформације ка пенастим ћелијама. У одговору на присуство oxLDL у субендотелу интима, ендотелни слој експримира адхезионе молекуле из породице имуноглобулина и селектина и синтетишу специфичне цитокине-хемокине. У почетној фази атеросклерозе долази до адхезије моноцита и Т лимфоцита на површину ендотела, услед експресије за њих селективног VCAM-1. Адхерирани моноцити и Т лимфоцити се под дејством P-селектина „котрљају” по ендотелу, затим под утицајем MCP-1 мигрирају у субендотел. Моноцити се модификују у макрофаге, путем *scavenger* рецептора преузимају ox-LDL и трансформишу се у пенасте ћелије. Њихове ултраструктурне карактеристике – звездаст облик, цитоплазматски продужеци, велики број липидних капи у цитоплазми и одсуство базалне ламине, указују на моноцитно-макрофагно порекло. Већ од почетних фаза атеросклерозе и глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа могу да експримирају *scavenger* рецепторе и компетитивно са макрофагима учествују у акумулацији липида и трансформацији у пенасте ћелије. Ове

пенасте ћелије су вретенастог облика са мањим бројем липидних капи у цитоплазми, поседују базалну ламину, кавеоле и густа тела (слика 2).



Слика 2. Ремоделовање васкуларног зида;

Процес ремоделовања у атеросклерози дакле, најбоље се може приказати кроз градицијски развојни пут од моноцита, затим макрофага, даљег формирања масних трака, касније преатерома, све до узнапредовалих лезија [18].

Иницијална фаза лезије или **I тип** обухвата функционално али не и морфолошко оштећење артеријског зида. *Масне траке* које настају интеграцијом ћелија су лезије **II типа**. *Преатером* је дефинисан као **III тип** лезије, *атером* је **IV тип**, док *фиброатером* представљају **V тип** лезија. *Компликоване лезије* дефинисане као **VI тип** представљају у основи атером или фиброатером накнадно компликован хеморагијом, руптуром или тромбозом, а неретко су присутне све три врсте компликација, па се на тај начин се формира подтип (VI abc) компликоване лезије [37].

Сви узнапредовали типови лезија (оштећења) представљају узроке настанка атеросклеротичне анеуризме аорте, место њиховог настанка је у зиду аорте. Иницијално, почетна фаза развоја лезије дешава се у интими, али промене након тога обухватају цео

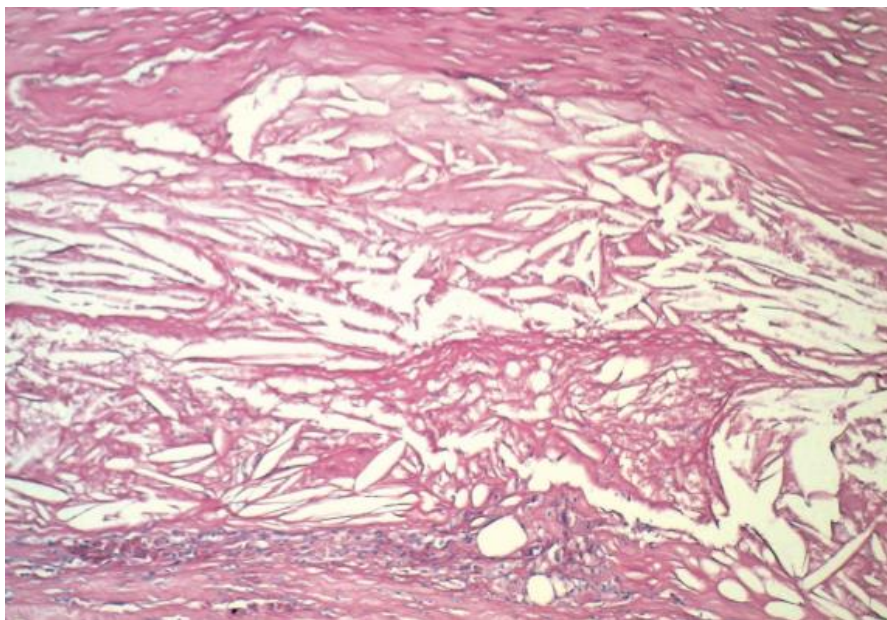
васкуларни зид. Као што је претходно поменуто, атеросклеротична анеуризме аорте најчешће поседују структуру компликоване лезије. У основи плака су атером или фиброатером, који се накнадно компликују дисрупцијом, хеморагијом и тромбозом [37].

Дисрупција подразумева морфолошко оштећење зида аорте на месту формирне ануризме. Дисрупција је нешто што прати и акутни аортни синдром који обухвата низ међусобно повезаних стања која су изазвана поремећајем медијалног слоја зида аорте, што укључује дисекцију, дисрупцију аорте и слично [19]. Хеморагије су примери ситних крварења која се дешавају на нивоу крвних судова услед оштећења различитог обима [20]. У тренутку када се уочи присуство сва три типа компликација сама лезија постаје окарактерисана као компликован подтип [18].

Прогресија од атеросклеротичне тачке до атерома, кашасте жуте масе у чијем саставу примарно место има повећана количина липида, настаје услед стварања колагена, еластина и мукополисахарида који се накупљају у зони оштећене интима крвног суда при том је све то изазвано повећаном количином холестерола у интими. Атером је велико некротично језгро које својим напредовањем води до руптуре атеросклеротичне анеуризме аорте [21, 17], док фиброатером представља лезију која је у односу на атером стабилнија и настаје репаративним потенцијалом зида да створи преко атерома фиброзну капу.

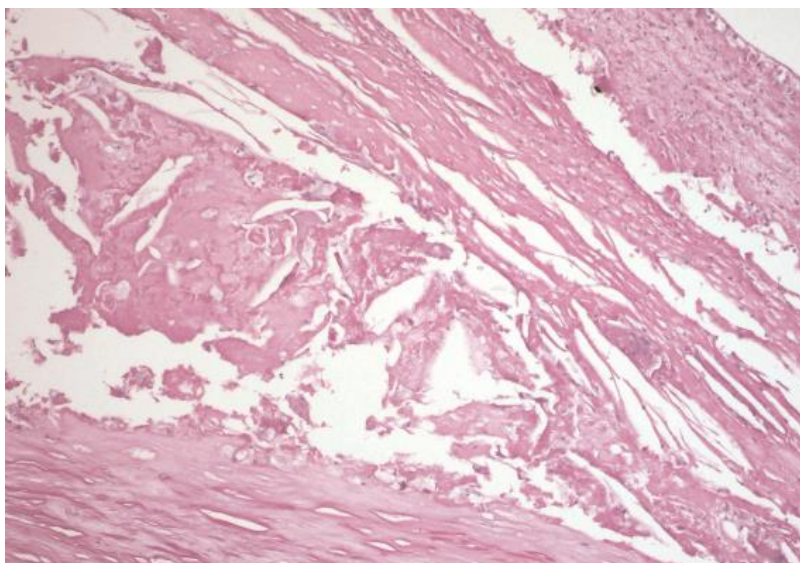
Промене које се дешавају на нивоу плака, плак у поодмаклој фази развоја може условити дилатацију зида аорте и уз то може да доводе до оштећења која би подстакла настанак компликованих атеросклеротичних лезија. У зависности од начина и врсте оштећења на површини плака код атеросклеротичне ануризме аорте могуће је наићи на лезије различитог типа, између осталог и на лезије попут плака са руптуром, плака са хеморагијом као и плака са тромбозом [9].

Лезија типа IV је прва лезија која се карактерише као напредна због појаве неорганизоване интима која је изазвана присуством липидног језгра (слика 3). Карактеристично липидно језгро за овај тип лезије се развија услед постојања липида изван ћелија, наиме до пораста липидног садржаја је долазило када је он напуштао плазму ћелије. Карактеристично за лезију типа IV јесте да се она на самом почетку постојања локализује на истом месту где је претходно дошло до задебљања интима [37].



Слика 3. Атеросклеротична ануризма аорте – липидно језгро фиброатерома (орцеин, x 128; с дозволом аутора, Танасковић И);

У узнатредовалим лезијама запажа се да су липидна језгра ацелуларна. Механизам настанка хипоцелуларности може да буде апоптоза или некроза пенастих ћелија, којој подлежу у тренуцима када липидна акумулација превазиђе капацитете пенастих ћелија, па липиди почињу да се акумулирају екстрацелуларно. Често се дешава да органеле ових ћелија постану калцификоване, док су кристали калцијума распоређени свуда у липидном језгру. Запажено је да се на маргинама плакова и липидних језгара образују накупине макрофага и глатких мишићних ћелија, као и њихових остатака. Поред ових ћелија запажено је и присуство леукоцитне инфилтрације. На бочним рубовима се оучавају капилари који се граниче са липидним језгром лезије. Макрофаги, пенасте ћелије и лимфоцити су најгушће сконцентрисани у зони периферије лезије. Интима је услед заступљене концентрације поменутих ћелија богата протеогликанима. Формирање липидног језгра је условљено повећањем концентрације колагених влакана у интими. Тај део интима се у овој фази лезије (фиброатером) сматра фиброзном “капом” липидног језгра. Уколико је одсутно липидно језгро, фиброзно измењена интима сматра се лезијом тип IV, али другог степена, односно лезија IVb, што је заправо означено као фиброзни плак, а уколико је фиброзна капа преко атерома, лезија се означава као фиброатером (слика 4) [37].



Слика 4. Атеросклеротична анеуризма аорте – фиброзна капа преко атерома (орцеин, х 64; с дозволом аутора, Танасковић И)

Све поменуте ћелијске популације које учествују у изградњи плака су накнадно појединачно објашњене и разматране са свим својим својствима и карактеристикама. Посматрањем лезије овог типа са клиничке стране закључено је да је ово лезија са посебним клиничким значајем. Наиме, није увек обавезно да лезије овог типа доведу до значајног развоја стеноза, али је ипак простор између липидног језгра и ендотела резервоар протеогликана и глатких мишићних ћелија као и пенастих ћелија, с тога није искључена опција да може доћи до појаве одређених пукотина. Потенцијалне пукотине се најчешће дешавају захваљујући преоптерећеним пенастим ћелијама ове области [37].

Лезија типа V, дефинисана је као лезија у којој долази до формирања везивног ткива. Према морфолошким карактеристикама, сматра се да је фиброатером лезија типа *Va*. Лезије типа V се одликују присуством калцификованих елемената, што их чини лезијама типа V, степна *b*. Лезија типа V, степена *c* се карактерише одсуством липидног језгра. Различите карактеристике ових лезија типа V одговорне су и за развој у различитој мери изражених стеноза, али стенозе су код ових лезија развијеније него у случају лезија типа IV. Код ових лезија такође постоји могућност за јављањем пукотина, хематома или тромба. Везивно ткиво на нивоу лезија типа V у зони интима где су већ акумулирани липиди, односно формирана су липидна језгра. Када се посматра дистрибуција колагених влакана и липидног језгра, неретко колагена влакна буду заступљена у већој мери у односу на липиде. Осим доминантне фиброзне компоненте, на маргинама плакова заступљене су и глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа. На рубовима липидног језгра уочавају се капилари, односно, неоваскуларизација плака, што може бити пропраћено присуством микрохеморагија. Уз то је присутан и леукоцитни инфилтрат.

