

ОГЛЯДИ

УДК 616.13

Ю. В. Биць, В. Є. Досенко, В. В. Медведєв

Роль апоптозу в патогенезі атеросклерозу

В обзоре обобщены сведения о значении запрограммированной гибели клеток в развитии атеросклероза. Подчеркивается, что выраженность апоптического процесса различна в гладкомышечных клетках, макрофагах, эндотелиальных клетках, лимфоцитах, а главное, изменяется при развитии такого многостадийного процесса, как атеросклероз. Приведены доказательства, что именно апоптоз придает специфические черты атеросклеротическому процессу. Агенты, индуцирующие атерогенез, характеризуются не интенсивным цитопатическим действием, а продолжительным воздействием умеренной силы. Поэтому при действии атерогенных факторов именно апоптоз становится центральным механизмом реактивно-регенераторного ответа структур сосудистой стенки на повреждение. Эволюционно апоптический путь развития ответа на повреждение более рационален, приводит к минимализации потерь клеток в результате вторичной альтерации и обеспечивает быстрое восстановление первичной клеточной архитектуры поврежденных тканей за счёт наличия отлаженных механизмов регуляции апоптоза и пролиферации. Эти позитивные свойства апоптоза в определённых условиях становятся основой для развития патологии — нарушения в программе апоптоза приводят к развитию хронических пролиферативно-дегенеративных процессов, к которым относится и атеросклероз.

Дослідження механізмів розвитку такого розповсюдженого патологічного процесу, як атеросклероз (АС) не втрачає актуальності та передбачає постійний пошук нових підходів до вирішення цієї проблеми. Одним з новітніх перспективних напрямків є з'ясування значення апоптозу в патогенезі АС, відповідно — визначення можливостей терапевтичного впливу на перебіг АС регуляцією балансу між апоптичними та антиапоптичними системами клітин судинної стінки та крові, що залучені до атерогенезу [13, 25, 44, 46].

Апоптоз (від грец. *apoptosis* — опадання, листопад) — біологічно запрограмована загибель клітини — процес елімінації клітин, що вичерпали ліміт поділу, завершили виконання своїх функцій або клітин з порушеннями генетичного апарату. Морфологічними проявами апоптозу є: фрагментація ДНК, каріорексис, каріолізис, активація лізосомального апарату, конденсація мітохондрій, утворення апоптозних тілець тощо [33]. Наводимо основні стимули для запуску цього механізму загибелі клітин:

© Ю. В. Биць, В. Є. Досенко, В. В. Медведєв

ЕКЗОГЕННІ

- Фізичні** — іонізуюче, ультрафіолетове випромінювання, гіпертермія.
- Хімічні** — канцерогени (поліароматичні вуглеводороди, нітрозаміни, аміноазосполуки тощо), цитостатики.
- Біологічні** — віруси (вірус Епштейн-Барр, HTLV-1,2, інші онкогенні віруси, віруси Sindbis, Vaculo, HIV, пріони?)

ЕНДОГЕННІ

- дефіцит або надлишок інтерлейкінів, цитокінів, факторів росту: PDGF, TNF α , TGF α , TGF β , IL-1, γ INF тощо, активація перекисного, вільнорадикального окиснення; модифіковані ліпопротеїди низької щільності; активація індукційної NO-синтази — гіперпродукція NO; Fas-ліганд (APO-1) аноїкоз; посилення (послаблення) впливу гормонів (статеві гормони, катехоламіни тощо); гіпоксія; активація системи комплементу, гранзима В тощо.

Апоптоз — це багатоланковий, алгоритмізований, до певної міри зворотний процес, пов'язаний з експресією цілої низки генів, залученням багатьох внутрішньоклітинних систем, чим він істотно відрізняється від загибелі клітин через некроз. Незважаючи на те, що механізми апоптозу є універсальними для ядерних клітин організму, а системи його регуляції повинні бути однакові для всіх клітин, відносно клітин судинної стінки при АС визначені лише деякі з них:

ІНДУКТОРИ

- Caspase 1-13 (ICE, ced-3, 4)
p53 (P53)
Apaf 1/ cytochrom C
Rb — E2F
Fas-рецептор (CD 95)
Bax, Bad, Bak, Bid
[Ca²⁺]_{in}
с-мус (P62 та інші протеїни)
ceramide тощо.

СУПРЕСОРИ

- bcl-2 (ced-9) — BCL-2, BCL-X_L
p21(P21)
RAF, RAS, T24-ras и V-abl

Докладні відомості про молекулярні механізми роботи та біологічне значення вказаних систем можна знайти в багатьох працях [6—8, 19].

