



УДК 616.13.002.2-004.6

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113

КЛЕТОЧНЫЕ И ТКАНЕВЫЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Д.А. Каширских¹ ✉, В.А. Хотина¹, В.Н. Сухоруков^{2,3}, И.А. Собенин², А.Н. Орехов^{1,3}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, 8, Москва, Российская Федерация, 125315;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552; ³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы, 3, Москва, Российская Федерация, 117418

Основные положения

- Атеросклероз является комплексным хроническим воспалительным заболеванием, генетическая основа которого не до конца ясна.
- Рассмотрение биомаркеров, полученных при помощи высокопроизводительных методов молекулярной биологии, может помочь объяснить и дополнить сложные механизмы и ключевые элементы атерогенеза.

Резюме

Атеросклеротические изменения характеризуются различными множественными изменениями на уровне экспрессии генов. Однако существуют общие тенденции на клеточном и молекулярном уровнях. Происходит ремоделирование внеклеточного матрикса сосудов за счет повышения уровней матричных рибонуклеиновых кислот генов катепсинов, металлопротеиназ, а также снижения уровней транскриптов коллагена I и III типа. Изменение транскрипционной активности некоторых генов приводит к нарушению регуляции цитоскелета гладкомышечных клеток и межклеточного взаимодействия, что также вносит свой вклад в образование атеросклеротического поражения. Привлечение лейкоцитов к стенкам артерий при помощи катепсинов, хемокинов и других маркеров, связанных с сигнальными системами, приводит к инфильтрации моноцитов в интиму. Кроме того, наблюдается изменение соотношения экспрессии апобелков, превалирования экспрессии одних над другими, что приводит к накоплению холестерина и нарушению обмена липидов. Активируются гены, ответственные за накопление окисленных липопротеидов низкой плотности, что индуцирует воспалительные реакции через толл-подобные рецепторы. Наблюдаются высокие уровни CD36 и CD68, сигнализирующие об инфильтрации поражений макрофагами. В обзоре проанализированы результаты недавних исследований, связанных с изучением транскриптома атеросклеротической бляшки из сонной артерии человека. Мы рассмотрели дифференциально экспрессированные гены металлопротеиназ, катепсинов, хемокинов и их рецепторов, липидного метаболизма, компонентов внеклеточного матрикса; рецепторов, связанных с сигнальными системами, маркеров макрофагов и гладкомышечных клеток. Часть исследований имели перекрывающиеся результаты, а также новые гены, ранее не ассоциированные с атеросклерозом. Изучение маркеров атеросклеротической бляшки, отдельных генов сигнальных путей может помочь расширить наши знания о важных путях, вовлеченных в механизм атерогенеза, а также определить потенциальные биомаркеры, характеризующие стадии развития атеросклеротического поражения.

Ключевые слова

Атеросклеротическая бляшка • Металлопротеиназы • Хемокины • Гладкомышечные клетки • Внеклеточный матрикс

Поступила в редакцию: 01.04.2020; поступила после доработки: 10.04.2020; принята к печати: 30.04.2020

Для корреспонденции: Каширских Дмитрий Александрович, dim.kashirskih@gmail.com; адрес: ул. Балтийская, 8, Москва, Россия, 125315

Corresponding author: Kashirskikh Dmitry A., dim.kashirskih@gmail.com; address: 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

CELL AND TISSUE MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS

D.A. Kashirskikh¹✉, V.A. Khotina¹, V.N. Sukhorukov^{2,3}, I.A. Sobenin², A.N. Orekhov^{1,3}

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315; ²Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Cardiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; ³Federal State Scientific Institution “Research Institute of Human Morphology”, 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418

Highlights

- Atherosclerosis is a complex chronic inflammatory disease, which genetic basis remains unclear.
- Discovery of biomarkers obtained using high-throughput technologies in molecular biology can help explain and provide new insights into the complex mechanisms and key elements of atherogenesis.

Abstract

Atherosclerotic lesions are characterized by various multiple changes at the gene expression levels. However, there are general trends at the cellular and molecular levels. Extracellular matrix remodeling of blood vessels occurs due to an increase in the mRNA levels of the cathepsin and metalloprotease genes, as well as a decrease in the levels of type I and III collagen transcripts. A change in the transcriptional activity of some genes leads to a disruption in the regulation of the smooth muscle cells cytoskeleton and intercellular interaction, which also contributes to the formation of atherosclerotic lesions. Attraction of leukocytes to the arterial walls by cathepsins, chemokines and other markers associated with signaling systems leads to the infiltration of monocytes into the intima. In addition, there is a change in the ratio of apoprotein expression, the prevalence of the expression of some over others, which leads to the cholesterol accumulation and impaired lipid metabolism. The genes responsible for the accumulation of oxidized low-density lipoprotein are activated, that induces inflammatory responses through Toll-like receptors. High levels of CD36 and CD68 are observed, signaling the infiltration of lesions by macrophages. This review focuses on the recent studies on the transcriptome of atherosclerotic plaque from the human carotid artery. We examined differentially expressed genes of metalloproteases, cathepsins, chemokines and their receptors, lipid metabolism, extracellular matrix components, receptors associated with signaling systems, macrophage and smooth muscle cells markers. Several studies have overlapping results, as well as new genes that have not previously been reported to be associated with atherosclerosis. Studying of atherosclerotic plaque markers and single signaling pathway genes can provide new insights into the pathways involved in the mechanism of atherogenesis, as well as identify potential biomarkers that characterize the stages of atherosclerotic lesion development.

Keywords

Atherosclerotic plaque • Metalloproteases • Chemokines • Smooth muscle cells • Extracellular matrix

Received: 01.04.2020; received in revised form: 10.04.2020; accepted: 30.04.2020

Список сокращений

ВКМ – внеклеточный матрикс	мРНК – матричные рибонуклеиновые кислоты
ГМК – гладкомышечные клетки	ТГ – триглицериды
ДЭГ – дифференциально экспрессируемые гены	MMPs – матриксные металлопротеиназы
ЛНП – липопротеиды низкой плотности	

Введение

Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся инфильтрацией моноцитов и других иммунных клеток в интиму артерии, накоплением липидов внутри клеток пораженных участков с дальнейшим образованием пенистых клеток и миграцией гладкомы-

шечных клеток (ГМК) сосудов. Все эти процессы приводят к образованию липофиброзной бляшки, которая может вызывать прогрессирующий стеноз, ишемию и симптомы стабильной стенокардии. Внезапный разрыв атеросклеротических бляшек может приводить к образованию тромба, окклюзии сосудов и инфаркту миокарда или головного мозга [1].

Формирование атеросклеротической бляшки в основном включает различные стадии модификации, активации и дисфункции клеток, в том числе на уровне генов. Исследование транскриптома позволяет обнаружить гены и сигнальные пути, вовлеченные в атерогенез, а также маркеры заболевания, необходимые для диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.

Транскриптомное профилирование атеросклеротических бляшек из сонных артерий человека позволяет выделить списки дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ), которые в большей степени меняют свою экспрессию относительно здоровой ткани [2–6]. При использовании анализа белок-белковых взаимодействий выделяют гены и их продукты, наиболее вовлеченные в патологические процессы атеросклероза.