Лезије типа V, степена *a* карактерише сложена структура састављена из већег броја липидних језгара која су одвојена дебелим слојевима колагених влакана. Предпоставља се да је првоформирано липидно језгро најближе медији, док су остала липидна језгра индукована асиметричним васкуларним сужењима и променама у конфигурацији лумена. Фиброатероми такође могу бити праћени развојем хематома и тромбова. Хематом и тромб могу бити праћени накопљањем пенастих ћелија и екстрацелуларних липида у између фиброзног слоја и површине ендотела. Повећана концентрација фиброзног ткива је последица повећане количине калцијума на нивоу лезије. Лезија типа V са доминантном појавом минерализације класификују се као лезије типа Vb. Управо минералне насlage могу да замене остатке ћелија као и ванћелијских липида [37].

У аретијама доњих екстремитета могу се приметити лезије типа Vc. Дешавања на нивоу овог подтипа лезије су усмерена на замену интима задебљалим фиброзним везивним ткивом. Примећено је да је концентрација липида минимална, готово одсутна. Лезије у овом стадијуму настају као последица више процеса, организације тромба, акумулације колагених влакана, ресорпције липидних језгара и хидростатичког притиска. Медија и адвентиција лезије у овом стадијуму одликују се акумулацијом леукоцитног инфилтрата, медија истањеношћу, а у адвентицији се запајају и акумулације лимфоцита и миофибробласта [37].

Лезије типа VI - Смртни исход у случају атеросклерозе је најчешћи ако се у њеној основи налазе лезије типа IV или V, уколико дође до оштећења површине лезије, хематома, крварења и последично, тромба.

Лезије типа IV и V са неким од могућих карактеристика имплицирају развој лезије типа VI. Лезије типа VI назива се компликована лезија. Уколико се установи оштећење лезије, то је класификовано као лезија типа VIa. Уколико је присутно крварење или хематом лезија се класификује као лезија типа VIb. Услед присуства тромбозе класификује се као лезија типа VIc. Док лезија тип VIabc указује на компликовану лезију сложеног подтипа, јер то је лезија са присутним карактеристикама појединачних лезија подтипова *a*, *b*, *c*.

Компликације лезија типа IV и V односе се на оштећење плака, чак и без липидног језгра или на саму фиброзно измењену интиму [37].

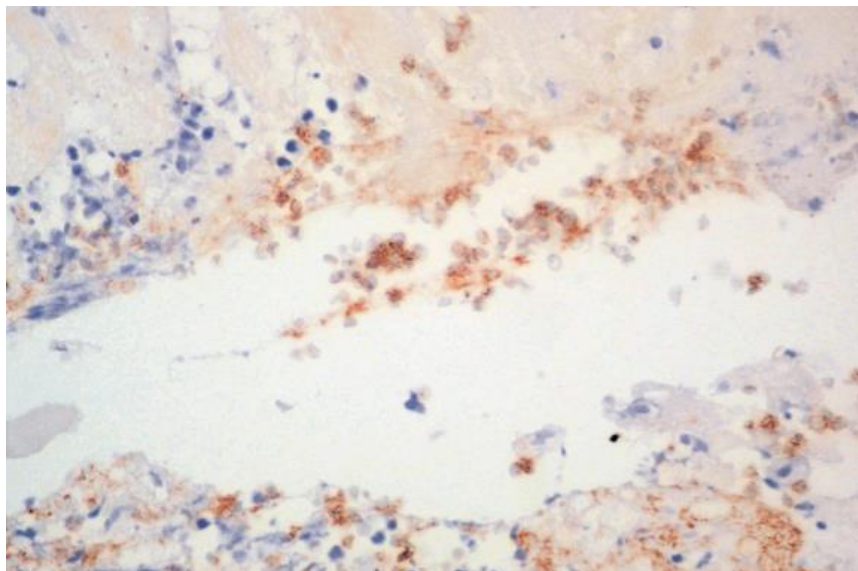
Оштећење површине лезије подразумева појаву пукотина или улцерација. Улцерација се одликује губитком једног дела ендотела, најчешће фокалног и то су оштећења која се могу запазити применом светлосне микроскопије. Улцерације дубљег типа могу довести до ослобађања липида из липидног јзгра. Поменуте пукотине на површини лезије могу бити различите дубине. Оштећења површине лезије у великој мери одликују плакове типа IV и типа Va. Оштећења интима могу бити изазвана деловањем различитих фактора, најчешће је то присуство запаљенских ћелија у лезијама, као и ослобађање различитих цитокина и протеолитичких ензима које синтетишу макрофаги

присутни у плаку, затим структурне слабости и истањеног зида које прогредирају са прогресијом атеросклерозе. Хематоми се образују најчешће након што се из пукотина ослободи садржај новоформираних крвних судова за васкуларизацију плака, док се неке врсте хематома могу образовати унутар лезије, приликом ситних крварења неоваскуларних формација [37].

4. Руптура анеуризме атеросклеротичне аорте

Најзначајнија компликација анеуризме је њена руптура. Руптура анеуризме се углавном не дешава нагло, осим ако није подстакнута директим физичким притиском. Руптура најчешће почиње примарним расцепом интимае, а затим се расцеп преноси на дубље слојеве зида аорте. Руптура зида пропраћена је и деловањем хемијских агенаса тј. њу промовише повећана активност протеолитичких ензима, која се на нивоу лезије манифестује као деградација екстрацелуларног матрикса. Раст анеуризме се описује помоћу временски промјљиве расподеле протеаза (ензима који разграђују протеине матрикса, односно колаген и еластин) у радијалном смеру кроз тромб и аорту [10].

У структурном погледу, највећи подстицај руптури анеуризме артеросклеротичне анеуризме аорте пружа структурна слабост зида која је у директној вези са саставом саме лезије, присуство макрофага, присуство пенастих ћелија пореклом од макрофага, као и присуство протеолитичких ензима. Руптуру анеуризме промовише и присуство инфламаторних ћелија у лезији као и изложеност зида хемодинамичном стресу (слика 5) [9, 21].



Слика 5. Атеросклеротична ануризма са руптуром зида - инфилтрат у остацима медије (имунохистохемијско бојење на CD45, x 128, с дозволом аутора, Танасковић И);

Степен тежине ануризме обично се процењује у клиничкој пракси разматрањем максималног пречника. Са механичке тачке гледишта, хемодинамички ефекти и механички напони унутар ткива атеросклертичне анеуризме аорте засигурно су битни у процесу руптуре, стога увид у хемодинамичке ефекте и квантификацију и расподелу напона и оптерећења унутар зида крвног суда су од великог значаја у медицинској пракси [10].

Примећено је постојање међусобне повезаности између атеросклертичне анеуризме аорте и конзумирања дувана и развоја анеуризме. Наиме, код пушача је појава више од четири пута већа него код непушача. Базирано на клиничким испитивањима, хронично пушење дувана је највероватније најбитнији спољашњи утицај за појаву и развој анеуризме [14].

Утицај генетских фактора такође је велики. У просеку 25% случајева атеросклертичне анеуризме аорте је код особа које у првом колену крвног сродства имају особу са атеросклертичном анеуризмом аорте. Висока фамилијарна наследност се најчешће запажа код мушких особа, код којих је иначе вероватноћа за развој анеуризме знатно већа него код жена [15]. Вероватноћа да се анеуризма јави и развије код мушкараца са старошћу преко 60 година је 5%. Анеуризма сама по себи носи ризик од пуцања, тј. постоји могућност да дође до руптуре аорте на месту анеуризме. Ризик од могуће руптуре мање анеуризме је мањи, али са повећањем дијаметра анеуризме повећава се и могућност њене руптуре и то од 5% до 10% на годишњем нивоу, тачније, атеросклертичне анеуризме аорте се временом постепено повећавају. Према нумеричким анализама процењено је да је то повећање од 0,2 до 0,8 *mm* годишње и на крају руптирају. Литературни подаци потврђују да су деградација колагена и еластина главни узроци руптуре [14]. Код мушкараца процес започиње у животном добу од 50 година, и има највећу инциденцу у животном добу од 80 година. Код жена почетак болести се дешава у нешто каснијем периоду и настаје у животном добу од око 60 година. Највиша инциденца појаве атеросклертичне анеуризме аорте примећена је се у животном добу од 70 година. Однос мушкараца и жена код којих је дијагностикована анеуризма аорте у животном добу млађем од 80 година је 2:1. Код особа старијих од 80 година, тај однос се мења и износи 1:1. Пријављена инциденца руптуре анеуризме је 1-21 случај на 100 000 особа на годишњем нивоу [15]. Неопходно је да свака анеуризма буде третирана на одговарајући начин јер је стопа смртности улсед руптуре анеуризме је чак 90%, око 50% пацијената премине током извођења операције [3]. Битно је напоменути да термин инциденца или учесталост је статистички појам који се користи у епидемиологији са циљем прецизнијег изражавања новооболелих особа најчешће у односу на милион пацијената, у току неког одређеног временског периода. Изражава се кроз број или проценат. Намењен је процени здравља становништва [22].

4.1. Фазе атеросклерозе

Атеросклероза се примарно јавља у области абдоминалне аорте најпре запоседа сегмент интима аорте одакле се прогресивно шири, јавља се у артеријама које се упућују према доњим екстремитетима [22, 29].

У основи патогенезе атеросклерозе налази се акутни инфламаторни одговор, који у присуству промовишућих фактора ризика прелази у хронично запаљење. Историјски, атеросклероза се сматрала дегенеративном болешћу која је у уској вези са старењем, наима на њу се посматрало као на неизбежну последицу старења. Међутм, захваљујући истраживањима која су спроведена у последњих двадесетак година, дошло се до заључка да атеросклероза није дегенеративно и неизбежно обољење. Заправо, атеросклероза се прецизније дефинише као хронично инфламаторно стање са тенденцијом да се претвори у акутни клинички догађај индукцијом пуцања плака. Атеросклероза је постаје манифестна моментом формирања компликованог плака, након чега се може очекивати и пуцање плака. Одређен број промена које воде до клиничког догађаја, тромбозе са конкретним исходима у виду формирања тромба, могу довести до значајних последица [3].

Атеросклероза је комплексна болест са великим бројем предиспонирајућих фактора. Фактори ризика за атеросклерозу се сврставају у две групе, променљиве и непроменљиве. Установљено је да постоје стандардни, устаљени фактори ризика у које спадају дислипидемија, хипертензија, козумирање цигарета, дијабетес, али заступљени су и мање уобичајени фактори ризика међу које се убрајају повишени оксидативни стрес, ендотелна дисфункција, васкулитис, накупљање ћелијских елемената унутар зидова крвних судова и инфламација.

Централну улогу при развоју овог обољења, као што смо претходно поменули, има акумулација липида, па се сматра да липиди представљају главни катализатор атеросклерозног процеса [3, 25, 29].