Існують суперечливі погляди щодо ролі апоптозу в патогенезі АС [13, 15, 27, 48]. Деякі вчені притримуються, за нашою думкою, застарілих уявлень, які зводяться до того, що апоптозна загибель клітин при АС постувається за своєю значимістю некрозу (онкозу) клітин судинної стінки [18]. Сучасні дані переконливо свідчать про те, що переважна частина клітин при АС гине саме через апоптоз з активацією специфічних для цього проце-

су клітинних систем [7, 16, 29, 36, 47]. Більш принциповий характер має дискусія про патобіологічне значення апоптозу, а саме: чи зменшується здатність клітин до апоптозу при розвитку атеросклеротичної бляшки або навпаки — загибель великої кількості клітин призводить до дестабілізації бляшки та прогресування захворювання, виникнення тромботичних ускладнень, аневризми аорти тощо [25, 31, 38, 41]

На користь останньої гіпотези свідчить значно більша кількість літературних даних. У деяких працях Geng Y.J. та співавт. [25—27] доводять, що при АС внаслідок одночасної дії прозапальних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$, γINF , IL-1) у ГМК аорти підвищується експресія молекул головного комплексу гістосумісності, що є додатковим фактором для індукції апоптозу ГМК, який опосередковано через активацію Fas-рецептора (CD-95). Таким чином, замість поступового вилучення з судинної стінки надлишкової кількості клітин внаслідок апоптозу, спостерігається невинуватене прискорення цього процесу, що призводить до утворення виразки та розриву бляшки. Встановлено, що саме одночасна дія $\text{TNF}\alpha$ і IL-1 запускає Fas-опосередкований апоптоз ГМК. Т-лімфоцити, які беруть активну участь в атерогенезі, починаючи з ранніх стадій, здатні значно підсилювати апоптоз у ГМК за рахунок продукції надлишкової кількості Fas-ліганда [24, 26].

Дослідницька група Кембріджського університету під керівництвом Bennett M.R. отримала дані про те, що ГМК з атеросклеротичної бляшки порівняно з нормальними ГМК значно більшою мірою схильні до апоптозу через активацію системи p53 і пригнічення фосфорилування білка Rb [14, 15].

Kockx M.M. і співавт. [36] у 1996 р. встановили, що при експериментальному холестериновому АС порушується баланс між реплікацією та апоптозом клітин у судинній стінці, при чому разом зі збільшенням тривалості експерименту кількість апоптозних клітин у глибоких шарах атеросклеротичної бляшки прогресивно збільшується та значно перевищує кількість таких у поверхневих шарах бляшки. Ті ж автори з використанням тесту TUNEL (визначення фрагментації ДНК у ядрах апоптозних клітин за допомогою термінальної дезоксирибонуклеотидил-трансферази) встановили, що обмеження споживання холестерину кролями призводить до зменшення кількості клітин, що проліферують і клітин, які знаходяться на незворотній стадії апоптозу [37, 40]. Так, якщо у кролів, котрі утримувалися на холестериновій дієті, кількість апоптичних клітин у торакальній аорті становила $1,8\% \pm 0,5\%$, то 6-місячне обмеження споживання холестерину зменшувало їх кількість більше ніж у 18 разів (!). Японські дослідники [28] виявили, що в процесі розвитку атеросклеротичної бляшки спостерігаються хвилеподібні зміни кількості TUNEL-позитивних клітин у лінії мишей із спадковими дефектами обміну ліпопротеїдів: на I стадії АС — 0%, II — 0,3%, III — 0,05%, IV — 0,06%, V — 0,06% від загальної кількості клітин інтими (стадійність процесу проведено відповідно до класифікації American Heart Association, 1995). Таким чином, пік апоптозу спостерігається в II стадії АС, під час якої великого значення набувають процеси, пов'язані з міграцією та активацією макрофагів в інтими судини. Це добре узгоджується з даними, отриманими отримали Kinscherf R. і співавт. [35], про гіперекспресію в макрофагах інтими хворих на АС супероксиддисмутази (СОД) і

