

ФИБРОЗНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Я.Ш. Шварц, Е.А. Чересиз

*ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В обзоре приводятся современные представления о вариантах развития атеросклеротического повреждения сосудов, дается описание атерогенеза как хронического воспалительного и фибропластического процесса, характеризуются основные медиаторы и цитокины, участвующие в эволюции атеросклеротической бляшки. Основной акцент делается на роли в атерогенезе взаимоотношений мононуклеарных фагоцитов и клеток-продуцентов соединительной ткани.

Ключевые слова: атеросклероз, фиброз, макрофаг, фибробласт, гладкомышечная клетка.

В настоящее время атеросклероз рассматривается как своеобразный хронический воспалительный процесс с фибросклеротическим компонентом [1, 2]. Считается, что от выраженности этого компонента зависит стабильность атеросклеротических бляшек и вероятность развития таких фатальных осложнений атеросклероза, как инфаркт миокарда и инсульт [3–6]. Главная причина этих осложнений – нарушение формирования и целостности фиброзной покрышки на люминальной поверхности бляшки. Наивысшая смертность от фатальных осложнений атеросклероза наблюдается в России [7–9]. Несмотря на определенные успехи в лечении заболеваний, вызванных атеросклерозом, существующие терапевтические методы коррекции/стабилизации атеросклеротических поражений сосудов нельзя назвать удовлетворительными [10]. Хотя течение и исход фиброзного процесса в зоне атеросклеротического поражения определяют судьбу больного, усилия по поиску средств терапевтического вмешательства в этот процесс остаются недостаточными. Настоящая статья представляет собой обзор, вводящий в проблему фиброгенеза при атеросклерозе.

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ

Наиболее ранним видимым повреждением сосудов при развитии атеросклероза являются жировые полосы (инициальные атеросклеротические бляшки). В их состав входит утолщенная область интимы, состоящая из макрофагов (Мф) с большим количеством крупных липидных включений (пенистые клетки), лимфоцитов и гладкомышечных клеток. Атеросклеротические бляшки развиваются в результате накопления в субэндотелиальном пространстве липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), адгезии к активированному эндотелию и трансмиграции/рекрутирования в эту область моноцитов (Мн)-Мф и формирования пенистых клеток, последующей пролиферации гладкомышечных клеток и продукции соединительной ткани. Гистологически и клинически, согласно классификации Комитета сосудистых поражений Американской ассоциации сердца (The American Heart Association (AHA) Committee on Vascular Lesions), бляшки подразделяются на шесть основных типов (см. таблицу) [11–13], однако их последовательная номенклатура (I, II, ...) далеко не всегда отража-

Шварц Яков Шмулевич – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний, e-mail: yshschwartz@mail.ru

Чересиз Екатерина Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний, e-mail: e.cheresiz@yandex.ru

Классификация атеросклеротических повреждений сосудов по АНА (1994–2000 гг.)

Тип атеросклеротического повреждения		Клеточный состав
I	Инициальные изменения	Отдельные Мф-пенистые клетки
II	Минимальные изменения IIa склонные к прогрессии (избыток ГМК) IIb резистентные к прогрессии (мало ГМК)	Большое количество пенистых клеток Малое количество Лф Отдельные тучные клетки
III	Преатерома	Отдельные зоны плотно упакованных внеклеточных липидов Липидные включения в ГМК
IV	Атерома	Конфлуэнтное внеклеточное липидное ядро Повышенное количество Лф Количество ГМК снижается, оставшиеся ГМК имеют толстую базальную мембрану
V	Фиброатерома	Фиброзная ткань Большое количество ГМК в интиме
VI	Геморрагические/тромботические повреждения	В повреждении обнаруживаются разрывы и/или тромбы
VII	Кальцификация	Появление кальцификатов
VIII	Фиброзные повреждения	Липидное ядро отсутствует

ет их эволюцию. При дегенеративном процессе в интиме бляшка превращается в атерому. Как правило, в центре бляшки образуется не содержащее клеток липидное или липидно-некротическое ядро, а ее люминальная поверхность покрывается фиброзной тканью, состоящей из α -актин-позитивных гладкомышечных клеток (ГМК) и экстрацеллюлярного матрикса. В далеко зашедших атероматозных повреждениях вокруг бляшки и в фиброзной покрышке находится много – иногда до 20 % – Т-лимфоцитов (Лф). Конечным результатом развития бляшки может быть атеротромбоз, поражающий коронарные, цереброваскулярные или периферические артериальные сосуды, и ответственный за тяжелые, часто фатальные клинические осложнения атеросклероза.

Фундаментальными работами M.J. Davies [14, 15], E. Falk [16] и позднее группы R. Virmani [17] установлено, что коронарные атеросклеротические бляшки существуют в двух основных формах: 1) стабильные бляшки, имеющие толстую фиброзную покрышку и относительно маленькое липидное ядро, крайне редко приводящие к тромбоэмболическим осложнениям, и 2) нестабильные (уязвимые) бляшки, содержащие, как правило, большое липидное ядро, покрытое тонкой фиброзной покрышкой, склонной к «разрыву» (rupture) с формированием тромбов, часто приводящих к летальным тромбоэмболическим осложнениям.

За разрыв нестабильной бляшки отвечают преимущественно Мф: как правило, разрыв происходит в наиболее тонкой коллаген-обедненной части фиброзной покрышки, которая нахо-

дится на ее периферии («плечи» или «воротник» бляшки) – в этой области клеточные элементы представлены почти исключительно Мф, тогда как в центральной коллаген-богатой части покрышки большая доля клеток – это ГМК [3]. Молекулами-эффекторами разрыва фиброзной покрышки являются матриксные металлопротеиназы (ММР), а их основными клеточными продуцентами – Мф.