4.2. Акумулација липида

Акумулација липида је процес који највише доприноси развоју атеросклерозе. Прва, основна и најједноставнија подела липида је извршена на добар и лош холестерол што се односи на различите липопротеине који су задужени за пренос холестерола. Аполипопротеине производе ентероцити и хепатоцити. Помоћу хидрофилних фосфолипида врши се слагање хидрофобних липида попут холестерола, естра холестерола и триглицерида који су задужени за транспорт, испоруку или складиштење енергије [22]. Хронолошки посматрано, прва званично установљена веза између холестерола и атеросклерозе потиче из 1841. године, када је указано на присуство холестерола у плаку. Већ

1884. године наставила су се истраживања у овом правцу, Карл Вон Рокитански изнео је тромбогену теорију, 1856. године Вирцов упућује на оштећење ендотела, што се сматра основним процесом који иницира каснију инфламацију као и ћелијску пролиферацију. Удружени, Анитховски и Чалтов 1913. године показују да исхрана богата холестеролом доводи до атеросклерозних промена, док су Голдстен и Барун успешно идентификовали присуство и постојање LDL капљица као главних атерогених липопротеина [29]. Први пут је холестерол доведен у везу са крдиоваскуларним болестима 1950. године, након чега је званично евидентирано постојање LDL-а [22]. Холестерол се карактерише ко саставни део ћелијских мембрана, има изузетно важну улогу приликом настанка стероидних хормона.

4.3. Холестерол

Холестерол је организму доступан из два извора. Заправо, холестерол настаје биосинтезом у јетри или је доступан кроз унуту храну. У случају да се у организам унесе више холестерола него што је потребно, као одговор на то може бити смањена синтеза холестерола у јетри. Друге ћелије немају способност да синтетишу молекуле холестерола *de novo* већ га преузимају из плазме, липопротеини - хиломикроми врше пренос холестерола на нивоу телесних течности, липопротеини ниске и високе густине. Хиломикроми су задужени за транспорт холестерола, триглицерида и других липида из хране које достављају јетри и масном ткиву, где се одвоја акумулација. Важно је нагласити да молекули LDL-а преносе холестерол до периферних ткива, док HDL (липопротеини високе густине) врши пренос холестерола у супротном смеру односно од периферних ткива према јетри. С обзиром да периферне ћелије немају могућност синтезе холестерола, њихов главни извор холестерола су LDL честице. Механизам преузимања холестерола се заснива на присуству LDL рецептора, позиционираних на површини ћелије. Након везивања за рецептор следи фаза интернализације, ендоцитозом у цитосол у виду ендоцитозне везикуле. Везикула се повезује са лизозомима, дејством ензима долази до разградње LDL-а до саставних аминокиселина, а холестерол остаје ћелијама на располагању. Холестерол који се на овај начин ослободи може остати на располагању у сврхе биосинтезе мембрана или се може повратно естерификовати и депоновати у ћелију [29].

Захваљујући великом броју студија, показано је да да липиди имају кључну улогу у развоју атеросклерозе, наиме примећено је да је ризик од кардиоваскуларних болести, сваког типа мањи уколико је ниво LDL-а испод 4, 2 mmol/l чак и у околностима да су присутни остали фактори ризика. Јасно је да се са комбинацијом фактора ризика повећава могућност настанка дисфункционалног ендотела што доводи до повећања инциденце инфаркта миокарда [29].

Липопротеини велике густине (HDL) имају заштитно дејство, што је засновано на инверзном транспорту холестерола из области периферних ткива ка јетри. Чињеница је да

HDL молекули носе и атиоксидативне ензиме који су задужени за разградњу оксидованих LDL честица и тиме неутралишу њихов проинфламаторни ефекат, поред тога спречавају експресију неких адхезивних молекула, који су кључни у иницијалној фази атеросклерозе. Хипертриглицеридемија има могућност да иницира промене на структури ћелијске мембране и иницира настајање оксидативног стреса на нивоу ендотелних ћелија, моноцита и лимфоцита. Дешава се стимулисана агрегација и адхезија моноцита, Т лимфоцита и тромбоцита и упоредо, пролиферација глатких мишићних ћелија [29]. Други битан фактор ризика за настанак атеросклерозе је хипертензија, која се јавља услед активације система ренин-ангиотензин-алдостерон. Ангиотензин II има способност да доведе до повећања експресије инфламаторних фактора путем којих регулишу адхезију моноцита и осталих инфламаторних ћелија, поред тога доводи и до повећања преузимања оксидованог LDL-а и биосинтезе холестерола у макрофагима као и до повећања апоптозе хуманих ендотелних ћелија, доводи до повећане активности NADPH оксидазе која повећава оксидативни стрес. Главна карактеристика артеријске хипертензије је механички стрес крвног суда услед чега долази до активације NADPH оксидазе у глаткомишићним ћелијама након пораста оксидативног стреса [29].

4.4. Оксидација LDL-а

Један од критичних момената у развоју атеросклерозе је оксидација молекула липопротеина ниске густине (LDL). Оксидовани LDL везан за јако сулфатисане муцине (протеогликане) у субендотелу, активира моноците који се фенотипски модификују у макрофаге и почињу да интернализују оксидисане липиде. Преузимањем липидних капи у своју цитоплазму путем *scavenger* рецептора макрофаги се трансформишу у пенасте ћелије Чињеница је да се и глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа у субендотелу интимае како оне резидентне, тако и оне које су под дејством PDGF доспеле из медије, укључују у овај процес, експримирају *scavenger* рецепторе и компетитивно са макрофагима почињу да преузимају оксидисани LDL. Када количине оксидисаног LDL превазиђу капацитете пенастих ћелија оба типа, долази до њиховог пуцања услед чега за собом остављају већу количину оксидисаног LDL у субендотелу интимае [3].

4.5. Моноцити и макрофаги у атеросклерози

Познато је да атеросклероза настаје услед повишеног LDL-а, али је такође познато да се почетак ове болести може контролисати статинима и протеинима конвертазе, што доводи до контроле нивоа LDL-а и смањује штетност кардиоваскуларних поремећаја за до 50 %. Услед примене статинске терапије забележен је пад процента смртности од инфаркта

миокарда, а уз то је дошло и до смањења забележеног броја исхемијских можданих удара [11]. Модификација молекула LDL-а најчешће оксидацијом али и неким другим хемијским модификацијама, попут ацетилације, у интеракцији са макрофагима доводе до напредовања атеросклерозе [26]. Како се LDL честице инфилтрирају и накупљају у ванћелијском матриксу долази до регрутације циркулишућих моноцита који се везују за васкуларни ендотел под дејством адхезионих молекула. У почетној фази атеросклерозе долази до адхезије моноцита и Т лимфоцита на површину ендотела, услед експресије за њих селективног *VCAM-1*. Адхерирани моноцити и Т лимфоцити се под дејством *P*-селектина „котрљају” по ендотелу, затим под утицајем *MCP-1* мигрирају у субендотел. Моноцити се модификују у макрофаге, путем *scavenger* рецептора преузимају *ox-LDL* и трансформишу се у пенасте ћелије. Долази до лучења хемотактичких материја и фактора раста, који промовишу миграцију и акумулацију глатких мишићних ћелија и леукоцита у интими и то доводи до формирања атеросклеротске лезије.

Предуслов за акумулацију LDL у субендотелу интима је постојање протеогликана, а само оксидисане или на неки други начин хемијски модификоване молекуле LDL могу да „препознају” макрофаги. Оксидовани молекули LDL-а доводе до појачавања проинфламаторних реакција што у наставку доводи до активирања моноцита и инфламаторних ћелија у субендотелу интима, услед чега долази до настанка пенастих ћелија. Акумулацијом пенастих ћелија настају масне траке. Услед формирања масних трака следи настанак лезија које се додатно компликују. Када пенасте ћелије почну да ослобађају факторе раста и цитокине који доводе до наставка миграције васкуларних глатких мишићних ћелија из медије у интиму, почиње синтеза компоненти екстрацелуларног матрикса, што доводи до задебљања интима и почетка формирања плака.

4.6. Оштећење васкуларног зида као предуслов атеросклерозе

Резултати свих студија које разматрају иницијалну фазу развоја атеросклерозе, сугеришу да атеросклероза започиње услед најпре функционалног, а затим и морфолошког оштећења ендотела и интима крвног суда. Оштећење се може остварити на више начина:

а) оштећења се дешавају услед хемијских нагомилавања холестерола који потиче из LDL-а, долази до спречавања активности аденил-циклазе на нивоу ендотела, долази до пада електролита што даље доводи до нарушене осмотске равнотеже и последица тога је изумирање ћелије;

б) механичка оштећења тј. артеријска хипертензија је окарактерисана као узрочник оштећења јер атеросклероза се јавља чешће на местима где долази до ударања крви у зид крвног суда што може изазвати вртлог;

в) имунолошко оштећење тј. накупине имуноглобина из имунокомплекса доводе до активирања комплекса молекула услед чијег деловања долази до хемотаксије моноцита из

циркулације прелазе у интиму где се формирају макрофаги фагоцитирајући LDL честице и естре холестерола [21].

У случају да се патолошки процес атеросклерозе наставља, а да макрофаги не успевају да уклоне нагомилани холестерол из крвног суда, макрофаги ће ући у фазу ћелијске апоптозе и доћи ће до ослобађања протромбичних молекула. Формирање плака је праћено смањеним бројем глатких мишићних ћелија, што атеросклерозне лезије чини погоднијим за могућност руптуре. Поремећај плака и излагање тромбогенима долази до активације и агрегације тромбоцита на васкуларној површини, долази до коагулације што имплицира развој тромба и клиничку манифестацију атеросклерозне болести што може довести до акутног инфаркта миокарда, руптуре ануризме и изненадне, неочекиване смрти [12].

Последица свих оштећења појединачно и деловања удружених фактора воде до смањења нивоа синтезе простагландина у ендотелу. Простагландин се сматра важним, јер делује као снажан вазодилататор и инхибитор тромбоцита и битан је због повећања синтезе тромбоксана A₂ - који се сматра стимулатором агрегације тромбоцита и вазоконстриктором истовремено [21].

На месту оштећеног ендотела акумулације тромбоцита доводе до секреције тромбоцитног фактора раста (PDGF), који доводи до покретања миграције ћелија глатких мишићних ћелија из медије у интиму, њихове синтетске активности у субендотелу и акумулације липида. Доказао је да је дијабетес повезан са два пута већим ризиком за развој исхемијске срчане болести, шлога и атеросклерозе [22].

Код дијабетичара је утврђено да хиперинсулинемија доводи до убрзаног процеса настанка атеросклерозе. Хиперинсулинемија се сматра метаболичким поремећајем који је окарактерисан повећаном потрошњом хранљивих материја, често удруженом са хиперлипидемијом [27].

Макрофаги луче факторе раста и уз то имају способност интернализације LDL-а и VLDL капљица. Једна од пратећих последица је то што ослобођене велике количине липидних пероксида својом токсичношћу доводе до даље деградације елемената интима. Једно од пратећих дешавања у атеросклерози јесте прерастање атеросклеротичне тачке у атером који се образује због колагена, еластина и мукополисахарида накупљених у оштећеној интими зида артерије. Неспорна је чињеница да хиперхолестеролемија представља најзначајнији фактор који доводи до развоја ове болести, али се не могу искључити фактори попут гојазности и физичке неактивности [21].