білка р53, що індукується окисненими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ). СОД перетворює супероксиданіон-радикал на перекис водню, котрий інактивується за допомогою каталази та пероксидази, що спричинює виснаження внутрішньоклітинних антиоксидантних систем. Крім того, передбачається, що надлишкова кількість перекису водню додатково стимулює експресію гена СОД. Це замикає *circulus vitiosus* і макрофаг стає на шлях апоптозу, основним механізмом реалізації якого є окиснювальне ушкодження мембрани мітохондрій, що призводить до вивільнення цитохрому С з наступною активацією каспази-9. Крім того, з мітохондрій, що є основними внутрішньоклітинними депо кальцію, до цитоплазми надходить велика кількість цього іону як індуктора апоптозу. Апоптозні тільця (фрагменти цитоплазми макрофагів збагачені продуктами перекисного окиснення), що утворюються при цьому, фагоцитуються іншими макрофагами та стимулюють останні до масивної продукції різноманітних цитокінів (PDGF, TNF α , b-FGF, TGF β , γ INF, IL-1). Проліферацію здатні стимулювати ГМК b-FGF, PDGF, TNF α , і вплив цих речовин на початкових стадіях патологічного процесу переважає. Крім того, модифіковані ГМК самі стають продуцентами факторів росту (b-FGF і PDGF) та аутокринно стимулюють проліферацію. Відомо, що TNF α і TGF β індукують апоптоз макрофагів, внаслідок чого замикається ще одне хибне коло. В цілому на початкових етапах атерогенезу через різні механізми запускається апоптоз макрофагів, які мігрували в ділянку ушкодження судини [17, 30, 35, 53].

Цікаво, що контроль за активністю TGF β та інших цитокінів забезпечується α -2-макроглобуліном (α -2-М) — високомолекулярним глікопротеїном, універсальним інгібітором протеолітичних ферментів і кур'єром факторів росту. Встановлено, що α -2-М зв'язується в позаклітинному просторі з TGF β , позбавляючи його таким чином активності. Це стимулює експресію гена індукцйбельної NO-синтази та збільшує продукцію макрофагами NO [43]. Останній, в свою чергу, за умов надлишкової продукції стає індуктором апоптозу внаслідок утворення пероксинітриду (ONOO $^-$) через взаємодію з активними формами кисню (супероксиданіон-радикалом). Пероксинітрид розриває внутрішньомолекулярні зв'язки ДНК, що запускає р53-залежний апоптоз [34]. Таким чином, вивчення вмісту у судинній стінці α -2-М як одного з можливих регуляторів апоптозу макрофагів та одночасно інгібітора протеїназ має велике значення [4].

З іншого боку, встановлено, що одним з важливих механізмів у патогенезі АС є зменшення синтезу NO в судинній стінці внаслідок пригнічення ендотеліальної NO-синтази [34]. Взагалі, останнім часом виникають сумніви щодо NO як проапоптичного фактора. Було показано, що в нормі малі дози NO попереджують розвиток апоптозу, зокрема в ендотелії, лімфоцитах та інших клітинах. Цей ефект реалізується за допомогою декількох механізмів: 1) NO індукує синтез білків теплового шоку або шаперонів (HSP — 32, 70), котрі проявляють антиапоптичну активність за допомогою пригнічення активності каспаз і стабілізації мембран мітохондрій; 2) NO збільшує утворення цГМФ у клітині, що сприяє зменшенню концентрації кальцію та стимулює синтез білків-інгібіторів каспаз; 3) NO безпосередньо пригнічує активність каспаз внаслідок нітрозилування цистеїну₁₆₃ в актив-

ному центрі цих тілових протеїназ. Отже, пригнічення продукції NO в судинній стінці при АС унеможлиблює реалізацію всіх згаданих механізмів антиапоптичної дії та підвищує вірогідність вступу клітини до апоптозу, що особливо важливо для ГМК, бо перебіг запрограмованої загибелі ГМК залежить від вмісту оксиду азоту. Інгібітор синтезу останнього (монометил-L-аргінін) перешкоджає процесу апоптозу, а нітропрусид натрію, навпаки, підвищує експресію Fas-рецепторів на ГМК [24].

Особливе значення в розвитку апоптозу мають протеолітичні системи організму. Перед усім це пов'язано з тим, що процес апоптозу побудовано саме за принципом каскадної активації протеїназ за допомогою обмеженого протеолізу. З іншого боку, внутрішньоклітинні та позаклітинні протеолітичні ферменти можуть істотно впливати на перебіг апоптозу. У численних дослідженнях доведено, що активація протеолітичних ферментів судинної стінки, зокрема металопротеїназ (ММР), еластази, тромбіну, відбувається на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу, задовго до появи змін у ліпопротеїдному спектрі крові чи формування ліпідних смужок. Це дозволяє припустити первинний характер змін метаболізму сполучної тканини аорти при атерогенезі та має впливати на регуляцію апоптозу клітин судинної стінки [3, 4, 10, 21, 23].