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ КАК ХРОНИЧЕСКИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ФИБРОПЛАСТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Образование и эволюция бляшки имеют все признаки хронического воспалительного ответа, в том числе альтерация сосудистой ткани, формирование воспалительной инфильтрации, генерация про- и противовоспалительных медиаторов и цитокинов [18]. Одновременно динамика клеточных соединительнотканых элементов и экстрацеллюлярного матрикса демонстрирует все признаки фибропролиферативного процесса, включая фиброплазию и отложения соединительной ткани (СТ). О том, что фиброзный процесс при атеросклерозе – неотъемлемое звено патогенеза, свидетельствует молекулярный состав бляшек и, в частности, то, что доля коллагена составляет до 60 % [3], а по некоторым данным [19] до 90 % всего белка атеросклеротической бляшки. Как и при других фибропролиферативных заболеваниях, бляшка содержит главным образом интерстициальный коллаген I и III типа, а коллаген I типа составляет примерно две трети от тотального коллагена [20].

Вместе с тем в нормальной артериальной ткани человека не удается найти клетки, синтезирующие коллаген I типа [3]. В далеко зашедших атероматозных поражениях выявляется повышение концентрации коллагена V и VIII типа [19]. Большое количество коллагена IV типа, характерного для базальных мембран, обнаруживается в фиброзной покрывке, причем концентрические слои этого коллагена располагаются вокруг ГМК [3]. Анализ атеросклеротических бляшек у больных с инфарктом миокарда продемонстрировал, что основная причина разрыва бляшек и образования в них поверхностных эрозий – воспалительный процесс в области атероматозных поражений [21, 22]. R. Virmani с коллегами показали [23, 24], что не только разрыв бляшки, но и поверхностные эрозии могут быть причиной коронарного тромбоза.

Ранние стадии атерогенеза. Признаки воспаления наблюдаются на всех стадиях атерогенеза. Причем ключевой фигурой на протяжении всего этого процесса являются Мн-Мф. На ранних стадиях фокально – в области формирования жировых полос [25], происходит активация эндотелия и экспрессия на нем хемокинов, включая MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), ИЛ-8, молекул адгезии, в том числе ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), E- и P-селектинов, приводящие к маргинации, замедленному роллингу и рекрутированию Мн и изредка Лф. Классическими работами M. Wolman и E. Gaton по частичной элиминации Мн-Мф при атерогенезе продемонстрировано обязательное наличие этих клеток для развития атером [26, 27]. Существует поистине огромное количество экспериментальных доказательств того, что рекрутирование Мн в интиму – важнейшее и абсолютно необходимое патогенетическое звено атерогенеза [28]. Воздействия на это звено достаточно, чтобы вызвать атеропротекцию: так, в модели атеросклероза, вызванной апоЕ-дефицитом у мышей, гипоморфные варианты VCAM-1 значительно тормозят формирование атеросклеротических бляшек [29, 30]. Чаще всего рекрутирование Мн в атерогенную область происходит в местах бифуркации сосудов, где нарушен ламинарный ток крови и имеет место напряжение сдвига. Рекрутирование Мн, очевидно, связано с дисфункцией эндотелия в зоне бифуркации/формирования бляшки, так как в эндотелии промоторы многих атеропротективных генов, например гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), имеют респонсивные элементы, отвечающие за напряжение сдвига [31]. При активации eNOS продуцирует NO, который ин-

гибирует NFκB-опосредованную транскрипцию VCAM-1 [32].

Большинство молекул, участвующих в рекрутировании Мн в сосудистую ткань, индуцируется при гиперхолестеринемии. Ни в одной экспериментальной модели атеросклероза процесс не развивается без существенного повышения уровня холестерина (ХС) в плазме крови. При уровне ХС ниже 150 мг/дл атеросклероз у человека не развивается даже в присутствии факторов риска, таких как гипертония, диабет и курение, и, наоборот, чем выше уровень ХС, тем выше риск развития атеросклероза [33]. В 1908 г. Александр Игнатовский показал [34], что экспериментальный атеросклероз у кроликов можно вызвать кормлением их молоком и яичным желтком, т.е. богатой ХС диетой, а в 1913 г. Н. Аничков и С. Халатов [35] воспроизвели атеросклероз у кроликов добавлением в пищу чистого ХС. Поэтому все теории развития атеросклероза, за исключением очень экзотических [36, 37], связывают появление атерогенных медиаторов и цитокинов в артериальных сосудах с патогенетической ролью ХС. Дополнительными патогенетическими факторами могут быть альтерирующие агенты, например, хроническая инфекция (*S. pneumonia*, периодонтальные возбудители, цитомегаловирусы и др.) [38], окислительный стресс [39] или гипергомоцистеинемия [40]. Основными носителями атерогенного ХС в крови являются ЛПНП. Считается, что ЛПНП, проникающие в субэндотелиальное пространство, являются/становятся окислительно модифицированными или модифицированными другими способами, такими как гликозилирование, агрегация или инкорпорация в иммунные комплексы. Модификация ЛПНП – исходная причина экспрессии молекул адгезии и хематтрактантов, а также генерации провоспалительных медиаторов [28, 33]. Окисленные ЛПНП индуцируют экспрессию MCP-1 на эндотелии, ГМК и других клетках [41]. В Мн модифицированные ЛПНП, в том числе минимально модифицированные, индуцируют экспрессию CCR-2 – рецептора для хематтрактанта MCP-1. У апоЕ- и у ЛПНП-рецептор(ЛПНП-R)-дефицитных мышей мутация по MCP-1 или по CCR-2 снижает инфильтрацию Мн-Мф. Модифицированные ЛПНП индуцируют в Мф NFκB-опосредованную транскрипцию и продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8), хематтрактанта для гранулоцитов, который у ЛПНП-R-дефицитных мышей индуцирует также адгезию Мн к эндотелию. Возможно, часть провоспалительных атерогенных эффектов окисленные ЛПНП оказывают через рецепторные молекулы Мф для бактериальных

липополисахаридов (ЛПС) — TLR4 (toll-like receptor-4), так как имеются сообщения о способности этих частиц активировать TLR4 в отсутствие ЛПС [33].