Наиме, хиперлипидемија се односи на неправилност у квалитету и нивоу липида у крви. Представља се као повећање укупног холестерола или триглицерида. Уједно представља и главни фактор који доводи до развоја кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести. Постоји могућност да допринесе развоју атеросклерозе [28]. Детаљном анализом свих потенцијалних узрока и коначних исхода закључено је да је

атеросклероза последица и хемодинамичког стреса. Хемодинамички стрес се описује кроз турбулентни проток крви што је последица ћелијске активације ендотела. Карактеристике активаног ендотела су повећана пропустљивост која као последицу има настајање реактивне врсте кисеоника што доводи до експресије адхезионих протеина и хемокина. Услед пропустљивости ендотела омогућен је прилив плазме у област субендотела то је место где липопротеини пролазе кроз фазе модификације, што укључује и оксидацију [22].

Хемокинини и адхезивни гликопротеини су одговорни за процес активације леукоцита. Моноцити прикупљају липопротеине који им се налазе на располагању и трансформишу се у пенасте ћелије које даље напредују до формирања масних трака. Ове лезије напредовањем могу формирати плакове нарочито ако су услови за то погодни, као што је то случај у присуству хиперхолестеролемије [22].

Читав процес атеросклерозе се може објаснити и као хронични, метаболички упални процес који као последицу има формирање плака [22].

4.7. Третман атеросклеротичне ануризме аорте

Неке од најчешће примењиваних метода за откривање и дијагностиковање присуства ануризме у организму су ангиографија, ултразвук, *СТ*, магнетна резонанца. Након што се установи њено присуство, облик, локализација и остале карактеристике се са лакоћом врло прецизно могу утврдити.

Када се говори о болестима срца и крвних судова, важна дијагностичка процедура је ангиографија или другачије артериографија. То је инвазивна дијагностичка метода прегледа унутрашњости крвног суда уз посебан акценат на прегледе артерија, вена, комора и предкомора срца. Обавља се убригавањем непрозирног хидросолубилног контрастног средства путем специјализованих катетера који се доводе до крвног суда, након чега се врши снимање крвног суда, применом флуороскопије, добијени запис се назива ангиограм. Поређењем ангиографије са ангиопластиком, закључује се да је ангиографија мање агресивна метода јер се може извести уметањем игле намењене за убризгавање константног средства, за разлику од ангиопластике која се изводи уз обавезо уметање катетера. Ова техника се примењује за прављење ангиограма артерија у мозгу, срцу, бубрезима, гастроинтестиналном тракту, аорти, врату, грудном кошу удовим и плућима [22].

У будућности се очекује да ће ангиографија помоћи при бољем разумевању патофизиолошких механизма и да ће се у складу са тим развијати терапијске стратегије [23].

Како би се дошло до потенцијалног збрињавања пацијента и хоспитализације неопходно је приступити анализама које се заснивају на анализи напона зида, обавезо је проучити максимални дијаметар ануризме. Максимални напон зида је резултат интеракције између системских фактора, у које се убраја крвни притисак и анатомских

фактора који подразумевају дијаметар и облик анеуризме. Када се говори о третману, могуће га је реализовати на два конкретна начина, извођење отворене операције што је врло инвазиван приступ лечењу, али постоји и опција мање инвазивног приступа који се заснива на ендоваскуларној поправци анеуризме, ткозвана *EVAR* метода (енг. *endovascular aneurysm repair*) метода [14]. *EVAR* методом је регулисана употреба стента, заправо ова метода представља употребу *EVAR* катетера унутар кога је имплантиран стент. Врши се убацивање катетера у феморалну артерију и навођење до дела где је локализовано оштећење артерије, то је место где се катетером доведен имплант пласира. Суштина је да имплант има улогу *графт-стента* и формира нови крвни суд вештачког порекла и тиме штити ослабљени зид ануризме од могуће руптуре.

Упоређивањем ове две методе долази се до следећих закључака, отворена операција је начин лечења који је погодан за сваког пацијента. Овај вид лечења је праћен захватом попут извођења великог абдоминалног реза. Након реализације операције очекује се 6 дана обавезне хоспитализације, док се потпуни опоравак може очекивати након 6 недеља. Овај вид операције захтева трансфузију велике количине крви током њеног извођења, Смртност након операције је око 3,8% [3].

Међутим, како би реализација *EVAR* методе била могућа, захтевају се одређени параметри у погледу анеуризме, пре свега, анеуризма мора бити погодне анатомије. Извођење ове методе се врши на препони, очекује се да пацијент буде хоспитализован два дана, а прогнозе потпуног оправка су у опсегу од две недеље. Количина крви коју пацијент теба да прими процесом трансфузије је знатно нижа него у случају извођења операције. Стопа смртности након извођења ове методе је ниска 1,3 %, осим што изискује дугорочан надзор лекара.

Увек постоји могућност да пацијент буде третиран лековима, са најчешћим циљем у погледу снижавања крвног притиска пацијента. Ово је једно од главних решења којем се прибегава ако постоји велики ризик за извођење операције. Крвни притисак је једини параметар који пацијент и доктор могу заједно ставити под контролу.

5. *Настанак плака*

Плак је сачињен пре свега од језгра које је богато холестеролом, такозвани атером. Уколико је нестабилни атером прекривен фиброзним плаком, класификује се као фиброатером. Прецизније, атерогенеза се одликује стварањем атерома, тачније плака који је сачињен од липидног језгра које је окружено везивним ткивом, што је суштински догађај у унапредовалим фазама атеросклерозе. Пратећи хистолошку класификацију јасно је да она прати и прогресију лезија и њихово напредовање од почетних атеросклеротичних злезија, масних трака, преко преатерома који је још увек у равни зида, све до прогресије

узнапредовалих форми које проминирају у лумен односно, до појаве фибролипидних, калцификованих и компликованих плакова [22, 29].

Ендотелна дисфункција узрокује, као што је претходно поменуто читав низ догађаја који воде до атеросклеротске лезије. Развој атеросклерозе започиње од готово невидљиве промене на ендотелу, која може настати механичким, хемијским, токсичним или инфективним и имунолишким фактором. Најзначајнији фактори који подстичу атерогенезу су оксидација LDLa, дисфункција ендотела као и акумулација глаткомишићних ћелија и миграција моноцита [30]. Када дође до манифестације атеросклерозних узнапредовалих лезија, прва и најкарактеристичнија лезија у случају узнапредовале атеросклерозе је атеросклеротични плак.

Плак је састављен од богате липидне сржи у централном делу, постављен фокално у интими. Површина плака је окренута према лумену, покривен је дебљом или тањом фиброзном капом. Централни део плака се описује житким, кашастим садржајем који је последица екстеремно повећане концентрације екстрацелуларних липида. Липиди, односно LDL у зид крвног суда доспева процесом инсудације из крвне плазме у лумену. Након ендцитозе макрофага, с обзиром да су макрофаги били преоптерећени концентрацијом липида, следи некроза макрофага. У плаку долази до повећања садржаја везивног ткива које у највећој мери чине колаген, као и глатких мишићних ћелија [31].

Посматрајући садржај плака уочава се да се он заснива на великом липидом језгру и танкој фиброзној капи. Потврђено је да је плак ових карактеристика високо ризичан за руптуру или развој тромбозе што за последицу може да има развој акутног коронарног синдрома.

Када је плак зрео у њему су заступљене две битне компоненте, **липидна каша** (атером или лезија следећег нивоа сложености) и **склеротично ткиво** које је богато колагеном. Већа концентрација колагене склеротичне масе тј. склерозне компоненте указује на већу стабилност плака и штити га од потенцијалне дисрупције. Атером с друге стране, има улогу у дестабилизацији плака и чини га склонијим руптури.

Најзначајније детерминанте плака су састав и величина липидног језгра, дебљина фиброзне капе која прекрива плак, акутна инфламација унутар капе и „замор“ фиброзне капе који је изазван оптерећењем. Место које је погодно за руптурисани исход је регион руба плака. Руптура плака у области руба се може очекивати јер је то место где се очекује да фиброзна капа буде истањена, али и инфилтрисана бројним макрофагима.

Фиброзна капа ослабљене конзистенције може бити праћена излагањем високо тромбогене каше протоку крви. Постоји могућност да се на руптурисаном плаку јави тромбоза изазвана променом функције тромбоцита, променама у коагулацији и фибринолизи. То су механизми који се сматрају битним у тренутку када долази до оклузије крвног суда и могућег последичног инфаркта.

5.1. Тромбоза

Тромбоза, артеријска тромбоза најчешће се јавља као поседица атеросклерозе, примећено је да артеријска тромбоза на нивоу криптогених случајева може бити и резултат анатомског извора [33].

У периоду **након руптуре плака** макрофаги се могу сматрати штетним јер они постају одговорни за подстицање генерисања тромбина и тромбозе, деловањем ткивних фактора. Тромбин је је саставни протеин мембране. Ткивни фактор изазива настанак коагулационе каскаде. Ткивни фактор се може експримирати на липидима који су испуњени моноцитима, макрофагима и пенастим ћелијама које су заступљене у атеросклеротичним лезијама [29].

Неретко се дешава да руптура плака буде праћена појавом хематома на месту расцепа фиброзне капе. Установљено је да појава хематома није искључиво изазвана руптуром, већ се хематом може јавити унутар лезије због крварења из новонасталих крвних судова. Наиме, процес форирања плака неретко је праћен и процесом неоваскуларизације [29]. Према детаљнијим истраживањима закључује се да скоро половина лезија у аорти садржи тромб или више њих на површини лезије, с тим да су тромби различитог дијаметра, од микроскопских до крупних и слојевитих. У основи свих тромбичних наслага налазе се пукотине и хематоми, у случајевима када долази до учесталог понављања појаве хематома долази до сужавања лумена и самим тим индуковања стеноза. Тромби локализовани у аорти са стенозом могу да наставе пролиферацију што доводи до зачепљења крвног суда [37].

Услед оштећења ендотелних ћелија стварају се услови за формирање тромба у присуству фактора који додатно доприносе тромбози. Капиларна крварења се могу сматрати одговорим за развој тромбозе. Неретко долази до формирања тромбичних наслага на површини лезија без очигледних последица у виду хематома или већих крварења. Питање да ли ће доћи до развоја тромба или не условљавају системски фактори, наиме, учестало је формирање тромба код пацијената са дијагностикованим високим нивоом фибриногена у плазми. Висок садржај липопротеина може да проузрокује развој тромбозе због утицаја на функцију тромбоцита. Уз то хиперхолесетеролемија се одликује повећаном адхезијом, агрегацијом и секрецијом тромбоцита, што сугерише да тромбоцити имају значајну улогу у атерогенези [37].

Насlage тромбичне природе доприносе развоју лезије у погледу дебљине и попуњавања лумена аорте, у међувремену слојевита лезија почиње у све већој мери да акумулира глатке мишићне ћелије и долази до интензивне продукције колагена. Ова фаза је пропраћена синтезом цитокинина и синтезом молекула, фактора раста што доводи до промене фенотипа глатких мишићних ћелија [37].