Целью обзора является освещение последних данных в области изучения экспрессии генов атеросклеротической бляшки. При сравнении списков генов и процессов, в которых они принимают участие, в атеросклеротической бляшке наблюдаются общие паттерны экспрессии генов, в частности связанные с матриксными металлопротеиназами (MMPs), хемокинами, катепсинами, аполипопротеинами, маркерами макрофагов и ГМК сосудов (таблица).

Матриксные и другие металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство эндопептидаз и играют важную роль в ремоделировании сосудов и развитии атеросклероза. У человека семейство MMPs включает 28 членов. MMPs посредством протеолиза вызывают очаговое разрушение внеклеточного матрикса (ВКМ) сосудов. MMPs принимают участие в некоторых патологических путях, наблюдаемых в атеросклеротических бляшках. В транскриптомных исследованиях бляшек сонных артерий выявлено значительное повышение экспрессии генов *MMP7*, *MMP9*, *MMP11* и *MMP12* по сравнению с образцами здоровых тканей [2, 3]. В качестве наиболее важного ДЭГ в метаанализе транскриптомных исследований выделен ген *MMP9* [6]. Кроме того, результаты исследований GWAS и METASTROKE подтвердили связь двух металлопротеиназ (*MMP12* и *MMP9*) с инсультом [7].

Показано, что *MMP7*, *MMP9* и *MMP12* имеют высокий уровень экспрессии в атеросклеротических поражениях [2] и обычно продуцируются макрофагами и ГМК [8]. *MMP7* связан с кальцификацией сонных артерий, тогда как *MMP9* считается маркером нестабильности атеросклеротической бляшки [9]. Регуляция *MMP9* осуществляется факторами транскрипции NF-κB и AP-1 [10].

MMP9 участвует в деградации атеросклеротических фиброзных покрышек, что приводит к трещинам и последующему острому тромбозу. В

исследованиях *in vitro* показано, что *MMP9* расщепляет субстраты ВКМ внутри фиброзной покрышки, таким образом усиливая уязвимость бляшки, и способствует миграции ГМК [11]. Генетический нокаут по гену *MMP9* нарушал миграционную активность изолированных ГМК сосудов и уменьшал гиперплазию интимы. Кроме того, недостаток *MMP9* вызывал реорганизацию коллагенового матрикса и уменьшал прикрепление ГМК. *MMP9* может регулировать пролиферативную активность ГМК путем регуляции клеточной адгезии, так же как и объединение кадгерина и β-катенина [12]. Кроме того, нарушение регуляции *MMP9* может привести к нарушению метаболизма липидов.

Показана повышенная экспрессия *ADAMDEC1*, который является членом семейства пептидаз ADAM, связанного с матриксными металлопротеиназами. В течение воспаления *ADAMDEC1* активируется в участках, где он не экспрессируется конститутивно, в том числе в липофиброзной атеросклеротической бляшке [13]. Предположительно, *ADAMDEC1* может играть роль в иммунной системе человека и остром воспалительном ответе [14].

Катепсины

Катепсины представляют собой группу лизосомальных протеиназ, которые играют важную роль в ремоделировании ВКМ сосудов и атерогенезе [15]. Катепсины могут функционировать как внутри клеток, так и во внеклеточном пространстве. Они могут разрушать компоненты ВКМ, такие как коллаген и эластин, и стимулировать апоптотические процессы. Обнаружено, что некоторые катепсины, включая катепсины В и D, колокализуются с макрофагами в атеросклеротических поражениях, а катепсин G играет важную роль в миграции лейкоцитов к стенкам артерий [16]. Ген катепсина В (*CTSB*) идентифицирован при сравнении экспрессии генов стабильных и нестабильных участков бляшки, полученных от одного пациента [13]. Кроме того, транскриптомный анализ показал экспрессию гена катепсина Z в атеросклеротических поражениях (*CTSZ*) [4].

Хемокины и их рецепторы

Хемокины представляют собой суперсемейство секретируемых белков, участвующих в регуляции иммунных и воспалительных процессов. Биоинформатический анализ позволил выделить *CCL18* и *CCL4* в качестве ключевых генов хемокинов, участвующих в развитии фиброзной бляшки [6]. Помимо этого, активируются некоторые хемокины и их рецепторы, наиболее важными из которых являются *CCL5* и *CCL2*. Данная группа хемокинов относится к семейству с C-C-мотивом. Они принимают участие в нескольких ключевых процессах, таких как хемотаксис, передача сигналов дендритными клетками, рекрутирование моноцитов и повышение

проницаемости сосудов, которые соответствуют патологии атеросклероза [17].

Местное воспаление инициируется поврежденными эндотелиальными клетками, которые вырабатывают MCP-1 (известный как CCL2). CCL2 взаимодействует с рецепторами CCR2 и CCR4, которые экспрессируют на своей поверхности цирку-

лирующие моноциты, таким образом привлекая их к местам поражения [18]. На миграцию моноцитов также влияют другие цитокины и хемокины, такие как IL-8, CCL3 и CCL4 [19].

CCL4 участвует в регуляции воспалительного ответа. Выработка CCL4 моноцитами имеет значительную корреляцию с концентрацией липопротеидов

