

МОРФОГЕНЕЗ НЕСТАБИЛЬНОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Кафедра патологической анатомии лечебных и медико-профилактического факультетов ММА им. И. М. Сеченова, 119881, Москва

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти, особенно среди населения в промышленно развитых странах мира. По данным рабочей группы ВОЗ (1997 г.), Россия по смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) занимает одно из первых мест в Европе [2].

Ишемическая (коронарная) болезнь сердца клинически может проявляться в виде стабильной стенокардии, скрытой ишемии, нестабильной стенокардии (НС), инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [7]. При этом НС, ИМ и внезапную сердечную смерть принято относить к острым коронарным синдромам (ОКС) [9]. Само понятие "острые коронарные синдромы" стало встречаться в литературе с начала 90-х годов. Возникновение этого термина связано с появлением новых данных о механизмах развития различных форм ИБС, синтезом и внедрением в клиническую практику новых групп фармакологических препаратов. Как известно, в основе развития ОКС и других форм ИБС лежат два процесса — атеросклероз и последующий тромбоз коронарных артерий.

Многие годы считалось, что возникновение и развитие инфаркта миокарда связаны с прогрессивным ростом атеросклеротической бляшки, которая настолько стенозирует просвет, что вызывает абсолютную недостаточность коронарного кровотока. Гиполипидемическая терапия у данного контингента больных, проводилась в надежде на то, что с помощью снижения уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности удастся добиться регрессии коронарного атеросклероза. В настоящее время ведущая роль отводится не размерам, а качественным характеристикам и структуре атеросклеротической бляшки, что позволило доказать патогенетическую общность всех вариантов ОКС. Единый патогенез в данном случае связан с единым морфологическим субстратом — нестабильной (мягкой, желтой) атеросклеротической бляшкой. Само понятие "уязвимая" или "ранимая" бляшка (*vulnerable plaque*) было введено американским кардиологом Дж. Мюллером в 1994 г. Данный тип бляшек характеризовался как наиболее склонный к разрыву (вследствие тонкой фиброзной покрышки и крупного липидного ядра) и лежащий в основе сердечного приступа.

Согласно данным А. Frimerman и соавт. [14], полученным уже в настоящее время, при проведении интракоронарного ультразвукового исследования у пациентов с острым ИМ 69% всех обнаруженных бляшек подпадали под категорию "мягких", с низкой эхогенностью и лишь в 31% случаев были найдены высокоэхогенные "плотные" бляшки больших размеров, чем "мягкие". R. Virmani и соавт. [36] показали в своей работе, что более чем в 75% случаев нестабильные бляшки (НБ) незначительно стенозируют просвет артерии (менее 50%) и имеют массивный (около 2—3 мм) участок некроза в центральной части. Что же касается толщины фиброзной покрышки, то в НБ она варьирует от 65 до 150 нм [12].

Следует отметить, что в последнее время сам термин "нестабильная бляшка" был несколько расширен за счет быстрорастущих бляшек и бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений. Кроме того, введены понятия "нестабильная кровь" с высокой склонностью к тромбообразованию и "нестабильный миокард", склонный к развитию фатальных аритмий [24, 25].

Тем не менее очевидно, что тонкая фиброзная покрышка "классической" ранимой бляшки — слабый барьер между циркулирующей кровью с ее свертывающими факторами и тромбогенными составляющими (например, тканевым фактором) липидного ядра. Поэтому ключевым звеном патогенеза ОКС является нарушение целостности структуры НБ — разрывы, изъязвления, "дырки", трещины с последующим пристеночным или интрамуральным тромбозом и обтурацией просвета коронарной артерии, что и обуславливает весь спектр клинических проявлений острой коронарной недостаточности и прежде всего острого ИМ [31].