5.2. Неоваскуларизација

Неоваскуларизација је појава које је запажена на ниовоу артерија у доба 19. века, скорашњим испитивањима је потврђена појава неокапила у атеросклерозим плаковима, тачније могућност да неоангионеа има улогу у компликовању атеросклеротичних плакова је велика. Склоност подручја према атеросклерози се може оценити у складу са густином присуства *vasa vasorum*. Уз дијагностиковану атеросклерозу код пацијената може се потврдити и директна веза са атеромима, инфилтрираним макрофагима и бројним некротичним језгрима. У области хиперплазије интима установљени су ангиогени механизми што подстиче ангиогенезу из области *vasa vasorum*, а ангиогени процес може бити покренут и хипоксијом која условљава ослобађање ангиогених фактора.

Хипоксична и упална стања подстичу процес ослобађања ангиогених и упалних фактора који су задужени и за подстицање напредовања ангиогенезе на бази *vasa vasorum*. Суштинка и круцијална сврха неоваскуларизације јесте снабдевање хранљивим материјама и подстицај макрофагима у процесу инфилтрације, уз то олакшан је процес таложења липида, развој запаљенског стања и напредовање атеросклеротичних лезија [22]. Новаскуларизација плака у подручју атеросклерозе истовремено комбинована са релативном хипоксијом и локалном упалом могу довести до ангиогенезе унутар плака која би била још изазвана и ангиогеним факторима и факторима раста [23, 24].

Ангиогенеза се сматра динамичним процесом који је регулисан равнотежом ангиогених и ангиостатичних фактора који имају способност да стабилизују, повећају или смање васкуларну мрежу. Поред поменутих ангиогених и ангиостатичких фактора узрок ангиогенезе су једним делом и хемодинамични, хипоксични фактори као и метаболички параметри [22, 23]. Један од најмоћнијих ангиогених стимулишућих фактора је хипоксија.

Хипоксија има способност да регулише експресију гена који су укључени у процес ангиогенезе и еритропоезе што узрокује повећање присуства кисеоника и олакшане метаболичке адаптације [24]. Треба узети у обзир и значај који има и транскрипциони фактор тј. хипоксија индуцибилни фактор (HIF) јер представља регулатор адаптивног одговора на хипоксична стања [22].

У случају када зрели плакови садрже велику количину фиброзног везивног ткива тада они имају тенденцију према калцификацији.

5.3. Калцификација

Калцификација се заснива на чињеници да се минерални депозити могу замењивати изумрле ћелије и екстрацелуларне липиде. Зрели плакови унапредовалих лезија често су повезани са проширеним делом крвног суда, где су позиционирани и доводе до настанка

анеуризме, уз то врло вероватно такви плакови могу садржати и тромб. У таквој ситуацији која се градијски усложњава и у сваком наредном кораку представља већу опасност по здравство стање пацијента јер постоји вероватноћа да се ситни делови плака откидају и одлазе у системску циркулацију где засигурно могу довести до емболије. Атеросклероза у унапредовалној фази развоја све више доводи до стенозе крвног суда, тачније његовог лумена, долази до поремећеног протока крви што је и истовремено опасност за ендотел артерије. Након стенозе крвног суда долази до ткивне хипоксије. Смањење еластичности крвног суда готово увек буде праћено повишеним крвним притиском, што доводи у питање тренутак руптуре зида крвног суда што у већини случајева доводи до изливања крви у околна ткива, што се сматра готово сигурним исходом у случају пораста крвног притиска [29, 32].

6. ЋЕЛИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ У САСТАВУ ПЛАКА атеросклеротичне ануризме аорте

6.1. Ћелијски циклус

С обзиром да је плак окарактерисан присуством ћелијских популација, неизбежно је напоменути да свака ћелија која узима учешће у изградњи плака има и свој ћелијски циклус.. Ћелијски циклус као такав је објашњен кроз неколико узастопних фаза. Фазе које карактеришу ћелијски циклус су G_0 , G_1 , S , G_2 и на крају следи M фаза.

Фаза G_0 се односи на мирујућу фазу из које ћелија стиче могућност изласка из ње под дејством одређених фактора раста, следећа фаза је фаза G_1 у којој се одвија припрема за нову деобу, али врло је значајно напоменути да у G_1 фази долази до раста ћелије и синтезе компонената које су потребне за DNK репликацију и ћелијску деобу [26]. У наредној фази се очекује доспеће ћелије у S фазу ћелијског циклуса, под обавезним дејством фактора раста. У случају да дејство фактора раста изостане, може се десити да ћелије остану у G_1 фази или евентуално се врате у G_0 фазу где су спремне да сачекају процес диференцијације.

G_1 фаза је фаза раста и повећања масе ћелије, S фаза је период када долази до репликације молекула DNK и то на тај начин да се диплоидне ($2n$) ћелије прелазе у фазу тетраплоидних ћелија ($4n$).

G_2 фаза је оно што следи након завршене S фазе, и независна је од стимулација посебног типа након успешно спроведене G_2 фазе ћелије су спремне да несметано уђу у M фазу.

М фаза је фаза поделе ћелије и то је фаза чије је време трајања ограничено од $\frac{1}{2}$ h до 2h, долази до поделе једра и цитоплазме и добијају се две, ћерке ћелије, где свака ћерка ћелија постаје диплоидна и добија подједнак део цитоплазме као и друга ћерка ћелија. Читав ћелијски циклус је готово немогуће довести до краја без деловања бројних фактора раста, који су такве природе да се они везују за ћелијску мембрану ћелије на месту одговарајућих рецептора. Начин стимулисања ћелијске пролиферације се изводи у неколико обавезних корака. У првом, фактор раста се везује за одговарајући рецептор, следи активација рецептора, пренос сигнала кроз цитоплазму до једра. У једру се одвија активација фактора који су конкретно задужени за ћелијски циклус и завршна фаза је прогресија ћелијског циклуса. Како би се ћелијски циклус правилно спровео до краја неопходно је постојање фазе која је одвојена од кључних фаза у ћелијском циклусу, односно, контрола ћелијског циклуса.

Контрола ћелијског циклуса се спроводи како би се проверило да ли ћелија која се дели садржи гене који су правилно експримирани сви гени неопходни за процес ћелијске деобе. То су пре свега гени који успешно кодирају циклине и DNK полимеразе, факторе за репликацију DNK, молекула и ензима за синтезу пуринских и пиримидинских база. У процесу контроле ћелијског циклуса намећу се два момента као главни, то су прелазак из G1 фазе у S фазу циклуса као и прелазак из G₂ фазе у М фазу, где значајну улогу имају фактори промоције матурације [16].

6.2. Састав ћелијских популација плака

Многа истраживања вршена су са намером да дају одговор на питања која се односе на ултраструктурне карактеристике ћелија у саставу плака атеросклеротичне ануризме аорте. Приликом унапређивања знања из ове области, као и приликом развоја сазнања на тему ћелијских популација у саставу плака значајну улогу имају теоријске анализе података који су прикупљени анализом података прикупљених на основу експерименталне обраде одговарајуће теме која се односи на анеуризму аорте.

Резултати података имунохистохемијских хистохемијских и ултраструктурних истраживања атеросклеротичне ААА, сугеришу да на месту руптуре анеуризме:

- влада потпуно одуство ендотелних ћелија;
- скоро потпуна дисрупција базалне мембране;
- дисрупција унутрашње еластичне ламине на нивоу атеросклеротичне анеуризме аорте;
- запажено је и присуство плакова на нивоу интимае.

На основу свега изнетог до сада може се закључити да плак атеросклеротичне анеуризме аорте доводи до дилатације зида аорте, при чему неретко плак буде подвргнут оштећењима у која се убрајају дисрупције плака, бројне хеморагије и тромбозе које за последицу имају формирање компликованих атеросклеротичних лезија, различито класификованих са увек постојећом вероватноћом да се јави плак који је руптурисан, као и плак са развијеном хеморагијом или са развијеном тромбозом. Ове лезије својим јављањем не искључују могућност да дође до јављања и знатно компликованих лезија, које настају услед комбинације других лезија [9].

Како је до сада већ примећено, најкомплекснијом компликацијом која се може догодити у случају дијагностиковане анеуризме аорте сматра се руптура аорте [18].

Руптура започиње градијентним прогресивним током. Наиме, најпре долази до пуцања аорте на месту анеуризме што је изазвано пуцањем плака, након чега се расцеп шири и на остале, дубље слојеве зида аорте, на слој интима, медије и адвентиције. До исхода у виду руптуре анеуризме доводи комбинација фактора:

- повећана активност протеолитичких ензима у лезији као и последична деградација екстрацелуларног матрикса;
- најзначајни фактор услед чијег деловања долази до крајњег исхода, руптуре атеросклеротичне анеуризме аорте, са цитохистолошког аспекта, сматра се да је главни узрок томе структурна слабост зида која је изазвана формом одређене лезије;
- поред структуре саме лезије, фактори који доприносе њеној руптури су и присуство макрофага, пенстих ћелија које потичу од макрофага и протеолитичких ензима;
- присуство инфламаторних ћелија на нивоу лезије;
- хемодинамски стрес који делује на зид аорте.

Када је реч о аспекту детаљне морфофункционалне анализе, запажено је да нису у потпуности разоткривени сви узроци који доводе до развоја анеуризме и условљавају њену руптуру.

У корелацији са развојем потенцијалне идеје која је усмерена ка решавању и даље постојеће недоумице, сматра се да би анализа развоја лезије као и механизма регулације лезија и јасно дефинисање фенотипа ћелијских популација које учествују у процесима настајања и развоја лезије допринело развоју терапијских стратегија у лечењу атеросклеротичне анеуризме аорте [9].

Плак као комплексна творевина окарактерисан је присуством бројних ћелијских популација. У зависности од структурних и хистолошких карактеристика плака, као што смо претходно наводили, може бити окарактерисан као стабилан или нестабилан/подложен руптури. У обзир се узима и морфофункционално стање осталих делова аортног зида у

којима такође долази до промена, истањене медије и промена у адвентицији, током патогенезе атеросклерозе и саме анеуризме [9]. Како би плак био окарактерисан као стабилан, требало би да задовољи неколико критеријума. Пре свега стабилни плак садржи мањи број инфламаторних ћелија, поседује мање липидно језгро и дебелу фиброзну капу која га стабилизује. Стабилнији је уколико има мање пукотина [34].

Са друге стране, настанку руптираног плака у великој мери доприноси повећање нестабилни атером, танка фиброзна капа, екстензивно липидно језгро смањена продукција колагена, као и развој тромба. Сваки од ових фактора понаособ, а често су удружени промовише руптуру плака. Примећено је да код развијених лезија са већом количином липидног језгра постоје веће могућности за развој нестабилности и настанак руптуре [9]. Запажено је да су оштећења фиброзне капе плака резултат активности матриксних металопроотеиназа и смањене продукције влакана колагена, што промовише руптуру плака [35]. Уз то протеазе се сматрају врло значајним фактором у процесу руптуре плака, наиме, одговорне су и за развој и напредак атеросклерозе. Активност протеаза је таква да имају склоност према активној деградацији компоненти екстрацелуларног матрикса. Матриксне металопроотеиназе су бифункционалне протеазе, сматра се да подстичу раст глатких мишићних ћелија, али истовремено доводе и до накупљања моноцита, односно макрофага чије присуство неминовно доводи до руптуре плака [36].