Таблица. Список генов, меняющих экспрессию в атеросклеротической бляшке относительно здоровой ткани			
Table. List of genes that change expression in atherosclerotic plaque relative to healthy tissue			
Гены / Genes	Белки / Proteins	Процессы / Processes	Экспрессия гена при атеросклерозе / Gene expression in atherosclerosis
MMP7, MMP9, MMP11, MMP12	Матриксная металлопротеиназа 7, 9, 11, 12 / Matrix metalloproteinase 7, 9, 11, 12	Деградация ВКМ, кальцификация и нестабильность бляшки	↑
ADAMDEC1	ADAM-подобный децисин 1 / ADAM-like decysin 1	Воспаление, миграция лейкоцитов	↑
CTSB, CTSZ	Катепсин B, Z / Cathepsins B, Z	Деградация ВКМ, нестабильность бляшки	↑
CCL2, CCL4, CCL5, CCL18, CCL19, CCL21, CCR1	Лиганд с C-C-мотивом 2, 4, 5, 18, 19, 21 и рецептор с C-C-мотивом 1 / C-C motif ligand 2, 4, 5, 18, 19, 21 and receptor 1	Воспаление, миграция моноцитов и Т-клетки, повышение проницаемости стенки артерии	↑
CXCL2, CXCL7, CXCL16, CXCR4	Лиганд с CXC-мотивом 2, 7, 16 и рецептор с CXC-мотивом 4 / CXC motif ligand 2, 7, 16 and receptor 4	Воспаление, миграция моноцитов и нестабильность бляшки	↑
CIDEA, CIDEA	DFFA-подобные эффекторы C и A / DFFA-like effector C and A	Накопление липопротеидов	↓
APOE, APOD, APOC1	Аполипопротеин E, D, C1 / Apolipoprotein E, D, C1	Воспаление, накопление липопротеидов	APOD ↓, APOE ↑, APOC1 ↑
OLR1	Рецептор окисленных липопротеидов низкой плотности 1 / Oxidized low-density lipoprotein receptor 1	Накопление липопротеидов	↑
PLIN	Перилипин 1 / Perilipin 1		↓
COL3A1, COL1A2	Коллаген типа I и III / Collagen type I and III	Деградация ВКМ, нестабильность бляшки	↓
RGS1	Регулятор сигнализации G-белка 1 / Regulator of G-protein signaling 1	Сигнализация, воспаление, рекрутирование лейкоцитов	↑
ITGAM	Субъединица интегрина α M / Integrin subunit α M	Воспаление, адгезия нейтрофилов и моноцитов, тромбоз	↑
TLR1, TLR2, TLR4	Толл-подобные рецепторы 1, 2, 4 / Toll-like receptors 1, 2, 4	Воспаление, деградация ВКМ	↑
LYN	Тирозиновая протеинкиназа Lyn / Tyrosine-protein kinase Lyn	Подавление воспаления	↑
CD36 (SCARB3)	Сквенджер-рецептор класса B тип 3 / Scavenger receptor class B type 3	Воспаление, миграция лейкоцитов, атеросклеротических поражений	↑
CD68 (SCARD1)	Сквенджер-рецептор класса D тип 1 / Scavenger receptor class D type 1	Воспаление	↑
CD163 (M130)	Богатый цистеином сквенджер-рецептор тип 1 белок M130 / Scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130	Воспаление, рекрутирование	↑
SPP1	Секретированный фосфопротеин 1 / Secreted Phosphoprotein 1	Воспаление, миграция и адгезия для моноцитов, кальцификация	↑
VCL	Винкулин / Vinculin	Деградация ВКМ	↓
ACTN1	Актинин альфа 1 / Actinin alpha 1		↓
LMOD1	Леймодин 1 / Leiomodin 1		↓
SYNPO2	Синаптоподин 2 / Synaptopodin 2		↓

Примечание: ВКМ – внеклеточный матрикс.

низкой плотности (ЛНП) и общего холестерина [20]. *CCL4* также обнаруживается в фиброзных бляшках человека, а его уровень в плазме отражает уровень проатерогенных цитокинов внутри бляшки. Окисленные ЛНП вызывают экспрессию *NLRP3*, *IL-1 β* и *CCL4* в ГМК сосудов [21].

CCL5 является одним из хемокинов, который рекрутирует моноциты и Т-клетки в участки с воспалением. *CCL5* экспрессируется моноцитами, макрофагами, Т-клетками и ГМК. Повышенная экспрессия *CCL5* в тромбоцитах обеспечивает миграцию моноцитов и макрофагов в поврежденные сосуды [22].

CCL18 главным образом вырабатывается моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. *CCL18* экспрессируется только в атеросклеротических бляшках человека, а именно в участках скопления макрофагов. Накопление макрофагов в интиме артерии играет важную роль в развитии фиброзной бляшки. Кроме того, *CCL18* и ангиотензин II способны вызывать фиброзные изменения посредством активации TGF- β -независимых сигнальных путей [23]. *CCL18* служит маркером противовоспалительной активации, также может принимать участие в образовании атеросклеротических бляшек [24].

Наблюдается значительное повышение уровней матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК) *CCL19* и *CCL21* в атеросклеротических бляшках. Недавние исследования показали, что модуляция хемокинов *CCL19* и *CCL21* на модели мышей, нокаутных по *LDLR* (*LDLR*^{-/-}), снижает уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-12 и IFN- γ , что приводит к стабилизации атеросклеротических бляшек [25].

CXCL2 принадлежит к семейству хемокинов с CXС-мотивом и является необходимым для процессов воспаления, опосредуемых нейтрофилами [8]. Активация сигнальных путей MAP-киназы и транскрипционного фактора NF- κ B способствует экспрессии *CXCL2*. Экспрессия гена *CXCL2* также была продемонстрирована в атеросклеротических бляшках [5].

CXCL7, также известный как протромбоцитарный основной белок, является тромбоцитарным фактором роста. *CXCL7* участвует в восстановлении сосудов после их повреждения. Сверхэкспрессия гена *CXCL7* в разорванных атеросклеротических бляшках выделяет его в качестве биомаркера дестабилизации атеросклеротических поражений [26].

CXCL16 экспрессируется ГМК, иммунными и эндотелиальными клетками, а также в атеросклеротических бляшках [5]. *CXCL16* в мембран-связанном состоянии может выступать в роли молекулы адгезии, а в свободном растворенном виде как хемоаттрактант.

CCR1 высоко экспрессирован в атеросклеротических поражениях по сравнению с контролем [5]. Показано, что ускоренное развитие атеросклероза, наблюдаемое у мышей с делецией гена *CCR1*, может быть обусловлено избирательной потерей передачи сигналов *CCR1/CXCL4* в макрофагах атеро-

склеротической бляшки, что приводит к снижению поглощения модифицированных ЛНП. *CXCL4* индуцирует эндоцитоз *CCR1* и может опосредовать хемотаксис моноцитов [27].

CXCR4 имеет высокие уровни мРНК в атеросклеротических бляшках [5]. Клеточно-специфическая делеция *CXCR4* в артериальных эндотелиальных клетках или ГМК заметно увеличивала образование атеросклеротических поражений у мышей с гиперлипидемией. В артериальных ГМК *CXCR4* поддерживал нормальную сосудистую реактивность и сократительную реакцию, в то время как дефицит *CXCR4* способствовал появлению ГМК-подобных макрофагов в очагах поражения и нарушению оттока холестерина [28].

Белки, связанные с метаболизмом липидов

Транскриптомное профилирование выделило ДЭГ, связанные с метаболизмом липидов, такие как *CIDEA*, *CIDEA*, *APOE*, *APOD* и *APOC1* [2]. В атеросклеротических бляшках наблюдается повышение уровней мРНК генов аполипопротеина Е и С1 (*APOE* и *APOC1*) [2]. Однако они имеют различное распределение внутри бляшки. *APOC1* обнаруживается непосредственно в некротическом ядре, тогда как *APOE* – в областях вокруг него. Подобное распределение коррелирует с данными о распределении липидов и накоплением холестерина в бляшках, а также их размерах [29].

Процессы воспаления и атерогенеза тесно взаимосвязаны. У мышей с дефицитом гена *ApoE ApoC1* увеличивает площадь атеросклеротических поражений, а также системное и сосудистое воспаление [30].

APOD представляет собой атипичный аполипопротеин с множеством функций. Показано, что экспрессия *APOD* в атеросклеротической бляшке подавляется [2]. Избыточная экспрессия *ApoD* в печени мышей снижала уровни триглицеридов (ТГ) в плазме за счет повышения активности липопротеинлипазы и катаболизма частиц, богатых ТГ [31]. Дефицит *APOD* может стать причиной замедления катаболизма липопротеидов высокой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и ТГ [32].