Встановлено, що ГМК, взаємодіючи з фібрилярним колагеном через інтегрин $\alpha 1\beta 1$, не здатні відповідати на мітогенні сигнали, такі, як PDGF або фетальна коров'яча сироватка [49]. Це пов'язано з інтегринопосередкованим підвищенням у клітині вмісту двох інгібіторів клітинного циклу — p27 і p21. При розщепленні фібрилярного колагену до мономерів зазначений антипроліферативний ефект зникає, і клітина отримує здатність відповідати на дію мітогенів. Припускається, що руйнування металопротеїназами колагену базальної мембрани IV типу зумовлює перетворення ГМК з контрактильним фенотипом на модифіковані ГМК синтетичного типу, які експресують на своїй поверхні інший колагеновий рецептор — інтегрин $\alpha 2\beta 1$, який спрямовує рух цих клітин в інтиму по поверхні колагенових волокон I і III типу [9]. Ті ж матриксні металопротеїнази розщеплюють мембрано-асоційований Fas-ліганд (ліганд CD 95), переводячи його у розчинну форму, яка може мати протилежну мембранній формі ліганда дію — попереджати розвиток апоптозу. Протеоліз іншого важливого білка сполучної тканини — еластину — призводить до утворення пептидів еластину, які, активуючи специфічні рецептори, підвищують концентрацію цитоплазматичного кальцію, що є, як відомо, важливим фактором активації апоптозу. Цікаво, що з віком та при прогресуванні АС відбувається роз'єднання еластинового рецептора з внутрішньоклітинними посередниками, а це спричинює нерегульоване підвищення вмісту кальцію в клітині. Не зупиняючись докладно на проблемі апоптозу та старіння, згадаємо лише про те, що біосинтез еластази та колагену III типу є показниками старіння сполучної тканини [42]. Тромбін, роль якого в судинній стінці є більш різноманітною, ніж розщеплення фібриногену, є фактором стимуляції проліферації ГМК і генерується у підвищеній кількості апоптичними ГМК [22, 45]. Одночасно тромбоутворення може сприяти апоптозу ендотеліальних клітин, які внаслідок цього втрачають антикоагулянтні властивості та сприяють

адгезії лейкоцитів [52]. Активація тромбінового рецептора (protease-activated receptor-1) на поверхні ендотеліальних клітин викликає експресію матричних металопротеїназ [21]. Про значення останніх в апоптозі клітин судинної стінки ми вже згадували.

Ще одним вагомим протеолітичним механізмом реалізації апоптозу в клітинах судинної стінки є активація протеасоми — мультикаталітичного протеїназного комплексу, що призначений для внутрішньоклітинного розщеплення субстратів, пов'язаних з убіквітином. У праці Dimmeler S. І співавт. [20] доведено, що $\text{TNF}\alpha$ активує протеасомальну деградацію антиапоптозного протеїну bcl-2. Важливо зазначити, що протеасома є АТФ-залежним ферментом, і дефіцит цієї макроергічної сполуки повинен спричинювати пригнічення активності вказаного ферментного комплексу. Встановлено, що в процесі моделювання холестеринового АС не відбувається суттєвих порушень в енергопостачанні судинної стінки [1, 2], що має забезпечувати нормальний перебіг апоптозу. При інших формах артерioskлерозу, наприклад медіакальцинозі Менкеберга, починаючи з ранніх стадій, відбувається значне пригнічення енергопродукції в клітинах судинної стінки. Навіть, якщо впливати невеликими дозами ангіосклеротичних агентів, це буде перешкоджати розвитку апоптозу, пов'язаного з активацією протеасом. Основним механізмом загибелі клітин у цих випадках стає некроз.

Існують протилежні погляди на значення апоптозу при АС [11], які доводять, що в пересадженій артерії рестеноз набуває розвитку саме завдяки тому, що ГМК уникають апоптозу, активно проліферують і сприяють потовщенню інтими. Кількість апоптозних (TUNEL-позитивних) ГМК у відрізку судини, що рестенозує, не перевищує 3 %, тоді як у сусідній ділянці атеросклеротично зміненої судинної стінки вона становить 13 %. Аналогічна залежність для макрофагів судини, що рестенозує, не встановлена. Isner J.M. та співавт. [32] виявили, що апоптозний процес більше виражений у ділянці рестенозуючої після підшкірної ревазуляризації артерії, ніж у зоні первинної обструкції. Таким чином, незважаючи на посилення апоптозу, гіперпроліферація ГМК призводить до рестенозу судини.

У цілому, більшість досліджень сконцентровано на доведенні патогенетичної ролі посилення апоптозу при АС. Існує певна, очевидно, штучна диспропорція між виявленими при АС білками індукторами та супресорами апоптозу (вивід 2). Однак безсумнівний факт збільшення кількості ГМК у неоінтимі внаслідок проліферації свідчить про те, що гени-супресори апоптозу теж повинні бути в активному стані, оскільки мітотична й апоптична системи перебувають між собою в реципрокних відносинах.