В своей последней работе, посвященной современным проблемам атеросклероза, О. П. Шевченко и А. О. Шевченко [4] показали, что разрушение НБ может проявляться в двух вариантах в зависимости от того, происходит или нет разрыв фиброзной покрышки бляшки, отделяющей сердцевину атеромы от ее поверхностных слоев. При первом типе разрушения сама целостность фиброзной покрышки не нарушена, повреждение ограничивается лишь поверхностными слоями интимы с десквамацией эндотелия (эрозия). Известно, что эндотелий, помимо выполнения чисто барьерной функции, активно препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов за счет синтеза простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора, а также активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов; кроме того, на поверхности эндотелиальных клеток обнаружен гликопротеид тромбом одулин, обладающий способностью к связыванию и инактивации тромбина. Таким образом, в участках десквамации эндотелия создаются предпосылки для тромбообразования. Необходимо учитывать и предшествующие десквамации изменения эндотелия, к которым относятся его морфологическая гетерогенность в виде "кластеризации" клеток близкого размера и формы, а также снижение пролиферативной активности клеток [1].

При втором варианте имеет место разрыв покрышки с нарушением целостности структуры бляшки. При этом наиболее ранимый участок атеромы представляет собой место соединения ядра бляшки со здоровыми отделами сосудистой стенки, получившее название "плечо" или "перешеек". На этот участок приходится максимальное напряжение, кроме того, именно в этих участках определяется большое количество макрофагов. Разрыв покрышки бляшки приводит к контакту ее атероматозного содержимого с плазмой крови. Именно в результате такого "тесного" контакта и запускается наиболее выраженное тромбообразование, сопровождающееся развитием ОКС. Считается, что в подавляющем большинстве случаев (до 75%) причиной развития ИМ является имен-

но глубокий разрыв покрышки НБ и только около 1/4 случаев инфаркта связано с наличием поверхностной эрозии.

Кроме того, известно, что определяющим фактором для развития того или иного варианта ОКС — НС или ИМ — являются исключительно качественные особенности самого процесса тромбообразования: продолжительность и степень тромботической окклюзии коронарной артерии.

Так, при ограничении коагулогического каскада в рамках начальной, тромбоцитарно-сосудистой, стадии происходит развитие клинико-лабораторного симптомо-комплекса НС, проявляющейся длительным или рецидивирующим ангинозным болевым синдромом с формированием микроочагов некроза в миокарде, выявляемых только с помощью ранних и высокочувствительных маркеров.

В случае последовательной реализации всех стадий тромбогенеза с конечным образованием фибрин-полимера и построением фибринового каркаса тромба ОКС, как правило, манифестирует развитием трансмурального ИМ с наличием характерных клинико-лабораторных показателей.

Таким образом, становится очевидным, что для детального изучения всех особенностей взаимоотношений ОКС и НБ необходим морфологический анализ критериев "нестабильности", которая и является пусковым механизмом для тромбообразования. Согласно общепринятым воззрениям [4], прочность атеросклеротической бляшки, препятствующая разрыву, определяется наличием в ней белков внеклеточного матрикса и прежде всего коллагена, образуемых гладкомышечными клетками (ГМК) стенки сосуда. Факторы, оказывающие отрицательное влияние на этот процесс, соответственно вызывают ухудшение механических свойств фиброзной покрышки. Таким образом, основными морфологическими признаками легкоранимой атеросклеротической бляшки, имеющей высокую предрасположенность к повреждению с образованием большого тромба, являются: увеличение содержания связанных с протеогликанами липидов в "перешейке" бляшки; увеличение содержания макрофагов; небольшое количество ГМК. Кроме того, один из основных моментов формирования НБ — это развитие воспалительного процесса внутри атеромы, включающего взаимодействия между воспалительными клетками (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги) и клетками сосудов (эндотелий, ГМК). Расположенный на границе между тканями и кровью эндотелий находится в самом центре воспалительных процессов. Поскольку здоровый эндотелий представляет собой важнейшую естественную защиту от атеросклероза, повреждение его или снижение функциональной активности неизбежно приводит к появлению атеромы. Протективную роль также могут играть и резервные клетки, названные камбиальными, присутствующие в эндотелиальной выстилке аорты человека, так как они обладают высоким пролиферативным потенциалом и способны формировать колонии в культуре клеток. При этом относительное содержание камбиальных клеток достоверно снижается с возрастом и при возникновении видимых атеросклеротических поражений. Кроме того, показано, что в условиях сокультивирования и отсутствия других клеточных типов интимальные ГМК способны регулировать функциональное состояние эндотелия: экспрессию различных классов молекул клеточной адгезии и адгезивные свойства клеток в отношении лейкоцитов периферической крови [1].