У најзначајније факторе који утичу на руптуру анеуризме спадају:

- присуство глатких мишићних ћелија као и њихове моргофункционалне карактеристике;
- присуство макрофага, пенастих ћелија које воде порекло од макрофага и протеолитичких ензима;
- присуство инфламаторних ћелија у лезији.

Руптуру ануризме неретко може промовисати повећање хемодинамичког стреса који условљава процес васкуларног ремоделовања.

На нивоу атеросклеротичних аортних ануризми догђају се хистолошке промене које су обухватају лезије типа атерома, фиброатерома или лезије компликованог типа, које за последицу имају формирање анеуризме чији исход може да буде руптура [39].

Литературни подаци сугеришу да атеросклеротичну ануризму аорте без руптуре зида карактерише промена у интими, коју чини липидно језгро покривено дебелом фиброзном капом. Маргине плака карактерише присуство Т-лимфоцита, леукоцита, плазмоцита, макрофага и глатких мишићних ћелија у различитим фазама диференцијације. Липидно језгро је окарактерисано холестеролским пукотинама, пенастим ћелијама и и дебелом фиброзном капом. Када је лезија у фази атерома може се очекивати да фиброзна капа буде прожета већим бројем лакуна које су испуњене пенастим ћелијама, остацима ћелијске некрозе као и екстрацелуларним липидним депозитима [39].

У случају плака атеросклеротичне ануризме са руптуром зида аорте местимично се могу приметити процепи на нивоу плака. Доминантну промену у интими чини екстензивни

плак са великим липидним језгром и танком, руптурисаном фиброзном капом. Сви слојеви зида аорте се карактеришу хипоцелуларношћу. На маргинама плака запажају се остаци како пенастих ћелија, тако и глатких мишићних ћелија, али су присутни и макрофаги, леукоцитни инфилтрат и колагена влакна [39].

Приликом анализе руптурисане интима атеросклеротичне ануризме аорте могу се пронаћи остаци компликоване атеросклеротичне лезије, типа VI. Неретко је сам плак заузимао велику површину и био сачињен од неколико мањих плакова. У приликама када је плак био формиран од више мањих плакова долази и до формирања лумена унутар плака, што је пропраћено руптуром *vasa vasorum* и ситним хеморагијама. Често је руптурисани плак пропраћен присуством кристала холестерила и ћелијског детритуса. Холестеролски кристали имају склоност да мењају локализацију што се закључује на основу присуства специфичних оштећења која се запажају у слојевима зида аорте [9, 39].

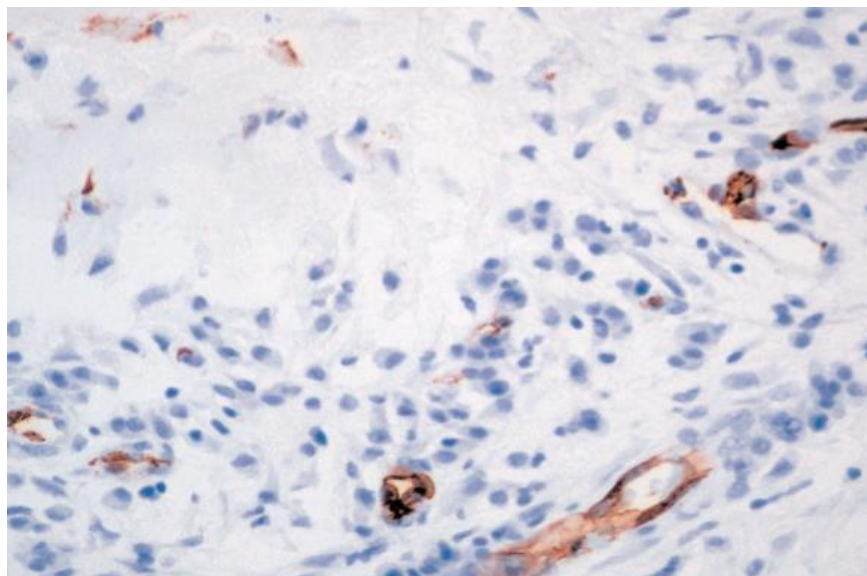
Установљено је да се на маргинама плакова и у медији аорте могу бити присутне глатке мишићне ћелије, леукоцитна инфилтрација и пенасте ћелије у великом броју. Хетерогене ћелијске популације се сматрају неизбежном карактеристиком маргина плака. Примећено је да се у случају атеросклеротичне ануризме аорте промене обухватају цео аортни зид, медија је истањена карактерише се нарушеним распоредом еластичних ламела. Услед притиска који атеросклеротични плак врши на медију аорте долази до атрофије медије, фиброзе и скоро потпуног губитка еластичних влакана. Адвентиција се може карактерисати израженом леукоцитном инфилтрацијом, што је показатељ присуства запаљеног процеса [9, 39].

Приликом детаљне анализе атеросклеротичних анеуризми са и без руптуре аорте, закључује се да се у оба случаја одвијају четири процеса:

- изразита хипоцелуларност која је условљена некрозом и апоптозом;
- екстензивна фиброза;
- фенотипска модификација глатких мишићних ћелија из контрактиле фазе у синтетски фенотип;
- акумулација липида у екстрацелуларни матрикс [39].

У групу ћелијских популација плака који условљава формирање ануризме поред већ наведених сврставају се моноцити, макрофаги, леукоцити, глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа, ћелије у процесу апоптозе, у некрози уз то и у аутофагиј.

Руптурисану атеросклеротичну анеуризму карактерише и формирање лажних лумена, путем којих крв из руптуре ануризме улази у дубље слојеве зида аорте, раслојавајући их. Уз то, присутни су бројни крвни судови у зони медије, настали процесом неоваскуларизације (слика 6), преко којих се такође шири руптура у дубље слојеве зида [9].



Слика 6. Атеросклеротична ануризма аорте – проксимални део аортног зида, новоформирани капилари у медији (имунохистохемијско бојење на CD34; x 128; с дозволом аутора, Танасковић И);

Адвентицију руптурисане анеуризме карактерише присуство растреситог везивног ткива, колагених влакана, фибробласта и лимфоцита, док су *vasa vasorum* задебљалих зидова.

6.2.1. Глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа

Карактеристика узапредовалих лезија, у које спадају лезије типа IV, V и VI, јесте присуство глатких мишићних ћелија различитог фенотипског статуса и морфофункционалних карактеристика [37].

У артеријском зиду током атеросклерозе, запажају се два типа глатких мишићних ћелија, оне које су контрактилног фенотипа, заступљене претежно у медији, као и оне које су синтетског фенотипа, заступљене у интими. Неке од интималних глатких мишићних ћелија акумулирају липиде и трансформишу се у пенасте ћелије. Уобичајено је да су глатке мишићне ћелије распоређене непосредно поред липидних језгара, на маргинама плакова [37].

Глатке мишићне ћелије контрактилног фенотипа богате су миофиламентима док глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа карактерише еухроматско једро, изражен нуклеолус и добро развијене органеле синтетског пута (гранулисани ендоплазматски ретикулум и Голџи апарат). Глатке мишићне ћелије карактерише јасно диференцирана базална ламина.

Како би глатке мишићне ћелије које су присутне као ћелијска популација плака биле што боље објашњене, неопходно је осврнути се на имунореактивност ових ћелија. Битно је анализирати експресију антигена, почевши од присуства α -SMA, дезминаи виментина. Док анализирани глатке мишићне ћелије експримирају α -SMA, што је њихова уобичајена карактеристика, примећено је да реакција експресије дезмина изостаје. Упоредо са тим, почињу да експримирају виментин. Алфа глаткомишићни актин представља карактеристично обележје глатких миоцита [40]. Виментин је интермедијарни филамент који поседују глатке мишићне ћелије крвних судова захваљујући свом мезенхимском пореклу, али се током ембриогенезе, диференцијацијом контрактилног фенотипа, појављује дезмин као маркер контрактилних карактеристика [41].

Губитком контрактилних карактеристика глатких мишићних ћелија током атеросклерозе, као и за њих специфичне дезминске експресије, праћено је присуством виментин-имунореактивних ћелија. Дезмин је интермедијарни филамент карактеристичан за мишићне ћелије. Његова експресија указује на високо диференцирани контрактилни фенотип [42]. С обзиром да експресија дезминске реакције изостаје то се тумачи као јасан показатељ да ће изостати и присуство контрактилног фенотипа. С друге стране, експресија виментина уз изостанак дезминске експресије сугерише на губитак контрактилног фенотипа и фенотипску модулацију глатких мишићних ћелија у синтетски фенотип. Ове промене се, као што је претходно истакнуто, одвијају од почетних фаза атеросклерозе, под утицајем цитокина (пре свих PDGF) синтетисаних у васкуларном зиду током одговора на хипертензију [9, 38].

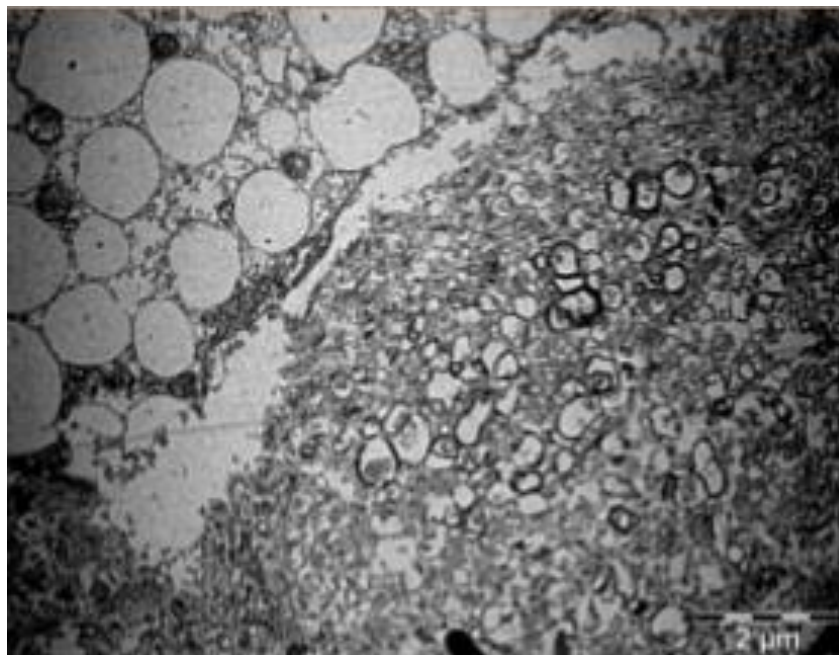
Глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа се од мишићних ћелија контрактилног фенотипа разликују и на основу комуникативних спојева који карактеришу ћелије синтетског типа. Цитоплазма ћелија синтетског фенотипа садржи еухроматско једро, изражен нуклеолус и синтетске органеле попут гранулисаног ендоплазматског ретикулума и Голџијевог апарата, са јако малом количином миофибрила. Синтетски фенотип глатких мишићних ћелија изворно се јавља у раним фазама развоја, током раста и у фази ембрионалног развића. Карактерише их синтеза еластина, колагена, протеогликана што указује на њихову сличност са фибропластима [38]. Овакве промене фенотипа глатких мишићних ћелија током атеросклерозе воде порекло од ћелија које имају способност миграције из медије у субендотел интиму и учествују у процесу формирања плака у првим развојним фазама атеросклерозе, мада се не може искључити и утицај матичних глатких мишићних ћелија.