«Інфекційна» теорія виникнення АС передбачає активацію поділу інфікованих клітин (ГМК, фібробластів) під дією вірусних онкогенів. Останні, як правило, також є супресорами апоптозу. Відомо, що значна кількість ретровірусів і ДНК-вмісних вірусів викликають трансформацію клітини, через що вона набуває здатності виділяти фактори росту. Доведено, наприклад, що вірусний ген v-sis кодує білок, подібний до PDGF [50]. Не виключено, що ідея вірусної (інфекційної) ініціації поділу ГМК на початкових стадіях АС ще отримає свій розвиток у майбутньому. Ці та інші дані протягом багатьох років підтримували так звану «моноклональну» те-

орію АС, що була висунута в 70-х роках Benditt E. P. [12]. На наш погляд, проведення паралелей між пухлинним ростом і проліферацією ГМК атеросклеротичної бляшки має спекулятивний характер. Перш за все, відсутній момент власне пухлинної трансформації, тобто набуття клітиною здатності до необмеженого та нерегульованого поділу. Подолання ліміту поділу, як відомо, неможливе без дерепресії теломерази. Однак жодному з дослідників не вдалося виявити цей фермент у ГМК атеросклеротично зміненої судини. Контроль за поділом ГМК під час розвитку АС не втрачається, а активація протоонкогенів (*c-fos*, *jun* тощо) у ГМК при АС сама собою не доводить факт пухлинної трансформації. Проліферація ГМК стимулюється на початкових етапах різними цитокінами, факторами росту, а їх дефіцит призводить до апоптозу ГМК у глибоких шарах бляшки. Пухлинні ж клітини навіть за відсутності факторів росту здатні ухилятися від апоптозу. Звичайно, при АС відсутня третя стадія онкогенезу — пухлинна прогресія, що характеризується збільшенням ступеня злоякісності клона. У цілому, моноклональна теорія на даний момент має лише історичний інтерес.

Наведені відомості, безумовно, потребують узгодження. Нам здається доцільною наступна трактовка ролі апоптозу при АС. По-перше, вираженість апоптичного процесу є різною в ГМК, макрофагах, ендотеліальних клітинах, лімфоцитах, а головне, змінюється при розвитку такого багатостадійного процесу, як АС. Так, макрофаги на ранніх стадіях АС, поглинаючи модифіковані ліпопротеїди, стають на шлях апоптозу, внаслідок чого активуються інші макрофаги та виділяється підвищена кількість різних факторів росту. На більш пізніх стадіях АС кількість макрофагів, що зазнають апоптозу, зменшується, що може бути пов'язано із залученням до патологічного осередку інших клітин-продуцентів факторів росту (ГМК, Т-лімфоцитів, фібробластів) та зі зменшенням активності індукцибельної NO-синтази. Щодо ГМК складається протилежна ситуація. На початкових стадіях ГМК, втрачаючи зв'язок з колагеновими волокнами внаслідок активації протеїназ, отримують можливість відповісти на стимуляцію промітотичними агентами різного походження та проліферують в ушкодженій інтимі судини. Попри те, що паралельно присутні й проапоптичні фактори, рівновага в системах регуляції чисельності клітинної популяції зсувається в бік проліферації. Надалі, через втягнення до патологічного процесу Т-лімфоцитів (CD-8+) [5] та активацію взаємодії за типом *FasR*/*FasL* значно збільшується кількість клітин, що вступають в апоптоз. Крім того, важливе значення має збільшення радіуса дифузії факторів росту макрофагального походження, сироватки крові внаслідок потовщення атеросклеротичної бляшки. Це призводить до того, що під час прогресування АС ГМК, що знаходяться в глибоких шарах АС бляшки, масово гинуть через апоптоз, провокуючи дестабілізацію та розрив бляшки з наступним тромбоутворенням. Зауважимо, що активність Т-лімфоцитів підтримується макрофагами, які, порівняно з початковими стадіями розвитку АС, чинять протилежний (проапоптичний) вплив на ГМК. Лімфоцити, як відомо, самовільно елімінуються після припинення цитокинової чи антигенної стимуляції при стабілізації патологічного процесу [8]. Будь-яких літературних даних про роль апоптозу ендотеліальних клітин у патогенезі АС нам знайти не вдалося, хоча є

непрямі відомості про посилення апоптозу ендотеліоцитів на ранніх стадіях АС [51, 52].