Что же касается механизма инициации воспаления, то, вероятнее всего, он связан с окислением липидов или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), содержащихся в больших количествах в составе липидного ядра бляшки. Окисленные ЛПНП путем хемотаксиса привлекают моноциты как на ранней, так и на поздней стадиях атерогенеза и способствуют накоплению в НБ пенистых клеток, являясь мощными ингибиторами подвижности

макрофагов; также они обладают и цитотоксическими свойствами по отношению к эндотелиальным клеткам, вызывая их повреждение и снижение их функции. Интересно, что регенерирующие после повреждения окисленными ЛПНП эндотелиальные клетки способны захватывать повышенное количество ЛПНП, увеличивая липидное ядро бляшки [12]. Кроме того, окисленные ЛПНП приводят к последующей активации Т-лимфоцитов и макрофагов в рамках так называемой "концепции локальной иммунологической активации", предложенной в 2001 г. L. Partyka и соавт. [27]. При этом у-интерферон, выделяемый Т-лимфоцитами, ингибирует выработку коллагена ГМК, что усугубляет истончение фиброзной покрышки НБ.

Кроме того, разрушение белков внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП) также приводит к истончению фиброзной капсулы и создает предпосылки для разрушения бляшки. Интересно, что из всех ММП в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММП-2, тогда как в НБ определяется не менее 5 различных вариантов — ММП 1, 2, 7, 9, 12, экспрессируемых макрофагами. Известно, что даже пенистые клетки в сердцевине атеромы сохраняют способность активно образовывать различные классы ММП [4]. Помимо экспрессии в НБ, ММП определяются и в циркулирующей крови, причем их уровень повышен у пациентов с различными вариантами ОКС. Более того, концентрация плазменной ММП-9 была значительно выше у умерших пациентов с сердечно-сосудистой патологией, чем у выживших; таким образом, определение ее уровня может быть критерием риска развития смертельного исхода [8]. Кроме того, усиленная экспрессия ММП отмечалась и после операции ангиопластики при формировании рестеноза [17]. В настоящее время показана стимулирующая роль мембранного CD40-лиганда (CD40L) и растворимого sCD40L в отношении Т-лимфоцитов, тромбоцитов и активации ММП; обе формы CD40L отнесены к триггерам ОКС [6]. Однако, помимо ММП, макрофаги, активированные Т-лимфоцитами, выделяют эластолитические ферменты, такие, как катепсин S и K, липопротеидлипаза и липокиназа, которые также способны к разрушению волокон коллагена в покрышке бляшки и деструкции межклеточного матрикса. При этом количество самих макрофагов в бляшке также имеет большое значение: участки в НБ, насыщенные макрофагами, чаще встречались у пациентов с НС и ИМ без зубца Q [23]. Таким образом, уменьшение содержания ГМК и формирование воспалительного инфильтрата с большим количеством лимфоцитов и макрофагов в бляшке определяют ее нестабильность. Кроме того, предлагается учитывать и роль апоптоза клеток воспалительного инфильтрата, способных к коллагенсинтетической функции с последующей атрофией и истончением фиброзной покрышки НБ [21].