DFFA-подобные эффекторы С и А, вызывающие клеточную гибель (*CIDEA*, *CIDEA*), связаны с поглощением и накоплением липидов в пенистых клетках [33]. Снижение их экспрессии может указывать на уменьшение процессов образования пенистых клеток в атеросклеротических бляшках [34].

Наблюдается снижение уровня мРНК гена перилипина (*PLIN*) в атеросклеротической бляшке [2]. Рецептор PPAR- γ усиливает экспрессию *PLIN*, что приводит к образованию липидных капель, в которых содержатся ТГ. Уровень холестерина у мышей с нокаутом по *Plin* значительно выше, чем у мышей дикого типа [35].

Продemonстрирован высокий уровень мРНК гена *OLR1* в атеросклеротических бляшках [2].

OLR1 кодирует лектиноподобный рецептор окисленных ЛНП (LOX-1), который отвечает за поглощение клетками окисленных ЛНП. Основным признаком инициации атеросклеротических поражений являются поглощение и накопление нативных ЛНП и окисленные ЛНП, что приводит к образованию пенных клеток в атеросклеротических бляшках. Делеция гена *OLR1* уменьшает атерогенез у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием холестерина, и защищает от уязвимости бляшки в условиях гиперхолестеринемии [36].

Компоненты внеклеточного матрикса

При атеросклерозе коронарных артерий макрофаги и ГМК могут ингибировать синтез MMPs и коллагеновых белков. В участках уязвимых атеросклеротических бляшек, богатых макрофагами, наблюдается подавление экспрессии *COL3A1* и *COL1A2* [26].

COL1A2 является геном коллагена I типа, необходимого для образования фибрилл. Коллаген I типа является основным компонентом сосудистой стенки и может оказывать значительное влияние на развитие атеросклеротического заболевания [37].

Ген *COL3A1* кодирует пре- α 1-цепь коллагена III типа, который может быть связан с процессами утолщения интимы в атеросклеротических поражениях. Известно, что мутация гена *COL3A1* вызывает развитие синдрома Элерса – Данлоса IV типа, который связан с ранним началом возникновения артериальных разрывов [38]. Уменьшение транскрипционной активности *COL3A1* приводит к снижению стабильности, разрывам и повторной окклюзии бляшками мелких сосудов за счет снижения выработки коллагена III типа.

Подавление экспрессии *COL3A1* и *COL1A2* способствует разрыву бляшек за счет изменения компонентов ВКМ. Липофиброзные бляшки характеризуются повышенной деградацией ВКМ [39]. Таким образом, увеличение экспрессии коллагена, вероятно, способствует стабилизации атеросклеротических бляшек.

Рецепторы, опосредующие передачу сигнала

RGS1 является медиатором при передаче сигнала рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), для привлечения и накопления лейкоцитов в аорте во время сосудистого воспаления при атеросклерозе [40]. Ген *RGS1* активируется в сосудах с атеросклерозом и в ответ на активацию и дифференцировку макрофагов, однако наблюдается низкий уровень транскриптов этого гена в циркулирующих моноцитах. Также дефицит *RGS1* усиливает хемотаксис макрофагов и снижает потерю чувствительности рецепторов хемокинов. Дефицит *Rgs1* снижает вероятность развития атеросклероза у мышей с нокаутом по ApoE^{-/-} из-за уменьшения накопления лейкоцитов в стенке артерии [41].

В атеросклеротической бляшке наблюдается повышенная экспрессия гена *ITGAM* [5]. *ITGAM* кодирует α M-цепь белка интегрин α M β 2, который преимущественно экспрессируется моноцитами и макрофагами и обеспечивает адгезию клеток к белкам, связанным с внеклеточным матриксом. Интегрин α M β 2 участвует в прикреплении нейтрофилов и моноцитов к стимулированному эндотелию в процессах воспаления и тромбоза. Интегрины, специфические для лимфоцитов (α L β 2, α M β 2, α X β 2, α D β 2, α 4 β 7), взаимодействуют с контррецепторами суперсемейства Ig, экспрессируемыми на активированных эндотелиальных клетках [42]. Для обеспечения механических и сигнальных функций гетеродимерам интегрин необходимы белки, которые собираются в большие и функционально разнообразные комплексы.

Толл-подобные рецепторы представляют собой группу белков, принимающих участие в обеспечении реакций врожденного иммунитета. Обнаруживается избыточная экспрессия *TLR1*, *TLR2* и *TLR4* в эндотелиальных клетках на поверхности атеросклеротических поражений человека [43]. Также *TLR4* экспрессируется внутри богатых липидами атеросклеротических бляшек. TLR4 может активироваться с помощью окисленных ЛНП и принимать участие в развитии атеросклероза. Провоспалительную передачу сигналов с помощью TLR4 может подавлять Lyn-протеинкиназа. Обнаружено, что дефицит *Lyn* усиливает MyD88- и TRIF-зависимую выработку TNF- α и CCL5/RANTES в ответ на воспаление [5]. Транскриптомное профилирование выявило высокие уровни мРНК генов *LYN* и *TLR2* в атеросклеротической бляшке [5].

TLR2 и *TLR4* экспрессируются макрофагами, нейтрофилами и дендритными клетками и участвуют в развитии заболевания коронарной артерии посредством активации путей, опосредуемых NF- κ B. У LDLR^{-/-} мышей гиперлипидемия усиливает экспрессию эндотелиального *TLR2* [44]. Активация *TLR2* у ApoE^{-/-} нокаутных мышей увеличивает образование атеросклеротических бляшек. Кроме того, TLR2 при участии IL-6 способствует миграции сосудистых ГМК из меди в интиму. Генетический нокаут *TLR2* снижает развитие атеросклероза у ApoE^{-/-} мышей, а экспрессия и активация *TLR2* регулирует воспалительные процессы и выработку активных форм кислорода [45]. В активации *TLR2* также принимают участие CD36.

Маркеры макрофагов

CD36 представляет собой мембранный рецептор, который присутствует в различных типах клеток, включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, адипоциты и тромбоциты. Макрофаги с CD36⁺ участвуют в формировании атеросклеротического поражения артерий благодаря взаимодействию

с окисленными ЛНП, которые запускают сигнальные каскады воспалительных реакций. Окисленные ЛНП посредством взаимодействия с CD36 активируют ядерный рецептор PPAR- γ , который усиливает экспрессию гена *CD36*. CD36 за счет поглощения окисленных ЛНП принимает участие в образовании пенистых клеток. Кроме того, окисленные ЛНП посредством взаимодействия с CD36 ингибируют миграцию макрофагов, а также вызывают секрецию цитокинов, которые усиливают инфильтрацию иммунных клеток в интиму артерии. Дефицит CD36 снижает образование атеросклеротических бляшек [46].

Экспрессия гена *CD68* резко увеличивается в жировой полосе по сравнению с начальным типом повреждения. CD68 является маркером макрофагов. Транскриптомное профилирование атеросклеротической бляшки выявило повышенные уровни мРНК генов *CD36*, *CD68* и *CD163* [3].