Узагальнюючи наведені дані щодо ролі апоптозу в атерогенезі, можна, перефразовуючи відому тезу «без холестерину немає атеросклерозу», сказати, що саме апоптоз надає специфічних рис атеросклеротичному процесу. Причина цього передусім полягає в характері агентів, що запускають цей процес. Усі вони, як-от ліпопротеїди з холестерином, механічні впливи, віруси, токсини бактерій тощо, мають недостатню силу для ініціації некротичних змін. Ушкодження при АС характеризується переважно не інтенсивною цитопатичною дією, а тривалим впливом помірної сили. Тому при дії атерогенних факторів саме апоптоз є центральним механізмом реактивно-регенераторної відповіді структур судинної стінки на ушкодження. Апоптична загибель клітин відрізняється від некрозу тим, що не викликає реакцію клітинних елементів характерних для типового запалення. Як правило, в даному випадку застосовують термін «імунне запалення», під час якого клітини-мішені, а головне ефекторні клітини знищуються переважно через апоптоз. Еволюційно апоптичний шлях розвитку відповіді на ушкодження є більш раціональним, призводить до мінімізації втрат клітин внаслідок вторинної альтерації та забезпечує швидке відновлення первинної клітинної архітектури уражених тканин за рахунок наявності налагоджених механізмів регуляції апоптозу та проліферації. Ці позитивні властивості апоптозу за певних умов стають базисом для розвитку патології — порушення в програмі апоптозу спричинює розвиток хронічних проліферативно-дегенеративних процесів, до яких належить і атеросклероз. Можна сподіватися, що в недалекому майбутньому дослідження в цьому напрямку відкриють перспективи для використання нових підходів до профілактики та лікування АС з урахуванням різної ролі апоптозу на різних стадіях розвитку АС.

Yu. V. Byts, V. E. Dosenko, V. V. Medvedev

ROLE OF APOPTOSIS IN PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

The recent information about importance of programmed cell death in the development of atherosclerosis was reviewed. It was emphasized, that intensiveness of apoptosis was various for smooth muscle cells, macrophages, endothelial cells, lymphocytes, and changed during the development of such a multistage process as atherosclerosis. It was proved, that exactly apoptosis gave specific features to the atherosclerotic process. The agents inducing atherosclerosis (modified lipoprotein, mechanical influences, viruses, bacterial toxins, etc.), have insufficient for initiation of necrosis. The damage to vascular wall in atherosclerosis is characterized not by intensive influence of pathogenic factors, but rather constant chronic influence of the agents of moderate power. Therefore, it is just apoptosis that makes up the critical mechanism of the reactive-regeneration answer of vascular wall structures to an injure. Evolutionally, the apoptic way of the development of answer to an injure appears to be more rational, as for as it results in minimal losses of cells due to both secondary alteration and maintenance of fast restoration of the primary cellular architecture of injured tissues at the expense of the natural mechanisms of regulation of apoptosis and proliferation. In the certain situation, these positive aspects of apoptosis make up a basis for the

development of a pathology – failures in the program of apoptosis result in chronic proliferative-degenerative processes, that is in atherosclerosis.