Модификация придает ЛПНП отрицательный заряд и в результате такие частицы перестают опознаваться классическими ЛПНП-рецепторами регулируемым образом по механизму, описанному J.L. Goldstein и M.S. Brown [42], но распознаются и захватываются сквенджер-рецепторами (ScR) Мф в неограниченном объеме. В результате Мф аккумулируют ЛПНП в огромных количествах, трансформируясь в пенистые клетки и образуя клеточный субстрат для формирования жировых полос.

Стадии прогрессии атеросклероза. При прогрессировании атеросклероза Мн дифференцируются, превращаются в активированные Мф, в процесс постепенно вовлекаются ГМК; в развитых атероматозных повреждениях находят Т-, В- и NK-клетки, нейтрофилы, тучные, дендритные и др. типы клеток. Модифицированные ЛПНП ингибируют активацию трансформирующего фактора бета (ТФР-β) [43] и индуцируют в Мф транскрипцию и продукцию туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФ-α), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1-β), макрофагального колонистимулирующего фактора (М-КСФ), которые в свою очередь усиливают и поддерживают экспрессию молекул адгезии и рекрутирование Мн-Мф в зону атерогенного воспаления. Например, ТНФ-α и ИЛ-1-β через NFκB транскрипционно индуцируют VCAM-1 [44]. Кроме того, ТНФ-α, ИФН-γ и другие провоспалительные цитокины обеспечивают высокую проницаемость эндотелиального барьера для рекрутируемых клеток, воздействуя на кадгерин-катениновый комплекс межклеточных контактов, зависимый от малых G-белков Rho (в частности, CDC42 и Rac), контролирующих динамику актинового цитоскелета [45]. В модификации этого комплекса и в миграции ГМК принимают участие MMP [46]. Таким образом, рекрутирование все новых порций мононуклеарных фагоцитов в очаг атерогенеза, однажды начавшись, происходит на всех стадиях активного развития атеромы.

М-КСФ стимулирует дифференцировку Мн в Мф и повышает экспрессию на них ScR-A, которые наряду с ScR CD36 участвуют в интериоризации окисленных ЛПНП. У мышей-нокаут по апоЕ и ЛПНП-R и одновременно по М-КСФ атеросклероз значительно менее выражен, чем у таких же М-КСФ^{+/+} мышей. Липиднагруженные пенистые клетки наряду с другими клеточными элементами становятся источниками множества хематтрактантов, цитокинов и

факторов роста. Под их действием популяция ГМК в интимае возрастает. У человека большая часть ГМК расположена в медио-сосудистой стенке, но определенная их часть присутствует и в интимае (у кроликов и мышей ГМК в интимае исходно отсутствует и атеросклеротические повреждения развиваются без утолщения интимы). Эта область обычно обозначается как «утолщение интимы». По данным А.Н. Орехова и соавт. [47], численность ГМК в интимае атеросклеротических бляшек аорты человека увеличена вдвое. Рост численности ГМК происходит за счет миграции ГМК из медио-сосудистой и за счет пролиферации ГМК. На разных моделях атеросклероза у человека, кроликов и мышей показано, что миграция ГМК проходит сквозь область инфильтрации Мф/пенистыми клетками, секретирующими В-цепи PDGF (platelet derived growth factor) и гепарин-связывающий EGF (epidermal growth factor), обладающих свойствами хематтрактантов для ГМК [48]. Клеточная картина интимы представляет на этом этапе мозаику Мн-Мф с пенистыми клетками и ГМК с небольшой примесью Т-клеток. Активированный эндотелий продуцирует PDGF-BB и IGF-1 (insulin-like growth factor 1), создавая градиент хематтрактантов для дальнейшей миграции ГМК к эндотелию и формированию фиброзной покрышки. На более поздних стадиях морфогенеза фиброзной ткани атеросклеротического повреждения ГМК мигрируют циркуферентно и в сторону периферии от мест пролиферации, а вновь привлекаемые Мн-Мф и Т-клетки мигрируют преимущественно по периферии образовавшейся фиброзной покрышки. Пролiferация ГМК стимулируется ТФР-β (см. ниже), а также PDGF, aFGF (acid fibroblast growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), IGF-1, EGF при участии компонентов экстрацеллюлярного матрикса, активирующих или нейтрализующих эффекты факторов роста [48]. В формирование неоинтимы могут вносить вклад ГМК и, возможно, эндотелиоциты костно-мозгового происхождения [49–52]. На многих неоинтимальных клетках очень слабо представлены типичные маркеры ГМК, включая десмин, α-актин или миозин [53–55], что дает основание предполагать фибробластное [56] или неопределенное мезенхимальное [57–59] происхождение этих клеток. Выказывается предположение, что некоторые неоинтимальные ГМК могут происходить из адвентициальных Фб, подвергшихся трансдифференцировке [60]. Не исключено, что большая часть ГМК в очаге атерогенеза, появившаяся в результате их пролиферации, происходит из клональной экс-

пансии малого количества клеток [61, 62]. По мнению S.M. Schwartz с коллегами [63, 64], в зоне утолщенной интимы и неоинтимы реплицирующиеся ГМК происходят главным образом из моноклонов, а в подлежащей медиі имеют поликлональное происхождение.