Истањена фиброзна капа на маргинама плака претежно је хипоцелуларна, док су остаци липидних језгара ацелуларни, па се то одсуство ћелијске компоненте сматра још једним од узрока који доприносе руптури плака. Присуство глатких морфофункционално очуваних глатких мишићних ћелија на маргинама плака, сматра се да доприноси стабилности лезије [9].

6.2.2. Пенасте ћелије пореклом од моноцитно - макрофагне лозе

Према доступним литературним подацима, нестабилности плака и руптури анеуризме, осим самог састава плака и карактеристика глатких мишићних ћелија у значајој мери доприноси и присуство макрофага.

Макрофаги од почетних стадијума атеросклерозе акумулирају липиде и трансформишу се у пенасте ћелије и упоредо са леукоцитним инфилтратом и глатким мишићним ћелијама представљају једну од најважнијих и најзаступљенијих ћелијских популација у плаку. Пенасте у узнапредовалим плаковима анеуризми локализоване су на маргинама плакова. Показују имунореактивност на CD68 антиген, што указује на њихово моноцитно-макрофагно порекло. У иницијалним фазама лезије моноцити и макрофаги чине главне прекурсоре пенастих ћелија. Од стадијума преатерома, велики део пенастих ћелија има глаткомишићно порекло [9]. Применом трансмисионе електронске микроскопије, запажа се да пенасте ћелије пореклом од моноцитно макрофагне лозе поседују цитоплазматске продужетке, већи број липидних капи у цитоплазми и не поседују базалну ламину [18]. На почетку развоја атеросклерозе функција макрофага је интерцелуларна акумулација липида, чиме се они трансформишу у пенасте ћелије. То указује да су циркулишући моноцити у иницијалним фазама лезије главни прекурсори пенастих ћелија. Анализом атеросклеротичних плакова у стадијуму преатерома запажа се да преатеромсадржи количину липида која превазилази капацитете пенастих ћелија. Даљим развојем лезије, пенасте ћелије услед липидне преоптерећености подлежу некрози и долази до ослобађања њиховог садржаја у екстрацелуларни простор, што доводи до последице у виду образовања липидне масе на нивоу плака. и формирања атерома. У овим фазама развоја атеросклеротичне лезије макрофаги се сматрају главим узрочницима који доводе до формирања нестабилног атерома на нивоу интима (слика 7) [9, 39].



Слика 7. Приказ макрофага, пенасте ћелије и екстрацелуларног матрикса (трансмисиона електронска микроскопија x 17000);

6.2.3. Пенасте ћелије пореклом од глатких мишићних ћелија

Применом трансмисионе електронске микроскопије и имунохистохемије у анализи атеросклеротичних плакова ААА, утврђено је да се на маргинама плакова, налазе најмање два типа пенастих ћелија: једне као што је претходно поменуто, карактерише звездаст облик и одсуство базалне ламине и оне потичу од моноцитно-макрофагне лозе, док друге имају вретенаст облик, мање липидних капи у цитоплазми, изражену базалну ламину и густа тела што указује на њихово глаткомишићно порекло. Број липидних инкузија варира [39]. Већ у стадијуму преатерома, значајан број пенастих ћелија потиче од глатких мишићних ћелија. Испитивањем имунохистохемијских својстава ових пенастих ћелија, потврђено је њихово глаткомишићно порекло: имунореактивне су на α -глаткомишићни актин (α -SMA) и на виментин, што су већ претходно описане карактеристике глатких мишићних ћелија синтетског фенотипа, али, један број ових ћелија показује и имунореактивност на S-100 протеин. Протеин S-100 експримира се у ћелијама које потичу од нервног гребена, а има функцију везивања и транспорта цитоплазматског Ca^{++} . Самим тим, експресија овог молекула евидентна је у ћелијама пореклом нервног (потенцијал експресије) у којима се одвијају процеси посредовани калцијумом, попут пролиферације, миграције,

диференцијације или апоптозе. У експерименталним условима, утврђено је да неки чланови породице S-100 протеина показују висок афинитет за везивање незасећених масних киселина. Узимајући све наведено у обзир, занимљив је налаз S-100 имунореактивних пенстих ћелија у зиду аорте са атеросклеротичном анеуризмом. Са једне стране, сугерише да ове пенсте, односно, претходно глатке мишићне ћелије потичу од нервног гребена, што би било у сагласности са ембрионалним развојем аорте током којег се један део ћелија нервног гребена „насељава“ у подручје аортног лука. С друге стране, узимајући у обзир да због свог ембрионалног порекла ове ћелије експримирају S-100 протеин и да S-100 протеин показује висок афинитет за везивање масних киселина, не можемо искључити могућност да управо ембрионално порекло ових ћелија представља предиспонирајући фактор за акумулацију липида и фенотипску модификацију ових глаткомишићних ћелија у пенсте ћелије [9, 39, 43].

Интернализација oxLDL одвија се као и код макрофага, посредством *scavenger* рецептора. Поменуте глатке мишићне ћелије такође поседују способност експресије *scavenger* рецептора и компетитивно са макрофагима учествује у преузимању липида, већ од стадијума масне траке. *Scavenger* рецептор је рецептор посредством кога oxLDL преузимају макрофаги и глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа, при чему се трансформишу у пенсте ћелије [44]. Већина ћелија користи холестерол за своје потребе, а када се интернализује довољна количина, гаси се механизам транскрипције рецептора и на тај начин, механизмом негативне повратне спреге инхибира даље преузимање. Очигледно је да *scavenger* рецептор функционишу без овог контролног механизма.

Сви претходно презентовани подаци нам сугеришу да одређене глатке мишићне ћелије у зиду аорте могу бити неуродермалног порекла одн. Потичу од нервног гребена. Њихово ембрионално порекло би могло да представља предиспозицију за каснију акумулацију липида [9, 39].

У популацији S-100 имунореактивних ћелија у плаку запажа се и један број васкуларних дендритских ћелија. Васкуларне дендритске ћелије су имунореактивне на S-100 протеин, што је њихово нормално својство, представљају професионалне антиген-презентујуће ћелије које нису склоне акумулацији липида већ остварују контакт са Т лимфоцитима презентујући на својој мембрани антигене посредством МНСII молекул главног хистокомпатибилног комплекса [9, 39].

6.2.4. Макрофаги и металопротеиназе

Присуство макрофага утиче на структуру самог плака, али значајно доприноси и руптури анеуризме. Почетне фазе патогенезе атеросклеротичне лезије карактеришу липиди и ендогликозидазе макрофага и Т лимфоцита који узрокују оштећење базалне мембране ендотелних ћелија што доводи и до смањења њихове способности за синтезу еластина.

Продукти које синтетишу макрофаги имају способност да проузрокују оштећење матрикса и стварање дефектних и дисфункционалних еластичних мембрана. Набројени фактори промовишу и тромбозу зида [39].

Функција макрофага се огледа и у синтези матриксних металопротеиназа, а функција матриксних металопротеиназа се огледа у разградњи компоненти екстрацелуларног матрикса интима и медије. Разградњом екстрацелуларног матрикса интима и медије макрофаги утичу на ћелијску пролиферацију, миграцију, диференцијацију, ангиогенезу, апоптозу као и на активацију хемокина. Услед комбинација свих ових фактора и процеса долази до слабљења васкуларног зида што као последицу има руптуру ануризме. Установљено је да је концентрација металопротеиназа код ануризме без руптуре зида значајно мања у односу на ануризму са руптуром зида, где се концентрација матриксних металопротеиназа значајно повећава фокално на местима руптуре. Како је већ претходно поменуто, функција ових протеиназа је двојака. Наиме, поред тога што активност ових ензима доприноси руптури, упоредо с тим доприноси и регулацији експресије цитокина ангиогенезе. Овим механизмом, матриксне металопротеиназе промовишу процес ангиогенезе и неоваскуларизације, чиме на индиректан начин промовише руптуру, јер се из примарног расцепа интима, процеп шири у дубље слојеве зида посредством новостворених крвних судова који због свог лумена и фрагилне структуре представљају слабу тачку плака/зида. Уласком крви из лумена у дубље делове зида, новоформирани крвни судови представљају локализовани облик ширења хеморагија које потичу од иницијалног процепа у области интима услед руптуре зида. Хеморагија се шири у дубље области зида што доводи до раслојавања зида и потенцијалног процепа и на нивоу медије [9].

Када дође до формирања липидног језгра у развоју атеросклеротског плака, пенасте ћелије макрофага остају распоређене дуж бочних ивица липидног језгра, односно плака. Истраживањима је установљено да макрофаги могу да експримирају гене за протеине који су битни у процесу формирања и процесу моделирања узнапредовалих лезија [37].

6.2.5. Леукоцитна инфилтрација

Осим на маргинама плака, као месту најчешће локализације ћелијских популација у ААА, леукоцитни инфилтрат може се наћи и у спољашњем делу медије и адвентицији. Интересантни су резултати неких студија који показују да је концентрација леукоцита на месту највећег избочења анеуризме и самом месту руптуре знатно нижа [18]. На основу ниске концентрације леукоцита на месту руптуре закључује се да упални процеси ткива немају велики утицај на процес руптуре. На основу доступних литературних података познато је да очувани ендотел у процесу атеросклерозе нема могућност да спречи миграцију леукоцита у субендотел интима ако је оштећена унутрашња еластична мембрана [39]. Матриксне металопротеиназе – такође имају утицај на инфламаторни инфилтрат јер имају

способност модификовања проинфламаторних цитокина, хемокина и експресије мембранских рецептора [9].

6.2.6. Ћелије плака у некрози

Трансмисионом електронском микроскопијом утврђено је да један број ћелија на маргинама плакова карактерисше оток саме ћелије и органела, оштећења плазмалеме, изливање садржаја цитоплазме у екстрацелуларни матрикс, што је све праћено инфламаторном реакцијом и акумулацијом леукоцита, што сугерише да су ове ћелије подлегле некрози.

Запажено је да је некроза праћена лизом ћелија и ослобађањем цитоплазме у екстрацелуларни матрикс, што је праћено инфламацијом околног ткива [18].

Некрози подлежу и глатке мишићне ћелије и пенасте ћелије у плаку. С обзиром да се липидне капи налазе расоређене екстрацелуларно уз пенасте ћелије, претпоставља се да су екстрацелуларни липидни депозити настали пуцањем, односно некрозом ћелија у области атеросклеротичног плака. У прилог овој претпоставци је и податак да су липидне капи распоређене у групама што сугерише да су настале као последица некрозе пенастих ћелија [39]. У ћелијском детритусу могу се наћи делимично оштећене ћелије у процесу некрозе или ћелијски остаци окружени липидним депозитима [37]. Не може се поуздано утврдити да ли оштећена ћелија подлеже некрози и који су то механизми и фактори који је у случају оштећења усмеравају ка некрози. Неки од фактора за које се претпоставља да имају утицаја су специфични цитоплазматски ензими попут дехидрогеназе млечне киселине, која се може тумачити као показатељ цитотоксичности и ћелијске смрти [37].