*A.A. Bogomolets National Medical University
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Атаман А.В.* Энергообеспечение артерий и вен в связи с их разной устойчивостью к действию повреждающих факторов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1991. – 25 с.
2. *Биць Ю.В.* Роль нарушений метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: – К., 1973. – 44 с.
3. *Биць Ю.В., Досенко В.Є.* Роль еластази в патогенезі артеріосклерозу // *Проблеми медицини.* – 1999. – №5. – С.10-17.
4. *Досенко В.Є.* Активність еластази та її інгібіторів у тканинах артерій та сироватці крові за умов експериментального артеріо-атеросклерозу // *Укр. біохим. журн.* – 1998. – **70**, №4. – С.88-94.
5. *Нагорнев В.А.* Атерогенез и иммунное воспаление // *Арх. патологии.* – 1995. – **57**, №3. – С.6-14.
6. *Фильченков А.А., Стойка Р.С.* Апоптоз (физиологическая смерть клетки). К.: Витус, 1995. – 24 с.
7. *Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н.* Апоптоз // *Арх. патологии.* – 1996. – №5. – С.71-74
8. *Ярилин А.А.* Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* – 1998. – С.38-48.
9. *Barnes M.J., Knight C.G., Farndale R.W.* Collagens and atherosclerosis: cell-collagen interaction. – In.: *Atherosclerosis XI* Eds. Jacotot B., Mathe D., Fruchart J.-C. – Elsevier Science, 1998. – P.299-306.
10. *Barry W.L., Gimble L.W., Humphries J.E. et al.* Arterial thrombin activity after angioplasty in an atherosclerotic rabbit model // *Circulat Con.* – 1996. – **94**. – P.88-93.
11. *Bauriedel G., Schluckebier S., Hutter R. et al.* Apoptosis in restenosis versus stable-angina atherosclerosis: implications for the pathogenesis of restenosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology.* – 1998. – **18**, №7. – P.1132-1139.
12. *Benditt E.P., Benditt J.M.* Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1973. – **70**. – P.1753-1756.
13. *Bennett M.R., Evan G.I., Schwartz S.M.* Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* – 1995. – **95**, №5. – P.2266-2274.
14. *Bennett M.R., Littlewood T.D., Schwartz S.M., Weissberg P.L.* Increased sensitivity of human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques to p53-mediated apoptosis // *Circulat. Res.* 1997. – **81**, №4. – P.591-599.
15. *Bennett M.R., Macdonald K., Chan S.W., Boyle J.J., Weissberg P.L.* Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques // *Wbid.* – 1998. – **82**, №6. – P.704-712.
16. *Bobryshev Y.V., Babaev V.R., Lord R.S., Watanabe T.* Cell Death in atheromatous plaque of the carotid artery occurs through necrosis rather than apoptosis // *In Vivo.* – 1997. – **11**, №6. – P.441-452.
17. *Corjay M.H., Kearney M.A., Munzer D.A. et al.* Antiproliferative gene BTG1 is highly expressed in apoptotic cells in macrophage-rich areas of advanced lesions in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit and human // *Lab. Invest.* – 1998. – **78**, №7. – P.847-858.

18. *Crisby M., Kallin B., Thyberg J.* Cell death in human atherosclerotic plaques involves both oncosis and apoptosis // *Atherosclerosis*. — 1997. — **130**, №1-2. — P.17-27.
19. *Davies M.J.* Apoptosis in cardiovascular disease // *Heart*. — 1997. — **77**, №6. — P.498-501.
20. *Dimmeler S., Breitschopf K., Haendeler J. et al.* Dephosphorylation targets Bcl-2 for ubiquitin-dependent degradation: a link between the apoptosome and the proteasome pathway // *Exp. Med.* — 1999. — **189**, №11. — P.1815-1822.
21. *Duhamel-Clerin E., Orvain C., Lanza F. et al.* Thrombin receptor-mediated increase of two matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3, in human endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — **17**, №10. — P.1931-1938.
22. *Flynn P.D., Byrne C.D., Baglin T.P. et al.* Thrombin generation by apoptotic vascular smooth muscle cells // *Blood*. — 1997. — **89**, №12. — P.4378-44384.
23. *Forough R., Lea H., Starcher B. et al.* Metalloproteinase blockade by local overexpression of TIMP-1 increases elastin accumulation in rat carotid artery intima // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — **18**, №5. — P.803-807.
24. *Fukuo K., Nakahashi T., Nomura S. et al.* Possible participation of Fas-mediated apoptosis in the mechanism of atherosclerosis // *Gerontology*. — 1997. — **43**, Suppl 1. — P.35-42.
25. *Geng Y.J.* Regulation of programmed cell death or apoptosis in atherosclerosis // *Heart and Vessels*. — 1997, Suppl 12. — P.76-80.
26. *Geng Y.J., Henderson L.E., Levesque E.B. et al.* Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology*. — 1997. — **17**, №10. — P.2200-2208.
27. *Geng Y.J., Libby P.* Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme // *Amer. J. Pathology*. — 1995. — **147**, №2. — P.251-266.
28. *Harada K., Chen Z., Ishibashi S. et al.* Apoptotic cell death in atherosclerotic plaques of hyperlipidemic knockout mice // *Atherosclerosis*. — 1997. — **135**, №2. — P.235-239.
29. *Hegyi L., Hardwick S.J., Mitchinson M.J., Skepper J.N.* The presence of apoptotic cells in human atherosclerotic lesions // *Amer. J. Pathology*. — 1997. — **150**, №1. — P.371-373.
30. *Hegyi L., Skepper J.N., Cary N.R., Mitchinson M.J.* Foam cell apoptosis and the development of the lipid core of human atherosclerosis // *J. Pathology*. — 1996. — **180**, №4. — P.423-429.
31. *Holmes D.R., Lopez-Candales A., Liao S. Thompson R.W.* Smooth muscle cell apoptosis and p53 expression in human abdominal aortic aneurysms // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1996. — **800**. — P.286-287.
32. *Isner J.M., Kearney M., Bortman S., Passeri J.* Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis // *Circulation*. — 1995. — **91**, №11. — P.2703-2711.
33. *Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics // *Brit. J. Cancer*. — 1972. — **26**. — P.239-257.
34. *Kim Y.M., Bombeck C.A., Billiar T.R.* Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis // *Circulat. Res.* — 1999. — **84**. — P.253-256.
35. *Kinscherf R., Deigner H.P., Usinger C. et al.* Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase in macrophages by oxidized LDL: its relevance in atherosclerosis of humans and heritable hyperlipidemic rabbits // *FASEB J.* — 1997. — **11**, №14. — P.1317-1328.
36. *Kockx M., De Meyer G.* Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis // *Circulation*. — 1996. — **93**, №2. — P.394-395.
37. *Kockx M.M., De Meyer G.R., Buysens N. et al.* Cell composition, replication, and apoptosis in atherosclerotic plaques after 6 months of cholesterol withdrawal // *Circulat. Res.* — 1998. — **83**, №4. — P.378-387.