ГМК медиі имеют контрактильный фенотип и экспрессируют α -тропомиозин, тяжелые цепи миозина, или α -актин, в то время как ГМК, Фб и Фб-подобные клетки, оказавшиеся в интими и переставшие пролиферировать [3], теряют маркеры контрактильности и приобретают способность в больших количествах синтезировать молекулы СТ-матрикса, протеазы и цитокины [65]. Иными словами, попадая в медиальный слой, ГМК подвергаются действию макрофагальных и пр. атерогенных факторов и претерпевают трансдифференцировку. Способность таких клеток синтезировать коллаген повышается в 25–50 раз [66, 67]. К тому же они экспрессируют значительно большее количество ЛПНП- и Sc-рецепторов, обеспечивающих более эффективный захват липопротеинов [68, 69]. Одним из триггеров трансдифференцировки ГМК могут быть окисленные компоненты липопротеинов [70].

Провоспалительные цитокины ТНФ- α , ИЛ-1- β и М-КСФ повышают экспрессию ЛПНП-R и апоЕ/LRP/ЛПОНП-R на ГМК – рецепторов, которые обеспечивают захват не только нативных ЛПНП, но также ферментативно модифицированных ЛПНП и ремнантов хиломикрон. В поглощении ГМК окисленных ЛПНП могут участвовать сквенджер-рецепторы CXCL16/SR-PSOX, обнаруживаемые в атеросклеротически измененных, но не здоровых сосудах [71–73]. В сформированных атеромах аккумуляция липидов и ХС в Мф и в ГМК сопровождается недостаточностью систем их экскреции из клеток – АТФ-связывающих кассетных белков-транспортеров ABCA1 и ABCG1 [74]. Поэтому часть ГМК атероматозных повреждений становятся нагруженными липидами и напоминают пенные клетки, происходящие из Мф. Такие ГМК утрачивают способность синтезировать коллагеновые фибриллы, приобретают воспалительный фенотип и, подвергаясь апоптозу, вносят вклад в увеличение липидного ядра бляшки и ее дестабилизацию [75].

ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ/ФИБРОГЕННЫЕ ЦИТОКИНЫ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

ГМК артериальной стенки, так же как и органоспецифические Фб в других органах, подобно Мф, в ответ на стимуляцию могут синтезировать как про- (ИЛ-1- β , ИЛ-18, МСР-1, МІФ

и др.), так и противовоспалительные (PDGF-BB, ТФР- β и др.) цитокины [65, 76]. В формирование и рост атеромы вовлечены оба типа цитокинов: первые при рекрутировании Мн-Мф и клеток других типов и их активации, а вторые – при формировании интимального утолщения, неоинтимы и фиброзной покрывки. На этом этапе в атероме специфическая элиминация 50–70 % ГМК у apoE^{-/-}-мышей повышает число Мф и объем некроза и одновременно уменьшает в ней содержание СТ-матрикса и толщину фиброзной покрывки [77]. Это означает, что в стабильно растущей атероме ГМК реализуют преимущественно противовоспалительные и профиброзные функции. Важнейшим медиатором этих функций считается ТФР- β , источником которого являются Мф, и ГМК.

ТФР- β ингибирует рост неактивированных ГМК из интактных сосудов и слабо индуцирует в них продукцию коллагена, но в ГМК, выделенных из атеросклеротических бляшек, ТФР- β – эффективный индуктор роста и коллагенообразования [78]. В клетках атеросклеротических бляшек и зон рестеноза выявляется нестабильность гена ТФР- β RII, и клетки с такой вариативностью ТФР- β RII способны продуцировать избыточное количество коллагена [79]. В инициальных бляшках и атероматозных повреждениях с патологическим утолщением интимы иммуногистохимически ТФР- β и ТФР- β RII представлены весьма обильно [80], и ингибирование передачи ТФР- β -сигнала резко тормозит образование неоинтимы [81]. По данным Mallat с соавт., в сформированных бляшках антитела к ТФР- β усиливают распространенность атеросклеротических повреждений и делают бляшки нестабильными [82]. По сходным данным группы E. Lutgens [80], блокада функций ТФР- β хроническим введением растворимого рецептора ТФР- β RII у apoE^{-/-}-мышей меняет фенотип атеросклеротических бляшек с «фиброзного» на «воспалительный»: достоверно уменьшается площадь бляшек и выраженность фиброза, значительно увеличивается число инфильтрирующих Мн-Мф и других воспалительных клеток, возрастает объем липидных ядер, появляются интрабляшковые геморрагии и отложения фибрина. F. Cipollone с коллегами [83] сообщили о ТФР- β -обусловленной стабилизации бляшек у человека. Они показали, что ТФР- β обнаруживается преимущественно по периферии бляшек (в «плечах» фиброзной покрывки), колокализуясь с повышенным количеством коллагена. При этом в бляшках у больных, проходивших эндоартериоэктомию и не имевших клинических симптомов ишемической болезни сердца (ИБС), уровень ТФР- β был в 3 раза выше, чем у та-

ких же пациентов с приступами ИБС. Вместе с высоким уровнем ТФР- β у асимптоматических больных значительно снижалась инфильтрация Мн-Мф и Лф. Между сердечно-сосудистыми заболеваниями у человека и полиморфизмом ТФР- β и ТФР- β R выявлена определенная связь [84].