В мышинной модели внутрибляшечной геморрагии с делецией гена *CD163* наблюдалось снижение развития атеросклеротической бляшки и уменьшение привлечения клеток, участвующих в воспалении в интиму. У мышей с комбинированной делецией *CD163* и *ApoE* выявлено значительное снижение развития бляшек по сравнению с мышами, дефицитными по *ApoE*. Это указывает на вероятный механизм, не зависящий от липидов. Считается, что в основе развития атеросклеротических поражений с участием *CD163*⁺-макрофагов лежат молекулярные каскады, опосредованные HIF1 α /VEGF-A [47].

В развитии атеросклероза особая роль отводится остеопонтину. В атеросклеротических бляшках обнаруживается высокий уровень экспрессии остеопонтина (*SPP1*) по сравнению со здоровыми участками артерий [2]. Остеопонтин участвует в процессах воспаления, миграции и адгезии клеток и действует в качестве хемоаттрактанта для моноцитов [48]. Повышенная экспрессия *SPP1* в атеросклеротических поражениях может быть связана с процессами кальцификации. У *ApoE*^{-/-} мышей, подвергшихся воздействию ангиотензина II, недостаточная экспрессия *SPP1* вызывала уменьшение размеров атеросклеротических поражений, снижала количество и жизнеспособность макрофагов. Повышенная экспрессия *SPP1* также наблюдается в пенистых клетках макрофагов [49]. Таким образом, *SPP1* играет одну из ключевых ролей не только в процессах образования бляшек, но и нарушении их стабильности.

Маркеры гладкомышечных клеток

Винкулин (VCL) является актин-связывающим белком цитоскелета и принимает участие в межклеточном взаимодействии. Изучение транскриптома атеросклеротической бляшки выявило снижение экспрессии гена *VCL* [5]. Нарушение регуляции цитоскелета, вероятно, свидетельствует о том, что

медиальные клетки ГМК сосудов переключаются с сократительного на синтетический фенотип во время развития атеросклероза [50].

В атеросклеротических бляшках обнаруживается пониженная экспрессия гена *ACTN1* [2, 5]. Ген *ACTN1* кодирует структурный белок – актин, участвующий в регуляции организации цитоскелета в клетках. Снижение экспрессии может свидетельствовать о деградации ВКМ. Нокдаун *LMOD1* приводит к увеличению пролиферации и миграции ГМК у мыши. Помимо *LMOD1* еще одним геном, который функционально связан с актиновым цитоскелетом, является синаптоподин 2 (*SYNPO2*). *SYNPO2* является ГМК-специфическим геном, генетический вариант которого связан с толщиной интимы сонной артерии у субъектов с высоким риском бессимптомных сердечно-сосудистых заболеваний. Экспрессия *LMOD1* и *SYNPO2* сильно снижена в бляшках и коррелирует с маркерами дифференцированных ГМК [4].

Заключение

Развитие атеросклеротического поражения нарушает функцию артериальной стенки человека и приводит к экспрессии ряда генов и сигнальных путей, не характерных для здоровых артерий. Представленные в обзоре данные дают представление о вовлеченности различных процессов в атерогенез. Во-первых, участие хемокинов, их рецепторов, маркеров макрофагов и различных сигнальных путей демонстрирует воспалительную природу атеросклеротического заболевания, а также активное привлечение моноцитов к очагам поражений и их дальнейшую дифференцировку в макрофаги. Во-вторых, одной из главных отличительных черт атерогенеза является реорганизация внеклеточного матрикса благодаря металлопротеиназам и катепсинам, чему также способствует изменение фенотипа ГМК. В-третьих, показано изменение регуляции генов, связанных с накоплением липопротеидов при атеросклерозе. Несмотря на множество потенциальных биомаркеров атеросклероза, дальнейшее изучение роли каждого гена и их продуктов позволит дополнить наши знания о структуре такого сложного и многофакторного процесса, как атерогенез.

Финансирование

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-45-08002).

Конфликт интересов

Д.А. Каширских заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Хотина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Сухоруков заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Каширских Дмитрий Александрович, младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0748-9238

Хотина Виктория Александровна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2096-3237

Сухоруков Василий Николаевич, младший научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», научный сотрудник лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Author Information Form

Kashirskikh Dmitry A., researcher assistant at the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0748-9238

Khotina Victoria A., postgraduate student, researcher assistant at the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2096-3237.

Sukhorukov Vasily N., researcher assistant at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; researcher at the Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Sobenin Igor A., PhD, Head of the Laboratory of Medical Genetics, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Cardiology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Orekhov Alexander N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; Moscow, Russian Federation; senior researcher at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Federal State Scientific Institution “Research Institute of Human Morphology”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Вклад авторов в статью

КДА – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХВА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СВН – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СИА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОАН – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KDA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhVA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVN – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SIA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OAN – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишеми-

ческой болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(3): 65-71 <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71>

2. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Mennander A., Järvinen O., Zeitlin R., Salenius J.P., Illig T., Klopp N., Mononen N., Laaksonen R., Kähönen M., Oksala N., Lehtimäki T. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques-Tampere Vascular Study. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1–10. doi: 10.1038/srep41483.
3. Razuvaev A., Ekstrand J., Folkersen L., Agardh H., Markus D., Swedenborg J., Hansson G.K., Gabrielsen A., Paulsson-Berne G., Roy J., Hedin U. Correlations between clinical variables and gene-expression profiles in carotid plaque instability. *Eur. J. Vasc. Endovasc.* 2011; 42 (6): 722–730. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.05.023.
4. Perisic L., Aldi S., Sun Y., Folkersen L., Razuvaev A., Roy J. et al. Gene expression signatures, pathways and networks in carotid atherosclerosis. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (3): 293–308. doi: 10.1111/joim.12448.
5. Liu W., Zhao Y., Wu J. Gene expression profile analysis of the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (4): 5789–5795.
6. Chen P., Chen Y., Wu W., Chen L., Yang X., Zhang S. Identification and validation of four hub genes involved in the plaque deterioration of atherosclerosis. *Aging.* 2019; 11 (16): 6469–6489. doi: 10.18632/aging.102200.
7. Traylor M., Mäkelä K.M., Kilarski L.L., Holliday E.G., Devan W.J., Nalls M.A. et al. A Novel MMP12 Locus Is Associated with Large Artery Atherosclerotic Stroke Using a Genome-Wide Age-at-Onset Informed Approach. *PLoS Genet.* 2014; 10 (7): e1004469. doi: 10.1371/journal.pgen.1004469.
8. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A., Orekhov A.N. The role of monocytois and neutrophilia in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* c. 2018; 22 (3): 1366–1382. doi: 10.1111/jcmm.13462.
9. Gaubatz J.W., Ballantyne C.M., Wasserman B.A., He M., Chambless L.E., Boerwinkle E., Hoogeveen R. CAssociation of circulating matrix metalloproteinases with carotid artery characteristics: The atherosclerosis risk in communities carotid mri study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (5): 1034–1042. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195370
10. Tsai C.L., , Chen W.C., Hsieh H.L., Chi P.L., Hsiao L.D., Yang C. TNF- α induces matrix metalloproteinase-9-dependent soluble intercellular adhesion molecule-1 release via TRAF2-mediated MAPKs and NF- κ B activation in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *J. Biomed. Sci.* 2014; 21:12. doi: 10.1186/1423-0127-21-12.
11. Ma Y., Yabluchanskiy A., Hall M.E., Lindsey M.L.Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 232 (1): 231–233. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.013
12. Cho A., Reidy M.A. Matrix metalloproteinase-9 is necessary for the regulation of smooth muscle cell replication and migration after arterial injury. *Circ. Res.* 2002; 91 (9): 845–851.
13. Papaspyridonos M., Smith A., Burnand K.G., Taylor P., Padayachee S., Suckling K.E., James C.H., Greaves D.R., Patel L. Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (8): 1837–1844.
14. O'Shea N.R. Critical Role of the Disintegrin Metalloprotease ADAM-like Decysin-1 [ADAMDEC1] for Intestinal Immunity and Inflammation [NCBI] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5174729/> (accessed: 30.03.2020).
15. Liu J., Sukhova G.K., Sun J.S., Xu W.H., Libby P., Shi G.P. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24 (8): 1359–1366. doi:10.1161/01.ATV.0000134530.27208.41
16. Li W., Yuan X.M. Increased expression and translocation of lysosomal cathepsins contribute to macrophage apoptosis in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1030: 427–433. doi: 10.1196/annals.1329.053
17. O'Connor T., Borsig L., Heikenwalder M. CCL2-CCR2 Signaling in Disease Pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(2):105-18. doi: 10.2174/1871530315666150316120920
18. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP -1 in Atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (28): 4580–4588.
19. Koenen R.R., von Hundelshausen P., Nesmelova I.V., Zerneck A., Liehn E.A., Sarabi A. et al. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat. Med.* 2009; 15 (1): 97–103. doi: 10.1038/nm.1898
20. Bala M., Kopp A., Wurm S., Büchler C., Schölmerich J., Schäffler A. Type 2 diabetes and lipoprotein metabolism affect LPS-induced cytokine and chemokine release in primary human monocytes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119 (6): 370–376. doi: 10.1055/s-0030-1268413.
21. Wang J., Wu Q., Yu J., Cao X., Xu Z. miR-125a-5p inhibits the expression of NLRP3 by targeting CCL4 in human vascular smooth muscle cells treated with ox-LDL. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18 (3): 1645 -1652. doi: 10.3892/etm.2019.7717.
22. Jones K.L., Maguire J.J., Davenport A.P. Chemokine receptor CCR5: From AIDS to atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2011; 162 (7): 1453–1469. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01147.x
23. Günther J., Kill A., Becker M.O., Heidecke H., Rademacher J., Siegert E., Radić M., Burmester G.R., Dragun D., Riemekasten G. Angiotensin receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (2): R65. doi: 10.1186/ar4503.
24. Orekhov A., Sobenin I.A., Gavrillin M.A., Gratchev A., Kotyashova S.Y., Nikiforov N.G., Kzhyshkowska J. Macrophages in Immunopathology of Atherosclerosis: A Target for Diagnostics and Therapy. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 21 (9): 1172–1179. doi: 10.2174/1381612820666141013120459
25. Akhavanpoor M., Gleissner C.A., Gorbatsch S., Doesch A.O., Akhavanpoor H., Wangler S. et al. CCL19 and CCL21 modulate the inflammatory milieu in atherosclerotic lesions. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 2359–2371. doi: 10.2147/DDDT.S72394
26. Wang H., Liu D., Zhang H. Investigation of the underlying genes and mechanism of macrophage-enriched ruptured atherosclerotic plaques using bioinformatics method. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019; 26 (7): 636–658. doi: 10.5551/jat.45963
27. Fox J.M., Kausar F., Day A., Osborne M., Hussain K., Mueller A., et al. CXCL4/Platelet Factor 4 is an agonist of CCR1 and drives human monocyte migration. *Sci. Rep.* 2018; 8:9466. doi:10.1038/s41598-018-27710-9
28. Döring Y., Noels H., van der Vorst E.P.C., Neideck C., Egea V., Drechsler M., Mandl M. et al. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: Evidence from mouse and human studies. *Circulation.* 2017; 136 (4): 388–403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027646
29. Notø A.-T.W., Mathiesen E.B., Brox J., Björkegren J., Hansen J.B. The ApoC-I Content of VLDL Particles is Associated with Plaque Size in Persons with Carotid Atherosclerosis. *Lipids.* 2008; 43 (7): 673–679. doi: 10.1007/s11745-008-3193-2.
30. Westerterp M., Berbée J.F., Pires N.M., van Mierlo G.J., Kleemann R., Romijn J.A., Havekes L.M., Rensen P.C. Apolipoprotein C-I is crucially involved in lipopolysaccharide-induced atherosclerosis development in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2007; 116 (19): 2173–2181. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693382
31. Perdomo G., Kim D.H., Zhang T., Qu S., Thomas E.A., Toledo F.G., Slusher S., Fan Y., Kelley D.E., Dong H.H. A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. *J. Lipid Res.* 2010; 51 (6): 1298–1311. doi: 10.1194/jlr.M001206.
32. Ali K., Abo-Ali E.M., Kabir M.D., Riggins B., Nguy S., Li L., Srivastava U., Thinn S.M. A Western-fed diet increases plasma HDL and LDL-cholesterol levels in ApoD-/- mice. *PLoS One.* 2014; 9 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0115744.
33. Wang J., Wei B., Cao S., Xu F., Chen W., Lin H., Du C.,

Sun Z. Identification by microarray technology of key genes involved in the progression of carotid atherosclerotic plaque. *Genes Genet. Syst.* 2014; 89 (6): 253–258. doi: 10.1266/ggs.89.253.

34. Xu L., Zhou L., Li P. CIDE proteins and lipid metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (5): 1094–1098. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241489.

35. Takahashi Y., Shinoda A., Furuya N., Harada E., Arimura N., Ichi I., Fujiwara Y., Inoue J., Sato R. Perilipin-Mediated Lipid Droplet Formation in Adipocytes Promotes Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1 Processing and Triacylglyceride Accumulation. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64605. doi: 10.1371/journal.pone.0064605..

36. Mehta J.L., Sanada N., Hu C.P., Chen J., Dandapat A., Sugawara F. et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ. Res.* 2007; 100 (11): 1634–1642. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.149724

37. Prockop D.J., Kivirikko K.I. Collagens: Molecular Biology, Diseases, and Potentials for Therapy. *Annu. Rev. Biochem.* s 1995; 64 (1): 403–434. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.002155

38. Leistriz D.F., Pepin M.G., Schwarze U., Byers P.H. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet. Med.* 2011; 13 (8): 717–722. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182180c89.

39. Choudhary S., Higgins C.L., Chen I.Y., Reardon M., Lawrie G., Vick G.W. 3rd, Karmonik C., Via D.P., Morrisett J.D. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (10): 2351–2358. doi: 10.1161/01.ATV.0000239461.87113.0b

40. Strassheim D., Karoor V., Stenmark K., Verin A., Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor - mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus OAE Publishing* 2018; 2 (9): 20. doi: 10.20517/2574-1209.2018.44

41. Patel J., McNeill E., Douglas G., Hale A.B., de Bono J., Lee R. et al. RGS1 regulates myeloid cell accumulation in atherosclerosis and aortic aneurysm rupture through altered chemokine signalling. *Nat. Commun. Nature Publishing Group* 2015; 6. doi: 10.1038/ncomms7614.