Более современная концепция нестабильности атеросклеротической бляшки, связанная с наличием в ней анойкиза (anoikis), была представлена J. B. Michel [22] в октябре 2003 г. Под термином "анойкиз" понимается запрограммированная клеточная смерть, связанная с потерей клеточно-матриксных взаимодействий, т. е. утратой способности клеток к адгезии. Наличие адгезии к структурным гликопротеинам экстрацеллюлярного матрикса является необходимым условием для выживания и дифференцировки клеток кардиоваскулярной системы [эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов, экспрессирующих сосудистые (VCAM-1) и межклеточные (ICAM-1) молекулы адгезии и Е-селектин], а также мезенхимальных (стромальных) стволовых клеток. Кроме того, наличие адгезивных свойств у клеток вызывает их агрегацию и тормозит сигналы апоптоза. Таким образом, протеазы, способные к деградации адгезивных гликопротеинов, таких, как фибронектин, индуцируют анойкиз в сосудистых "адгезивных" клетках. При этом сами активные протеазы секретируются непосредственно клетками воспалительного инфильтрата. Помимо макрофагов в процес-

се их синтеза участвуют: полиморфно-ядерные лейкоциты, выделяющие эластазу и катепсин G; тучные клетки, продуцирующие химазу и триптазу; лимфоциты, секретирующие гранзимы. Другим механизмом продукции активных протеаз является образование их из циркулирующих зимогенов, активирующихся при тесном контакте с клетками. В данном случае происходит перичеселлюлярная конверсия плазминогена в плазмин, который и вызывает деградацию фибронектина и индуцирует апоптоз.

При этом фибронектин считается главным фактором, способствующим выживанию и дифференцировке клеток. Интересно, что уровень плазменного фибронектина у больных с коронарным атеросклерозом значительно выше, чем у пациентов с неизмененными коронарными артериями, и может выступать в качестве предиктора атеросклеротических изменений. Однако уровень фибронектина не коррелировал с выраженностью коронарного атеросклероза [26]. Вероятно, можно говорить о том, что повышение уровня плазменного фибронектина характерно именно для НБ, незначительно стенозирующих просветы коронарных артерий.

Что касается других компонентов экстрацеллюлярного матрикса и провоспалительных факторов, то уровень их экспрессии существенно различался у пациентов с различными вариантами ОКС. Так, во фрагментах бляшек и на эндотелиальных клетках, полученных у пациентов с НС и ИМ без зубца Q, отмечалось значительное повышение уровня экспрессии Р-селектина по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [32, 34]. При определении уровней экспрессии про- и противовоспалительных факторов также были получены интересные данные. Высокий уровень экспрессии IL-6, IL-18, MCSF, MCP-1, CD40L и sCD40L, а также циркулирующих ММП (сывороточной ММП-2 и ММП-9) характерен для пациентов с НС и ИМ в отличие от пациентов со стабильной стенокардией и группой контроля [6, 16, 18, 19, 37]. Избыток других провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-8, TNF α также обнаруживался и в самих НБ. К маркерам воспалительного процесса в НБ относятся и концентрация С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови, которая отражает степень выраженности воспалительного процесса в НБ и, следовательно, одновременно является предиктором разрыва бляшки [5]. Также показано, что высокий уровень CRP сопровождается и увеличением концентрации сывороточного фибриногена. Кроме того, в результате реакции гибридизации *in situ* mRNA CRP обнаруживалась во фрагментах атером коронарных артерий, а после проведения транскриптно-полимеразной цепной реакции — и в культуре ГМК человеческой коронарной артерии [20].

Одновременно констатирован низкий уровень экспрессии в НБ противовоспалительного цитокина IL-10, что было подтверждено и в эксперименте на животных (низкий уровень IL-10 провоцировал появление обширных и нестабильных атеросклеротических бляшек). Таким образом, при развитии атеросклероза IL-10 отводится протективная роль [28]. К другим противовоспалительным факторам относится TGF β . При формировании атеромы цитокиновая активация клеток эндотелия одновременно повышает синтез TGF β , и активирует его латентную форму. Показано, что активный TGF β , продуцируется эндотелиальными клетками *in vitro* при их сокультивировании с перидитами или ГМК. TGF β , регулирует цитокининдуцированную экспрессию Е-селектина и молекул адгезии (VCAM-1) в эндотелиальных клетках и ГМК, значительно снижает экспрессию MCP-1, стимулированную IL-1 и TNF α . Более того, TGF β , ингибирует IL-8-зависимую миграцию лейкоцитов через активированный эндотелий и тормозит продукцию воспалительных цитокинов макрофагами [35].