В определенном смысле ТФР- β играет двойственную роль: с одной стороны, он тормозит развитие атеромы, ингибируя провоспалительный ответ в бляшке, а с другой – увеличивает размер бляшки, способствуя росту неоинтимы и фиброзной покрышки. Однако у человека размер бляшек имеет гораздо меньшее прогностическое значение для острых васкулярных симптомов, чем их состав [80], и поэтому фиброгенная и противовоспалительная роль ТФР- β является, по сути, антиатерогенной. Более того, ТФР- β – эффективный регулятор ХС гомеостаза, тормозящий образование пенных клеток за счет down-регуляции генов, связанных с захватом ЛПНП, и up-регуляцией генов обратного транспорта ХС из клетки. Так, ТФР- β снижает экспрессию ЛПНП-R, ScR-A, VI, CD36 и CD163 и одновременно повышает экспрессию ABCA1 и ABCG1 [85, 86]. Кроме того, ТФР- β через супрессию трансактивационной функции SP1 ингибирует в Мф транскрипцию липопротеинлипазы [87], одного из важнейших проатерогенных ферментов [88], который каталитически участвует в образовании ЛПНП из ЛПОНП и некаталитически – в связывании и захвате липопротеинов Мф и другими клетками [89]. Наконец, активируя JNK, p38 киназу, протеинкиназу СК2 и c-Jun/AP-1, ТФР- β индуцирует в Мн и Мф экспрессию и продукцию апоЕ – апопротеина, который осуществляет атеропротективные функции, участвуя в распознавании и клиренсе липопротеиновых частиц и в экскреции ХС из клеток [90].

В части сформированных атеросклеротических бляшек с большим количеством Мн-Мф и Лф преобладает провоспалительный цитокиновый паттерн [32, 33]. Провоспалительные цитокины индуцируют активную продукцию широкого спектра ММР, включая ММР-1, 3, 8, 9, 12, 14, 16, а также секрецию лизосомальных гидролаз, что делает бляшки нестабильными, т.е. склонными к истончению и разрыву фиброзной покрышки либо к образованию поверхностной эрозии [46, 91, 92]. Вместе с повышением активности ММР ТНФ- α , ИФН- γ и др. провоспалительные цитокины снижают продукцию и активность лизилоксигеназы, повышенной под действием ТФР- β [93]. В результате нарушается образование поперечных сшивок коллагена и

эластина [94], появляются растворимые формы коллагена, крайне уязвимые для атаки ММР, и происходит дезорганизация СТ, способствующая дестабилизации бляшки [93]. В таких бляшках оборот клеток инфильтрата и их апоптотическая гибель, в первую очередь макрофагальных пенных клеток [33, 95], значительно ускорены, что приводит к формированию большого липидного ядра. Быстрое разрушение СТ-матрикса вызывает аноиксис – вид апоптоза, который вызывается нарушением взаимодействия клетка – матрикс. Другие индукторы апоптоза – высокие концентрации окисленных ЛПНП, окисленных производных ХС (оксистеролы), ТНФ- α , Fas лиганда, NO, недостаток факторов роста, гипоксия/дефицит АТФ, внутриклеточное накопление неэстерифицированного («свободного») ХС и др. [96]. Апоптоз Мн-Мф снижает клеточность провоспалительной инфильтрации и на ранних стадиях может тормозить атерогенез; при развитой атероме он усиливает рекрутирование Мн и дестабилизацию бляшек [97, 98]. Апоптоз ГМК снижает число коллагенообразующих клеток и повышает уязвимость бляшек. Некротическая гибель пенных клеток – нередко наблюдаемое событие [96]. Противоспалительные цитокины ИЛ-10 и ТФР- β , как мы уже упоминали, ингибируют экспрессию ММР и стимулируют продукцию ТМР. Таким образом, при атерогенезе ТНФ- α , ИФН- γ и др. провоспалительные цитокины оппозитны фиброгенным цитокинам точно так же, как при других органосклерозах [99, 100].

Кроме катастрофических атеротромботических последствий разрыва бляшек чрезвычайно опасны осложнения атеросклероза в виде формирования аневризм. По современным представлениям интимальный рост и/или стенозирующий процесс приводят к вазоконстрикции, которая индуцирует ММР-2, 3, 9, 12-опосредованное расширяющее сосуд ремоделирование СТ меди и адвентиции, направленное вовне артерии. Это дилатирующее ремоделирование устраняет неблагоприятные гемодинамические последствия сужения просвета артерии, но в то же время ведет к экспансии воспалительно-деструктивного процесса во внешние слои сосудистой ткани и к формированию микроаневризм. В эксперименте такие микроаневризмы, лежащие в основании бляшки, часто наблюдаются у апоЕ-дефицитных мышей. Таким образом, аневризмальная дилатация, с одной стороны, и дестабилизация и разрыв бляшки – с другой, могут быть разными проявлениями одного трансмедиального деградирующего СТ процесса [91].