6.2.7. Ћелије плака у апоптози

Осим ћелија у некрози, на маргинама плакова запажају се и ћелије у фази програмиране ћелијске смрти – апоптозе. Ћелије у апоптози карактерише кодензовани хроматин непосредно уз унутрашњу једрову мембрану, као и фрагментација ћелије и органела уз очувану плазмалему, тако да нема запаљењске реакције. Карактеристична појава која се запажа је одвајање делова плазмалеме са цистернама у којима се налазе фрагменти цитоплазме и органела – апоптотска тела (18).

Специфичност глатких мишићних ћелија је да током апоптозе могу да експримирају *scavenger* рецепторе и на тај начин преусмерити ћелијски циклус ка фенотипској модификацији у пенасте ћелије. Апоптоза је, за разлику од некрозе, „елегантан“ облик

ћелијске смрти. Апоптотска тела фагоцитују макрофаги, па апоптоза за разлику од некрозе, није праћена инфламаторном реакцијом.

Закључак

Биоинжењеринг се заснива на синтези инжењерских знања и метода у циљу решавања проблема из области медицине и биологије, како би се унапредио здравствени третман пацијената, укључујући предикцију и превенцију обољења, дијагнозу, као и начине лечења. Значајна истраживања у области медицине која пружају податке неопходне за истраживања у области биомедицинског инжењеринга јесу и истраживања у области кардиоваскуларног система. Кардиоваскуларна обољења су водећи узрок mortalитета у савремено доба. Обољења срца и крвних судова последица су савременог начина живота, а научници широм света резултатима својих истраживања континуирано пружају допринос у унапређењу терапијских процедура.

Овај мастер рад представља покушај да се на основу бројних података из доступне савремене литературе, а узимајући у обзир специфичности структуре и ембрионалног развоја аорте, прикаже упоредни преглед промена које се одвијају у зиду аорте током патогенезе атеросклеротичне абдоминалне анеуризме. У првом делу описане су основне анатомске карактеристике циркулаторног система, специфичности крвних судова и њихове хистолошке грађе, најбитније морфофункционалне карактеристике артерија еластичног типа, артерија мишићног типа, артериола, микроваскуларног корита и вена, а затим и преглед промена којима подлеже артеријски васкуларни зид током процеса атеросклерозе. Посебна пажња посвећена је патогенези и карактеристикама атеросклеротичне абдоминалне анеуризме аорте, као и факторима који доприносе њеној најзначајнијој компликацији – руптури. Анеуризма је анализирана са аспекта њеног клиничког значаја, приказан је кратак преглед типова анеуризми, начини дијагностиковања и лечења.

Други део рада обухвата анализу морфолошких и функционалних промена које се одвијају у зиду аорте артерија током анеуризме. У овом делу детаљно су описане све фазе атеросклерозе, структурне промене у овим фазама, улога бројних ћелијских популација у овом процесу, као и њихов клинички значај. Промене које се одвијају у зиду артерија у стадијумима иницијалне лезије, масне траке, преатерома, атерома, фиброатерома и компликоване лезије, анализирани су са аспекта молекуларне и васкуларне ћелијске биологије, имунохистохемије, цитологије, патохистологије и патофизиологије. Размотрено је порекло и механизми настанка пенстих ћелија и фенотипске карактеристике васкуларних глатких мишићних ћелија, као и њихова улога у патогенези овог обољења. У последњем одељку приказан је кратак преглед улоге коју ове ћелије имају у инфламаторном одговору васкуларног зида током развојних фаза атеросклерозе.

Литература

1. Kalezić M, Osnovi morfologije kičmenjaka – 4. dopunjeno izdanje Beograd; Zavod za udžbenike, 2006; 368 strana
2. Tanasković I, Anđelković Z. Cirkulatorni sistem. U: Histologija. Prvo izdanje. Anđelkovic Z. (ed), Impressum, Niš, 2009 (1-343). Pp 137-150
3. Filipović N, Osnovi bioinženjeringa, Kragujevac 2012
4. Vasić RN. ANALYSIS OF PATHOMORPHOLOGICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF STENO-OCCLUSIVE AND ANEURYSMAL DISEASE OF THE INFRARENAL PART OF AORTA, Beograd 2018;
5. Tanasković I, Lačković V, Kanjuh V, Kočica M, Aleksić A, Cvetković S, Davidović L, Maksimović Ž. Ultrastrukturne karakteristike ćelija u sastavu plaka aterosklerotične abdominalne aneurizme aorte. Treći kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem, Beograd, SANU, 13-16. maj 2009. Plenarno predavanje
6. <http://struna.ihjj.hr/naziv/racviste-aorte/27515/> pristupljeno: 4. maj 2020.
7. Dobrin, P B. *Animal Models of Aneurysms. Annals of Vascular Surgery*, 1999; 13(6), 641–648.
8. Fukushima H, Ko-bayashi T, Ohtsuka H. Morphological variation on *Cymbella cistula* (Ehr.) Kirchner *Japanese Journal of Water Treatment Biology*, 1989;25: 31-38.
9. Tanasković I, Mladenović-Mihailović A, Ušaj-Knežević S, Stanković V, Aleksić A, Kastratović T, Aleksić A, Lazic Z, Mladenovic-Bogdanovic Z, Zivanovic A, Djuric J, Jovicic U, Sorak M. Histochemijska i imunohistochemijska analiza zida aterosklerotične abdominalne aneurizme aorte sa rupturom zida. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(12): 959-964.

10. Simon Ferlin, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojstva i brodogradnje, Zavod za zavarene konstrukcije - 2016;
11. Kobiyama K, Ley K. *Atherosclerosis. Circulation Research*, 2018; 123(10), 1118–1120.
12. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. *Nutrition and Atherosclerosis. Archives of Medical Research*, 2015; 46(5), 408–426.
13. Jud P, Gary T, Hafner F, Tiesenhausen K, Ott T, Oswald WK, Brodmann M. *Multiple arterial thromboses due to cystic medial degeneration Erdheim-Gsell. Medicine*, 2017; 96(47), e8782.
14. Toth Arpad, Modelovanje aneurizme abdominalne aorte pomoću računarske dinamike fluida, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad – 2013
15. Vuk Joković, Aneurizma abdominalne aorte, Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Kragujevac – 2012
16. Jurišić V, Živančević-Simonović S, Etiologija i patogeneza tumora. U: Đukić A, Đurđević P, Živančević-Simonović S, Jurišić V, Mijatović Lj, Opšta patološka fiziologija. Medicinski fakultet Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, 2002
17. VIRMANI R, BURKE AP, KOLODGIE FD, FARB A. *Pathology of the Thin-Cap Fibroatheroma A Type of Vulnerable Plaque*. *Journal of Interventional Cardiology*, 2003; 16(3), 267–272
18. Tanaskovic I, Lačković V, Kanjuh V, Kočica M, Raonić J, Kanjuh S. Citohistološke karakteristike vaskularnog zida aterosklerotske aneurizme abdominalne aorte. Četvrti Kongres udruženja za aterosklerozu Srbije sa internacionalnim učešćem. Beograd, Hotel Metropol Palace, 20-23. novembar 2014
19. Evangelista A, Maldonado G, Gruosso D, Gutiérrez L, Granato Ch, Villalva N, Galian L, González-Alujas T, Teixido G, Rodríguez-Palomares J. *The Current Role of Echocardiography in Acute Aortic Syndrome*. *Echo Res Pract*, 2019; 1;6(2): R53-R63.
20. <http://www.neonatologija.rs/files/rad21a-KON-2.pdf> pristupljeno: 28. maj 2020.

21. <http://nardus.mpn.gov.rs/bitstream/handle/123456789/8664/Disertacija11520.pdf?sequence=6&isAllowed=y> pristupljeno: 2. jun 2020.
22. Rahman MS, Woollard, K. *Atherosclerosis. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*, 2017;121–144.
23. Carmeliet P, Jain RK. *Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis*. Nature, 2011; 473 (7347) 298–307 33
24. Ho-Tin-Noe B, Michel JB. *Initiation of angiogenesis in atherosclerosis: smooth muscle cells as mediators of the angiogenic response to atheroma formation*. Trends Cardiovasc. Med, 2011; 21 (7) 183–187
25. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. *Vasculitis—What Do We Have to Know? A Review of Literature. The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2018; 153473461880498
26. Krall AS, Christofk HR. *Cell cycle: Division enzyme regulates metabolism*. Nature, 2017; 546 (7658): 357-358.
27. Erion KA, Corkey BE. *Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? Current Obesity Reports*, 2017; 6(2), 178–186.
28. Peng Q, Yao X, Xiang J, Wang Y, Lin, X. (2018). *Acupuncture for hyperlipidemia*. Medicine, 2018; 97(50), e13041
29. Bakić M. Acta Medica Medianae, 2007;46(1):25-29
30. Savić T. Evaluacija i tretman dislipidemije-vodič za kliničku praksu, Evaluacija, dijagnostika I terapija dislipidemija. Dislipidemija i ateroklseroza. Prvo izdanje. Savić T. (ur), Niš: Punta, 2004; pp.9-63
31. Kinley S. Potencijal Vascular benefits of Statins. The American Journal of Medicine, 2005;118:625-75.
32. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285:2486-97

33. O'Donnell M, Shatzel JJ, Olson SR, Daughety MM, Nguyen KP, Hum J, DeLoughery TG. *Arterial Thrombosis in Unusual Sites: A practical review. European Journal of Haematology*. 2018; (6):728-736.
34. Li J, Chen T, Wang D, Song Y, Hong M. *Expression and location of intracellular tissue factor in atherosclerosis stable plaque of ApoE^{-/-} mice. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 2009; 29(4), 457–461.
35. Anzai T. *Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling. Circulation Journal*, 2018; 82
36. Johnson JL. *Metalloproteinases in atherosclerosis. European Journal of Pharmacology*, 2017; 816, 93–106.
37. *A Definition of Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation*, 1995
38. Tanaskovic I, Lackovic V, Radak Dj, Knezevic Usaj S, Lackovic M, Stankovic V, Vulovic M, Pocek L, Kanjuh V. *Ultrastructural characteristics of the vascular wall components of ruptured atherosclerotic abdominal aortic aneurysm. Arch Biol Sci* 2013; 65(4):1271-1278
39. Vuković I. *Imunohistohemijska i ultrastrukturalna analiza remodelovanog zida aorte. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac*, 2006.
40. Shinde AV, Humeres C, Frangogiannis NG. *The role of α -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2017; 1863(1), 298–309. 2016.11.006
41. Dave JM, Bayless KJ. *Vimentin as an Integral Regulator of Cell Adhesion and Endothelial Sprouting. Microcirculation*, 2014; 21(4), 333–344
42. Hnia K, Ramspacher C, Vermot J, Laporte J. *Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function. Cell and Tissue Research*, 360 2014;(3), 591–608.

43. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*, 2013;13(1):24-57
44. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. *Foam cells in atherosclerosis. Clinica Chimica Acta*, 2013; 424,