В работе М. В. Grant и соавт. [15] показана роль системы IGF в патогенезе obstructивных коронарных изменений. Так, было установлено, что IGF-1, рецепторы к нему и связывающие протеины (BP) не обнаруживались на ГМК нормальных коронарных артерий. Вместе с тем

на ГМК впервые образованных (*de novo*) и рестенозированных атеросклеротических бляшек были найдены рецепторы к IGF-1; уровень экспрессии IGF-1 — рецепторов был значительно выше в бляшках, образованных *de novo*. IGFBP 1, 2, 3, 4, 5 также экспрессировались в цитоплазме ГМК и в экстрацеллюлярном матриксе.

К факторам, способствующим нестабильности, относятся и "патологическая" васкуляризация НБ, связанная с действием различных факторов роста, стимулирующих ангиогенез — VEGF, bFGF, PDGF [27]. Новообразованные сосуды увеличивают доступ лейкоцитов внутрь бляшки, которые, выделяя медиаторы воспаления, усиливают атерогенез. Кроме того, различные медиаторы воспаления способны привлекать "примитивные" стволовые клетки костно-мозгового происхождения, которые дифференцируются в эндотелиальные клетки, также вызывающие ангиогенез [29]. Следует учитывать, что вновь образованные микрососуды легко ранимы, для них характерны частые разрывы с формированием интрамуральных гематом, что в свою очередь может вызвать разрушение структуры бляшки и запустить процесс тромбообразования и на ее поверхности [4].

Что касается фокусов обызвествления в НБ, то между данными изменениями и развитием ОКС также выявлены определенные корреляции. Согласно полученным статистическим данным (при помощи двухсекторной спиральной компьютерной томографии исследованы 884 обызвествленные бляшки у 50 пациентов), было показано, что незначительная степень кальцификации бляшек характерна для пациентов с ОКС, в то время как бляшки с выраженным обызвествлением ассоциировались с хронической сердечно-сосудистой патологией [33]. Вместе с тем наличие самих очагов обызвествления в коронарных артериях у пациентов старше 60 лет отнесено к факторам риска развития ОКС [30]. Механизм развития обызвествления традиционно связывают с наличием особых популяций ГМК, которые способны к усиленному захвату ионов кальция под воздействием определенных цитокинов (аналоги белков костной ткани и TGF β). Также играет роль и повышенное содержание в бляшке карбоксилированной у-глутаминовой кислоты, связывающей ионы кальция и усиливающей ее минерализацию [4]. В этой связи особенно интересны последние работы, посвященные проблеме стволовых клеток, где предлагается иная патогенетическая трактовка данных изменений. Показано, что при атеросклерозе происходит увеличение потока универсальных стромальных клеток костного мозга в кровяное русло, а оттуда — в бляшки, где они пытаются "залечивать" повреждения, трансформируясь в клетки костной ткани. Таким образом, кальцификация бляшек рассматривается как нормальная реакция стволовых клеток на "неполадки" в сосудистой системе. Очевидно, именно поэтому у больных атеросклерозом костный мозг обеднен универсальными стромальными клетками [3]. В одной из последних работ М. R. Davies и соавт. [10] обнаружили в сосудистой стенке клетки с остеобластоподобным фенотипом, расценив их как возможный этиологический фактор обызвествления сосудов; при этом экспрессия остеокальцина рассматривалась как маркер их остеобластической функции. В последнее время предложена и концепция "эндохондральной ossификации" [13], согласно которой мезенхимальные клетки дифференцируются в хондробласты и начинают продуцировать хрящевой матрикс, который впоследствии ремоделируется в костную ткань. Так, в сердечной мышце экспериментальных взрослых крыс обнаруживались хондроциты и участки хрящевой ткани. В этих участках выявлялись многие маркеры хрящевой и костной ткани — кислая фосфатаза и протеины костного матрикса, остеокальцин, остеокальцин, остеоонектин, костный сиалопротеин, хрящ II, X типов и проколлаген I типа. Вероятно, хондроциты сердца обеспечивают процесс обызвествления и в коронарных артериях, поскольку многие протеины, ассоциированные с кальцификацией в костях, присутствовали и в хряще, находящемся в сосудистой ткани.