Итак, атеросклероз – хронический стадийный иммуновоспалительный процесс с поствоспалительным фиброгенным ответом и, иногда, с выраженной деструкцией сформированной СТ. Для прогноза заболевания фиброзные изменения, если они не приводят к патологическому стенозу, – благоприятный результат, а дегенерация СТ чревата самыми серьезными осложнениями. Фиброзную бляшку типа VIII можно считать полным заживлением атеросклеротического повреждения, тогда как разрыв фиброзной покрышки или эрозию – фатальной недостаточностью фиброгенного ответа. С чем связано преобладание воспалительно-деструктивного или противовоспалительного и профиброзного спектра цитокинов в Мф и других клетках инфильтрата и, таким образом, судьба процесса – не известно. Дестабилизация бляшки происходит как правило на отдаленных сроках атеросклероза: от развития липидных полос и пятен до формирования атероматозного поражения и разрыва бляшки проходят годы и десятилетия. Почему атерогенный воспалительный процесс течет так долго и принимает хронический характер с самого начала процесса, практически минуя острую стадию, не ясно. Моноциты-Мф атеромы и, по крайней мере частично, ГМК неоинтимы имеют костно-мозговое происхождение. Однако, как меняется костно-мозговое кроветворение, в том числе миелопоэз, при атерогенезе и какова его потенциальная роль в регуляции течения патологического процесса – практически не исследованная область. Не исключено, что одним из главных источников гистогенеза ГМК и других клеток-продуцентов СТ в очаге атеросклеротического воспаления являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Считается, что хорошо развитые атеросклеротические бляшки практически не претерпевают обратного развития. Поиск подходов к регуляции взаимоотношений Мф–ГМК и Мф–МСК для стабилизации бляшки и достижения обратимости процесса – предмет будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loppnow H., Werdan K., Buerke M. Vascular cells contribute to atherosclerosis by cytokine- and innate-immunity-related inflammatory mechanisms // *Innate Immun.* 2008. Vol. 14, N 2. P. 63–87.
2. Soliman A., Kee P. Experimental models investigating the inflammatory basis of atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2008. Vol. 10, N 3. P. 260–271.
3. Rekhter M.D. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough // *Cardiovasc. Res.* 1999. Vol. 41. P. 376–384.
4. Kullo I.J., Edwards W.D., Schwartz R.S. Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications // *Ann Intern. Med.* 1998. Vol. 129. P. 1050–1060.
5. Kovanen P.T., Mäyränpää M., Lindstedt K.A. Drug therapies to prevent coronary plaque rupture and erosion: present and future // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. Vol. 170. P. 745–776.
6. Shah P.K. Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion // *Prog Cardiovasc. Dis.* 2002. Vol. 44, N 5. P. 357–368.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России // *Сердце.* 2003. № 2. С. 58–61.
8. Маколкин В., Осадчий К. Современные особенности лечения стабильной стенокардии. URL: <http://pentadent.ru/pet/cardiology/s/6578.1.html>;
9. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта // НИИ неврологии РАМН, Научный центр по изучению инсульта Минздрава РФ. Москва. URL: <http://www.nedug.ru/lib/lit/nevrol/01nov/nevrol20/nevrol.htm>
10. Волков В.И. Фармакотерапия атеросклероза: решенные и нерешенные вопросы. URL: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2003/4/volkov.htm
11. Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1177–1178.
12. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis // *Am. Heart Association. Circulation.* 1995. Vol. 92. P. 1355–1374.
13. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis // *Am. Heart Association. Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14. P. 840–856.
14. Davies M.J., Thomas T. The pathological basis and microanatomy of occlusive thrombus formation in human coronary arteries // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1981. Vol. 294. P. 225–229.
15. Davies M.J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis // *Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 2013–2020.
16. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi // *Br. Heart J.* 1983. Vol. 50. P. 127–134.
17. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1262–1275.
18. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115–126.
19. Plenz G., Dorszewski A., Breithardt G., Robenek H. Expression of type VIII collagen after cholesterol diet and injury in the rabbit model of atherosclerosis

- sis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 1201–1209.
20. **Adiguzel E., Ahmad P.J., Franco C. and Bendeck M.P.** Collagens in the progression and complications of atherosclerosis // *Vascular Medicine*. 2009. Vol. 14, N 1. P. 73–89.
 21. **Kolodgie F.D., Narula J., Burke A.P. et al.** Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157. P. 1259–1268.
 22. **Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M., Das P.K.** Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology // *Circulation*. 1994. Vol. 89. P. 36–44.
 23. **Farb A., Burke A.P., Tang A.L. et al.** Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1354–1363.
 24. **Virmani R., Burke A.P., Farb A.** Plaque rupture and plaque erosion // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 82. Suppl. 1. P. 1–3.
 25. **Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L.** Adhesion molecules and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 170. P. 191–203.
 26. **Wolman M., Gaton E.** Reappraisal of the role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Pathobiology*. 1991. Vol. 59, N 2. P. 92–95.
 27. **Gaton E., Wolman M.** Macrophage activation in the prevention or regression of atherosclerosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1984. Vol. 168. P. 15–36.
 28. **Osterud B., Bjorklid E.** Role of monocytes in atherogenesis // *Physiol. Rev.* 2003. Vol. 83. P. 1069–1112.
 29. **Cybulsky M., Gimbrone Jr. M.A.** A major role for VCAM-1 but not ICAM-1 in early atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 1255–1262.
 30. **Libby P.** Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. 2002. Vol. 420. P. 868–874.
 31. **Topper J.N., Gimbrone M.A.** Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype // *Mol. Med. Today*. 1999. Vol. 5. P. 40–46.
 32. **Mehra V.C., Ramgolam V.S., Bender J.R.** Cytokines and cardiovascular disease // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 78. P. 805–818.
 33. **Tedgui A., Mallat Z.** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 515–581.
 34. **Ignatowski A.** Wirkung der tierischen Nahrung auf den Kaninchenorganismus // *Ber. Milit-med Akad.* 1908. Vol. 16. P. 154–176.
 35. **Anitschkow N., Chalатов S.** Ueber experimentelle Cholesterinsteatose // *Zbl. Allg. Path. Path. Anat.* 1913. Vol. 24. P. 1–9.
 36. **Медведев Ж.А.** Холестерин: наш друг или враг? // *Наука и жизнь*. 2008. № 1. С. 60–64.
 37. **Медведев Ж.А.** Холестерин: наш друг или враг? // *Наука и жизнь*. 2008. № 2. С. 62–67.
 38. **Epstein S.E., Zhu J., Najafi A.H., Burnett M.S.** Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture // *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 3133–3141.
 39. **Heistad D.D.** Oxidative Stress and Vascular Disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. 689–695.
 40. **Antoniades C., Antonopoulos A.S., Tousoulis D. et al.** Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials // *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. P. 6–15.
 41. **Berliner J.A., Territo M.C., Sevanian A. et al.** Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85, N 4. P. 1260–1266.
 42. **Brown M.S., Goldstein J.L.** A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // *Science*. 1986. Vol. 232. P. 34–47.
 43. **Sakamoto Y., Miyazaki A., Tamagawa H. et al.** Specific interaction of oxidized low-density lipoprotein with thrombospondin-1 inhibits transforming growth factor-beta from its activation // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 183, N 1. P. 85–93.
 44. **Collins T., Cybulsky M.I.** NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 255–264.
 45. **Ramchandran R., Mehta D., Vogel S.M. et al.** Critical role of Cdc42 in mediating endothelial barrier protection in vivo // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008. Vol. 295, N 2. P. L363–L369.
 46. **Newby A.C.** Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates // *Cardiovascular. Research*. 2006. Vol. 69. P. 614–624.
 47. **Orekhov A.N., Andreeva E.R., Krushinski A.V. et al.** Intimal cells and atherosclerosis: Relationship between the number of intimal cells and major manifestations of atherosclerosis in the human heart // *Am. J. Pathol.* 1986. Vol. 125. P. 402–415.
 48. **Newby A.C., Zaltsman A.B.** Fibrous cap formation or destruction — the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation // *Cardiovascular. Research*. 1999. Vol. 41. P. 345–360.
 49. **Ильинская О.П., Антропова Ю.Г., Калинина Н.И. и др.** Выявление с помощью гнездовой полимеразной цепной реакции клеток костно-мозгового происхождения в неинтимальном утолщении сонной артерии крысы // *Онтогенез*. 2008. Т. 39, № 4. С. 282–288.
 50. **Ильинская О.П., Кудряшова Е.Ю., Антропова Ю.Г. и др.** Происхождение клеток неинтимы, образованной в сонных артериях крыс, после баллонной ангиопластики // *Цитология*. 2003. Т. 45, № 7. С. 678–689.
 51. **Hillebrands J.-L., Klatter F.A., van den Hurk B.M. et al.** Origin of neointimal endothelium and α -actin-positive smooth muscle cells in transplant arteriosclerosis. // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107, N 11. P. 1411–1422.
 52. **Hillebrands J.-L., Klatter F.A., Rozing J.** Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant arteriosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 3. P. 380–387.
 53. **Kocher O., Gabbiani G.** Cytoskeletal features of normal and atheromatous human arterial smooth muscle cells // *Hum. Pathol.* 1984. Vol. 17. P. 875–880.