38. Kockx M.M., De Meyer G.R., Muhring J. et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques // *Circulation*. — 1998. — **97**, №23. — P.2307-2315.
39. Kockx M.M., De Meyer G.R., Muhring J. et al. Distribution of cell replication and apoptosis in atherosclerotic plaques of cholesterol-fed rabbits // *Atherosclerosis*. — 1996. — **120**, №1-2. — P.115-124.
40. Kockx M.M., Muhring J., Knaapen M.W., de Meyer G.R. RNA synthesis and splicing interferes with DNA in situ end labeling techniques used to detect apoptosis // *Amer. J. Pathology*. — 1998. — **152**, №4. — P.885-888.
41. Konstadoulakis M.M., Kymionis G.D., Karagiani M. et al. Evidence of apoptosis in human carotid atheroma // *J. Vasc. Surgery*. — 1998. — **27**, №4. — P.733-739.
42. Labat-Robert J., Kern P., Robert L. Biomarkers of connective tissue aging: biosynthesis of fibronectin, collagen type III, and elastase [Review] // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1992. — **673**. — P.16-22.
43. Lysiak J.J., Hussaini I.M., Webb D.J. et al. Alpha 2-macroglobulin function as a cytokine carrier to induce nitric oxide synthesis and cause nitric oxide-dependent cytotoxicity in the RAW 264.7 macrophage cell line // *J. Biol. Chem.* — 1995. — **270**, №37. — P.21919-21927.
44. Mallat Z., Ohan J., Leseche G., Tedgui A. Colocalization of CPP-32 with apoptotic cells in human atherosclerotic plaques // *Circulation*. — 1997. — **96**, №2. — P.424-428.
45. Maruyama I., Shigeta K., Miyahara H. et al. Thrombin activates NF-kappa B through thrombin receptor and results in proliferation of vascular smooth muscle cells: role of thrombin in atherosclerosis and restenosis // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 1997. — **811**. — P.429-36.
46. McCormick T.S., Lapetina E.G. Documentation of efficacy of drugs affecting apoptosis and other atheroma-related mechanisms // *Amer. J. Cardiology*. — 1998. — **81**, №8A. — P.48F-49F.
47. Mitchinson M.J., Hardwick S.J., Bennett M.R. Cell death in atherosclerotic plaques // *Curr. Opin. Lipidology*. — 1996. — **7**, №5. — P.324-329.
48. Rembold C. Could atherosclerosis originate from defective smooth muscle cell death (apoptosis)? // *Perspect. Biol. and Med.* — 1996. — **39**, №3. — P.405-408.
49. Ross R. New insights into the mechanisms of atherosclerosis. — In.: *Atherosclerosis XI* / Eds. Jacotot B., Mathe D., Fruchart J.-C. — Elsevier Science, 1998. — P.299-306.
50. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis — an update // *N. Eng. J. Med.* — 1986. — **314**, №8. — P.488-498.
51. Stempien-Otero A., Karsan A., Cornejo C.J. Mechanisms of hypoxia-induced endothelial cell death. Role of p53 in apoptosis // *J. Biol. Chem.* — 1999. — **274**, №12. — P.8039-8045.
52. Takeya H., Tanaka Y., Suzuki K. Thrombosis and apoptosis // *Jap. J. Clin. Pathology*. — 1997. — **45**, №7. — P.614-620.
53. Yang X., Galeano N.F., Szabolcs M. et al. Oxidized low density lipoproteins alter macrophage lipid uptake, apoptosis, viability and nitric oxide synthesis // *J. Nutrition*. — 1996. — **126**, №4 (Suppl.). — P.1072S-1075S.

Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця
М-ва охорони здоров'я України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 27.06.2000