Кроме того, выявлена экспрессия двух модуляторов остеокластогенеза — остеопротегерина (OPG) и его лиганда (OPGL) в нормальной сосудистой стенке и на ранних этапах формирования атеросклеротической бляшки. В хорошо сформированных, кальцифицированных бляшках OPG определялся в участках обызвествлений, а OPGL — только в экстрацеллюлярном матриксе, окружающем депозиты кальция. Таким образом, показана роль данных модуляторов в процессе атерогенеза и кальцификации [11].

Обобщая особенности межклеточных взаимодействий и молекулярные механизмы процесса формирования НБ, следует отметить, что многие его звенья взаимообусловлены и зависимы и создают эффект "порочного круга". Так, окисленные ЛПНП привлекают в бляшку моноциты крови, способные синтезировать TNF α , IL-6, IL-1, активируют Т-лимфоциты и макрофаги, продуцирующие соответственно у-интерферон и ММП, вызывают миграцию ГМК и их активную пролиферацию. Эндотелиальные клетки в области бляшки под действием TNF α и IL-1 начинают экспрессировать на поверхности молекулы Е- и Р-селектинов, под воздействием IL-6 продуцируют CRP. При участии у-интерферона и ГМК начинается экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 на их поверхности, у-Интерферон также стимулирует выработку IL-6, MCP-1, MCSF, способствующих дальнейшей трансмиграции моноцитов в зону НБ, и ингибирует выработку коллагена ГМК. TNF α вызывает продукцию IL-8, привлекающего нейтрофилы, и наряду с PDGF стимулирует ГМК, секретирующие MCP-1. В свою очередь CRP эндотелиального происхождения стимулирует моноциты к повторной выработке TNF α , IL-6, IL-1, активирует систему комплемента и фагоцитоз, наряду с другими цитокинами и ГМК усиливает экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток.

Таким образом, в НБ имеет место шаткий баланс процессов стабилизации и дестабилизации: даже незначительное усиление активности воспалительного процесса и потеря нормальных межклеточных и матрично-клеточных взаимодействий приводят к ранимости бляшки с разрывом ее покрышки и развитию того или иного варианта ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов Ю. А. Структурно-функциональные особенности эндотелия человека в норме и при атеросклерозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003.
2. Сироткина О. В., Шварц Е. И. // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — 2003. — Приложение № 2. — С. 89-91.
3. Смирнов В. Ц Наука и жизнь. — 2001. — № 8. — С. 57-62.
4. Шевченко О. П., Шевченко А. О. Статины — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. — М., 2003.
5. Ablij H. C, Meinders A. E. // Ned. T. Geneesk. — 2003. — Vol. 147, N 1. — P. 15-20.
6. Aukrust P., Muller F., Ueland T. et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 100, N 6. — P. 614-620.
7. Bertrand M. E., Simoons M. L., Fox K. A. A. et al. // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 1407-1426.
8. Blankenberg S., Rupprecht H. J., Poirier O. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107, N 12. — P. 1579-1585.
9. Davies M. J. // Heart. — 2000. — Vol. 83. — P. 361-366.
10. Davies M. R., Lung R. J., Hruska K. A. // J. Am. Nephrol. — 2003. — Vol. 14, N 6. — P. 1559-1567.
11. Dhore C R., Cleutjens J. P., Lutgens E. et al. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2001. — Vol. 21, N 12. — P. 1998-2003.
12. Fayard Z. A., Fuster V. // Circ. Res. — 2001. — Vol. 89. — P. 305.