54. Wilcox J.N., Smith K.M., Williams L.T. et al. Platelet-derived growth factor mRNA detection in human atherosclerotic plaques by in situ hybridization // J. Clin. Invest. 1988. Vol. 82. P. 1134–1143.
55. Glukhova M., Kabakov A., Frid M. Modulation of human aorta smooth muscle cell phenotype: a study of muscle-specific variants of vinculin, caldesmon and actin expression // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. Vol. 85. P. 9542–9546.
56. Shi Y., O'Brien J., Fard A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries // Circulation. 1996. Vol. 94. P. 1655–1664.
57. Wilcox J., Scott N. Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis // Int. J. Cardiol. 1996. Vol. 54. P. S21–S35.
58. Holifield B., Helgason T., Jemelka S. et al. Differentiated vascular myocytes: are they involved in neointimal formation? // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 97, N 3. P. 814–825.
59. Frid M.G., Dempsey E.C., Durmowicz A.G., Stenmark K.R. Smooth muscle cell heterogeneity in pulmonary and systemic vessels: Importance in vascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. Vol. 17. P. 1203–1209.
60. Zalewski A., Shi Y., Johnson A.G. Diverse origin of intimal cells: smooth muscle cells, myofibroblasts, fibroblasts, and beyond? // Circ. Res. 2002. Vol. 91. P. 652–655.
61. Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1973. Vol. 70. P. 1753–1756.
62. Murry C.E., Gipaya C.T., Bartosek T. et al. Monoclonality of smooth muscle cells in human atherosclerosis // Am. J. Pathol. 1997. Vol. 151. P. 697–705.
63. Schwartz S.M., Heimark R.L., Majesky M.W. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries // Physiol. Rev. 1990. Vol. 70. P. 1177–1209.
64. Schwartz S.M., Murry C.E. Proliferation and the monoclonal origins of atherosclerotic lesions // Annu. Rev. Med. 1998. Vol. 49. P. 437–460.
65. Doran A.C., Meller N., McNamara C.A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008. Vol. 28. P. 812–819.
66. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease // Physiol Rev. 2004. Vol. 84. P. 767–801.
67. Ang A.H., Tachas G., Campbell J.H. et al. Collagen synthesis by cultured rabbit aortic smooth-muscle cells. Alteration with phenotype // Biochem. J. 1990. Vol. 265. P. 461–469.
68. Campbell J.H., Campbell G.R. The role of smooth muscle cells in atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. 1994. Vol. 5. P. 323–330.
69. Rong J.X., Shapiro M., Trogan E., Fisher E.A. Trans-differentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 13531–13536.
70. Pidkivka N.A., Cherepanova O.A., Yoshida T. et al. Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular smooth muscle cells *in vivo* and *in vitro* // Circ. Res. 2007. Vol. 101. P. 792–801.
71. Takahashi M., Takahashi S., Suzuki C. et al. IL-1beta attenuates beta-very low-density lipoprotein uptake and its receptor expression in vascular smooth muscle cells // J. Mol. Cell Cardiol. 2005. Vol. 38. P. 637–646.
72. Lim H.J., Lee S., Lee K.S. et al. PPARgamma activation induces CD36 expression and stimulates foam cell like changes in rVSMCs // Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2006. Vol. 80. P. 165–174.
73. Wagsater D., Olofsson P.S., Norgren L. et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by INF gamma // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 325. P. 1187–1193.
74. Nagao S., Murao K., Imachi H. et al. Platelet derived growth factor regulates ABCA1 expression in vascular smooth muscle cells // FEBS Lett. 2006. Vol. 580. P. 4371–4376.
75. Leitinger N. «Obese» Smooth Muscle Cells Fail to Assemble Collagen Fibrils // Circ. Res. 2009. Vol. 104, N 7. P. 826–828.
76. Raines E.W., Ferri N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease // J. Lipid Res. 2005. Vol. 46. P. 1081–1092.
77. Clarke M.C., Figg N., Maguire J.J., Davenport A.P. et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis // Nat. Med. 2006. Vol. 12. P. 1075–1080.
78. McCaffrey T.A., Consigli S., Du B. et al. Decreased type II / type I TGF- β receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF- β 1 // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 96, N 6. P. 2667–2675.
79. McCaffrey T.A., Du B., Consigli S. et al. Genomic instability in the type II TGF- β 1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100. P. 2182–2188.
80. Lutgens E., Gijbels M., Smook M. Transforming Growth Factor- β Mediates Balance Between Inflammation and Fibrosis During Plaque Progression // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. Vol. 22. P. 975–982.
81. Smith J.D., Bryant S.R., Couper L.L. et al. Soluble transforming growth factor-beta type II receptor inhibits negative remodeling, fibroblast transdifferentiation, and intimal lesion formation but not endothelial growth // Circ. Res. 1999. Vol. 84. P. 1212–1222.
82. Mallat Z., Gojova A., Marchiol-Fournigault C. et al. Inhibition of transforming growth factor- β signalling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice // Circ. Res. 2001. Vol. 89. P. 930–934.
83. Cipollone F., Fazio M., Mincione G. et al. Increased Expression of Transforming Growth Factor- β 1 as a Stabilizing Factor in Human Atherosclerotic Plaques // Stroke. 2004. Vol. 35. P. 2253–2257.
84. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C. et al. Association of Transforming Growth Factor- β 1 Gene Polymorphisms With Myocardial Infarction in Patients With Angiographically Proven Coronary Heart Disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26. P. 1114–1119.
85. Ramji D.P., Singh N.N., Foka P. et al. Transforming growth factor- β -regulated expression of genes in