42. Hynes R.O. Integrins: Bidirectional, allosteric signaling

machines. *Cell Cell Press* 2002; 110 (6): 673–687. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6

43. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: A possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002; 105 (10): 1158–1161.

44. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B., Bell T.A., Tobias P.S., Curtiss L.K. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (2): 373–383. doi: 10.1084/jem.20071096.

45. Shishido T., Nozaki N., Takahashi H., Arimoto T., Niizeki T., Koyama Y., Abe J., Takeishi Y., Kubota I. Central role of endogenous Toll-like receptor-2 activation in regulating inflammation, reactive oxygen species production, and subsequent neointimal formation after vascular injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 345 (4): 1446–1453. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.05.056

46. Jiang Y., Wang M., Huang K., Zhang Z., Shao N., Zhang Y., Wang W., Wang S. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 425 (2): 121–126. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.011.

47. Guo L., Akahori H., Harari E., Smith S.L., Polavarapu R., Karmali V. et al. CD163+ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (3): 1106–1124. doi: 10.1172/JCI93025.

48. Lund S.A., Giachelli C.M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal.* 2009; 3 (3–4): 311–322. doi: 10.1007/s12079-009-0068-0.

49. Chiba S., Okamoto H., Kon S., Kimura C., Murakami M., Inobe M., Matsui Y., Sugawara T., Shimizu T., Uede T., Kitabatake A. Development of atherosclerosis in osteopontin transgenic mice. *Heart Vessels.* 2002; 16 (3): 111–117. doi: 10.1007/s003800200005

50. de la Cuesta F., Zubiri I., Maroto A.S., Posada M., Padial L.R., Vivanco F., Alvarez-Llamas G., Barderas M.G. Deregulation of smooth muscle cell cytoskeleton within the human atherosclerotic coronary media layer. *J. Proteomics.* 2013; 82: 155–165. doi: 10.1016/j.jprot.2013.01.032.

REFERENCES

1. Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues Cardiovasc. Dis.* 2018; 7 (3): 65–71. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71>

2. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Mennander A., Järvinen O., Zeitlin R., Salenius J.P., Illig T., Klopp N., Mononen N., Laaksonen R., Kähönen M., Oksala N., Lehtimäki T. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques-Tampere Vascular Study. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 1–10. doi: 10.1038/srep41483.

3. Razuvaev A., Ekstrand J., Folkersen L., Agardh H., Markus D., Swedenborg J., Hansson G.K., Gabrielsen A., Paulsson-Berne G., Roy J., Hedin U. Correlations between clinical variables and gene-expression profiles in carotid plaque instability. *Eur. J. Vasc. Endovasc.* 2011; 42 (6): 722–730. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.05.023.

4. Perisic L., Aldi S., Sun Y., Folkersen L., Razuvaev A., Roy J. et al. Gene expression signatures, pathways and networks in carotid atherosclerosis. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (3): 293–308. doi: 10.1111/joim.12448.

5. Liu W., Zhao Y., Wu J. Gene expression profile analysis of the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (4): 5789–5795.

6. Chen P., Chen Y., Wu W., Chen L., Yang X., Zhang S. Identification and validation of four hub genes involved in the plaque deterioration of atherosclerosis. *Aging.* 2019; 11 (16): 6469–6489. doi: 10.18632/aging.102200.

7. Traylor M., Mäkelä K.M., Kilarski L.L., Holliday E.G., Devan W.J., Nalls M.A. et al. A Novel MMP12 Locus Is Associated with Large Artery Atherosclerotic Stroke Using a Genome-Wide Age-at-Onset Informed Approach. *PLoS Genet.* 2014; 10 (7): e1004469. doi: 10.1371/journal.pgen.1004469.

8. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A., Orekhov A.N. The role of monocytosis and neutrophilia in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* c. 2018; 22 (3): 1366–1382. doi: 10.1111/jcmm.13462.

9. Gaubatz J.W., Ballantyne C.M., Wasserman B.A., He M., Chambless L.E., Boerwinkle E., Hoogeveen R. C Association of circulating matrix metalloproteinases with carotid artery characteristics: The atherosclerosis risk in communities carotid mri study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (5): 1034–1042. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195370

10. Tsai C.L., , Chen W.C., Hsieh H.L., Chi P.L., Hsiao L.D., Yang C. TNF- α induces matrix metalloproteinase-9-dependent soluble intercellular adhesion molecule-1 release via TRAF2-mediated MAPKs and NF- κ B activation in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. *J. Biomed. Sci.* 2014; 21:12. doi: 10.1186/1423-0127-21-12.