13. Fitzpatrick L. A., Turner R. T., Ritman E. R. et al. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, N 6. — P. 2214-2219.
14. Frimerman A., Miller H J., Siegel R. J. et al. // Int. J. Cardiovasc. Intervent. — 1999. — Vol. 2, N 2. — P. 101-107.
15. Grant M. B., Wargovich T. J., Ellis E. A. et al. // Regul. Pept. — 1996. — Vol. 67, N 3. — P. 137-144.
16. Hop Y, Ikeda U., Takahashi M. et al. // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 161, N 2. — P. 403-408.
17. Ikeda U., Matsui K., Murakami Y. et al. // Clin. Cardiol. — 2002. — Vol. 25, N 7. — P. 143-147.
18. Ikeda U., Shimada K. // Clin. Cardiol. — 2003. — Vol. 26, N 2. — P. 55-59.
19. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32, N 2. — P. 368-372.
20. Kobayashi S., Inouse N, Ohashi Y. et al. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2003. — Vol. 23, N 8. — P. 1398-1404.
21. Kolodgie F. D., Burke A. P., Farb A. et al. // Curr. Opin. Cardiol. — 2001. — Vol. 16, N 5. — P. 285-292.
22. Michel J. B. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2003. — Vol. 23, N 12. — P. 2146-2154.
23. Moreno P. R., Falk E., Palacios I. F. et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 90, N 2. — P. 775-778.
24. Naghami M., Libby P., Muller J. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108, N 14. — P. 1664-1672.
25. Naghami M., Libby P., Muller J. et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108, N 15. — P. 1772-1778.
26. Orem C, Durmes I. J., Kirlick et al. // Coron. Artery Dis. — 2003. — Vol. 14, N 3. — P. 219-224.
27. Partyka L., Hartwich J., Kiec-Wilk B. et al. // Przegl. Lek. — 2001. — Vol. 58, N 12. — P. 1067-1070.
28. Perez Fernandez R., Kaski J. C // Rev. Esp. Cardiol. — 2002. — Vol. 55, N 7. — P. 738-750.
29. Ren G, Dewald O., Frangogiannis N. B. // Curr. Grug Targets Inflamm. Allergy. — 2003. — Vol. 2, N 3. — P. 242-256.
30. Ryu S. K., Hong B. K., Kevon H M. et al. // Yansei Med. J. — 2003. — Vol. 44, N 3. — P. 445-453.
31. Saltzman A. J., Waxman S. // Curr. Opin. Cardiol. — 2002. — Vol. 17, N 6. — P. 633-637.
32. Shebuski R. J., Kilgore K. S. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 300, N 3. — P. 729-735.
33. Shemesh J., Apter S., Itzhak Y. et al. // Radiology. — 2003. — Vol. 226, N 2. — P. 483-488.
34. Tanaglia A. N, Buda A. J., Wilkins R. Gg. et al. // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 79, N 6. — P. 742-747.
35. Tedgui A., Mallat Z. // Circ. Res. — 2001. — Vol. 88. — P. 887.
36. Virmani R., Burke A. P., Kolognie F. D. et al. // J. Interv. Cardiol. — 2002. — Vol. 15, N 6. — P. 439-446.
37. Yamaoko-Tojo M., Tojo T., Masuda T. et al. // Heart Vessels. — 2003. — Vol. 18, N 4. — P. 183-187.

Поступила в редакцию 25.06.04

MORPHOGENESIS OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE AND ITS ROLE IN DEVELOPMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS)

L. O. Severygina

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, 119881, Moscow

Summary — There is a combination of inflammation inside unstable atherosclerotic plaque and reparation of its fibrous cover. Increase of the inflammation activity with production of various proteases results in thinning of fibrous cover and loss of normal intercellular and matrix-cell interactions. Later rupture of the plaque takes place with development of a variant of ACS.

Ark. Pathol., 2005, N. 3, P. 51-54.