- macrophages implicated in the control of cholesterol homeostasis // *Biochem. Soc. Transactions*. 2006. Vol. 34, N 6. P. 1141–1144.
86. **Panousis C.G., Evans G., Zuckerman S.H. et al.** TGF-beta increases cholesterol efflux and ABC-1 expression in macrophage-derived foam cells: opposing the effects of IFN-gamma // *J. Lipid Res.* 2001. Vol. 42, N 5. P. 856–863.
87. **Irvine S.A., Foka P., Rogers S.A. et al.** A critical role for the Sp1-binding sites in the transforming growth factor- β -mediated inhibition of lipoprotein lipase gene expression in macrophages // *Nucleic Acids Res.* 2005. Vol. 33. P. 1423–1434.
88. **Mead J.R., Ramji D.P.** The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis // *Cardiovascular. Research*. 2002. Vol. 55. P. 261–269.
89. **Mead J.R., Irvine S.A., Ramji D.P.** Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80, N 12. P. 753–769.
90. **Greenow K., Pearce N.J., Ramji D.P.** The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis // *J. Mol. Med.* 2005. Vol. 83, N 5. P. 329–342.
91. **Newby A.C.** Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // *Physiol. Rev.* 2005. Vol. 85. P. 1–31.
92. **Lindstedt K.A., Leskinen M.J., Kovanen P.T.** Proteolysis of the Pericellular Matrix. A Novel Element Determining Cell Survival and Death in the Pathogenesis of Plaque Erosion and Rupture // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1350–1358.
93. **Rodriguez C., Martinez-Gonzalez J., Raposo B. et al.** Regulation of lysyl oxidase in vascular cells: lysyl oxidase as a new player in cardiovascular diseases // *Cardiovasc. Res.* 2008. Vol. 79, N 1. P. 7–13.
94. **Brasselet C., Durand E., Addad F. et al.** Collagen and elastin cross-linking: a mechanism of constrictive remodeling after arterial injury // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Phys.* 2005. Vol. 289. P. H2228–H2233.
95. **Clarke M.C.H., Bennett M.R.** Cause or Consequence? What Does Macrophage Apoptosis Do in Atherosclerosis? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 153–155.
96. **Tabas I.** Consequences and Therapeutic Implications of Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis: The Importance of Lesion Stage and Phagocytic Efficiency // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 2255–2264.
97. **Gautier E.L., Huby T., Witztum J.L. et al.** Macrophage Apoptosis Exerts Divergent Effects on Atherogenesis as a Function of Lesion Stage // *Circulation*. 2009. Vol. 119. P. 1795–1804.
98. **Seimon T., Tabas I.** Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50. P. S382–S387.
99. **Harvey E.J., Ramji D.P.** Interferon- γ and atherosclerosis: Pro- or anti-atherogenic? // *Cardiovascular. Research*. 2005. Vol. 67, N 1. P. 11–20.
100. **Fang M., Kong X., Li P.** RFXB and its splice variant RFXBSV mediate the antagonism between IFN γ and TGF β on COL1A2 transcription in vascular smooth muscle cells // *Nucleic Acids Res.* 2009. Vol. 37. P. 4393–4406.

FIBROTIC PROCESS IN ATHEROSCLEROSIS

Ya.Sh. Shwartz, Ye.A. Cheresiz

In this article up-to-date notions of the variants of atherosclerotic plaque evolution are reviewed, atherogenesis is described as chronic inflammatory and fibrotic process, the major cytokines and mediators involved in the process are characterized. The paper lays special emphasis on the role of interrelationships between mononuclear phagocytes and the extracellular matrix-producing cells.

Keywords: atherosclerosis, fibrosis, macrophage, fibroblaste, lissosphincter sell.

Статья поступила 5 декабря 2011 г.