11. Ma Y., Yabluchanskiy A., Hall M.E., Lindsey M.L. Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 232 (1): 231–233. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.013
12. Cho A., Reidy M.A. Matrix metalloproteinase-9 is necessary for the regulation of smooth muscle cell replication and migration after arterial injury. *Circ. Res*. 2002; 91 (9): 845–851.
13. Papaspyridonos M., Smith A., Burnand K.G., Taylor P., Padayachee S., Suckling K.E., James C.H., Greaves D.R., Patel L. Novel candidate genes in unstable areas of human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006; 26 (8): 1837–1844.
14. O'Shea N.R. Critical Role of the Disintegrin Metalloprotease ADAM-like Decysin-1 [ADAMDEC1] for Intestinal Immunity and Inflammation [NCBI] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5174729/> (accessed: 30.03.2020).
15. Liu J., Sukhova G.K., Sun J.S., Xu W.H., Libby P., Shi G.P. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 (8): 1359–1366. doi: 10.1161/01.ATV.0000134530.27208.41
16. Li W., Yuan X.M. Increased expression and translocation of lysosomal cathepsins contribute to macrophage apoptosis in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1030: 427–433. doi: 10.1196/annals.1329.053
17. O'Connor T., Borsig L., Heikenwalder M. CCL2-CCR2 Signaling in Disease Pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015; 15(2): 105–18. doi: 10.2174/1871530315666150316120920
18. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP -1 in Atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des*. 2014; 20 (28): 4580–4588.
19. Koenen R.R., von Hundelshausen P., Nesmelova I.V., Zernecke A., Liehn E.A., Sarabi A. et al. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat. Med*. 2009; 15 (1): 97–103. doi: 10.1038/nm.1898
20. Bala M., Kopp A., Wurm S., Büchler C., Schölmerich J., Schäffler A. Type 2 diabetes and lipoprotein metabolism affect LPS-induced cytokine and chemokine release in primary human monocytes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011; 119 (6): 370–376. doi: 10.1055/s-0030-1268413.
21. Wang J., Wu Q., Yu J., Cao X., Xu Z. miR-125a-5p inhibits the expression of NLRP3 by targeting CCL4 in human vascular smooth muscle cells treated with ox-LDL. *Exp. Ther. Med*. 2019; 18 (3): 1645–1652. doi: 10.3892/etm.2019.7717.
22. Jones K.L., Maguire J.J., Davenport A.P. Chemokine receptor CCR5: From AIDS to atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2011; 162 (7): 1453–1469. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01147.x
23. Günther J., Kill A., Becker M.O., Heidecke H., Rademacher J., Siegert E., Radić M., Burmester G.R., Dragun D., Riemekasten G. Angiotensin receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16 (2): R65. doi: 10.1186/ar4503.
24. Orekhov A., Sobenin I.A., Gavrilin M.A., Gratchev A., Kotyashova S.Y., Nikiforov N.G., Kzhyshkowska J. Macrophages in Immunopathology of Atherosclerosis: A Target for Diagnostics and Therapy. *Curr. Pharm. Des*. 2014; 21 (9): 1172–1179. doi: 10.2174/1381612820666141013120459
25. Akhavanpoor M., Gleissner C.A., Gorbatsch S., Doesch A.O., Akhavanpoor H., Wangler S. et al. CCL19 and CCL21 modulate the inflammatory milieu in atherosclerotic lesions. *Drug Des. Devel. Ther*. 2014; 8: 2359–2371. doi: 10.2147/DDDT.S72394
26. Wang H., Liu D., Zhang H. Investigation of the underlying genes and mechanism of macrophage-enriched ruptured atherosclerotic plaques using bioinformatics method. *J. Atheroscler. Thromb*. 2019; 26 (7): 636–658. doi: 10.5551/jat.45963
27. Fox J.M., Kausar F., Day A., Osborne M., Hussain K., Mueller A., et al. CXCL4/Platelet Factor 4 is an agonist of CCR1 and drives human monocyte migration. *Sci. Rep*. 2018; 8: 9466. doi: 10.1038/s41598-018-27710-9
28. Döring Y., Noels H., van der Vorst E.P.C., Neideck C., Egea V., Drechsler M., Mandl M. et al. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: Evidence from mouse and human studies. *Circulation*. 2017; 136 (4): 388–403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027646
29. Notø A.-T.W., Mathiesen E.B., Brox J., Björkegren J., Hansen J.B. The ApoC-I Content of VLDL Particles is Associated with Plaque Size in Persons with Carotid Atherosclerosis. *Lipids*. 2008; 43 (7): 673–679. doi: 10.1007/s11745-008-3193-2.
30. Westerterp M., Berbée J.F., Pires N.M., van Mierlo G.J., Kleemann R., Romijn J.A., Havekes L.M., Rensen P.C. Apolipoprotein C-I is crucially involved in lipopolysaccharide-induced atherosclerosis development in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2007; 116 (19): 2173–2181. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693382
31. Perdomo G., Kim D.H., Zhang T., Qu S., Thomas E.A., Toledo F.G., Slusher S., Fan Y., Kelley D.E., Dong H.H. A role of apolipoprotein D in triglyceride metabolism. *J. Lipid Res*. 2010; 51 (6): 1298–1311. doi: 10.1194/jlr.M001206.
32. Ali K., Abo-Ali E.M., Kabir M.D., Riggins B., Nguy S., Li L., Srivastava U., Thinn S.M. A Western-fed diet increases plasma HDL and LDL-cholesterol levels in ApoD^{-/-} mice. *PLoS One*. 2014; 9 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0115744.
33. Wang J., Wei B., Cao S., Xu F., Chen W., Lin H., Du C., Sun Z. Identification by microarray technology of key genes involved in the progression of carotid atherosclerotic plaque. *Genet. Syst*. 2014; 89 (6): 253–258. doi: 10.1266/ggs.89.253.
34. Xu L., Zhou L., Li P. CIDE proteins and lipid metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012; 32 (5): 1094–1098. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241489.
35. Takahashi Y., Shinoda A., Furuya N., Harada E., Arimura N., Ichi I., Fujiwara Y., Inoue J., Sato R. Perilipin-Mediated Lipid Droplet Formation in Adipocytes Promotes Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1 Processing and Triacylglyceride Accumulation. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e64605. doi: 10.1371/journal.pone.0064605..
36. Mehta J.L., Sanada N., Hu C.P., Chen J., Dandapat A., Sugawara F. et al. Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet. *Circ. Res*. 2007; 100 (11): 1634–1642. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.149724
37. Prockop D.J., Kivirikko K.I. Collagens: Molecular Biology, Diseases, and Potentials for Therapy. *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64 (1): 403–434. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.002155
38. Leistritz D.F., Pepin M.G., Schwarze U., Byers P.H. COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet. Med*. 2011; 13 (8): 717–722. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182180c89.
39. Choudhary S., Higgins C.L., Chen I.Y., Reardon M., Lawrie G., Vick G.W. 3rd, Karmonik C., Via D.P., Morrisett J.D. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006; 26 (10): 2351–2358. doi: 10.1161/01.ATV.0000239461.87113.0b
40. Strassheim D., Karoor V., Stenmark K., Verin A., Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor - mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus OAE Publishing* 2018; 2 (9): 29. doi: 10.20517/2574-1209.2018.44
41. Patel J., McNeill E., Douglas G., Hale A.B., de Bono J., Lee R. et al. RGS1 regulates myeloid cell accumulation in atherosclerosis and aortic aneurysm rupture through altered chemokine signalling. *Nat. Commun.* Nature Publishing Group 2015; 6. doi: 10.1038/ncomms7614.

42. Hynes R.O. Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell Cell Press* 2002; 110 (6): 673–687. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6
43. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: A possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002; 105 (10): 1158–1161.
44. Mullick A.E., Soldau K., Kiosses W.B., Bell T.A., Tobias P.S., Curtiss L.K. Increased endothelial expression of Toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (2): 373–383. doi: 10.1084/jem.20071096.
45. Shishido T., Nozaki N., Takahashi H., Arimoto T., Niizeki T., Koyama Y., Abe J., Takeishi Y., Kubota I. Central role of endogenous Toll-like receptor-2 activation in regulating inflammation, reactive oxygen species production, and subsequent neointimal formation after vascular injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 345 (4): 1446–1453. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.05.056
46. Jiang Y., Wang M., Huang K., Zhang Z., Shao N., Zhang Y., Wang W., Wang S. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 425 (2): 121–126. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.011.
47. Guo L., Akahori H., Harari E., Smith S.L., Polavarapu R., Karmali V. et al. CD163+ macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (3): 1106–1124. doi: 10.1172/JCI93025.
48. Lund S.A., Giachelli C.M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal.* 2009; 3 (3–4): 311–322. doi: 10.1007/s12079-009-0068-0.
49. Chiba S., Okamoto H., Kon S., Kimura C., Murakami M., Inobe M., Matsui Y., Sugawara T., Shimizu T., Uede T., Kitabatake A. Development of atherosclerosis in osteopontin transgenic mice. *Heart Vessels.* 2002; 16 (3): 111–117. doi: 10.1007/s003800200005
50. de la Cuesta F., Zubiri I., Maroto A.S., Posada M., Padial L.R., Vivanco F., Alvarez-Llamas G., Barderas M.G. Deregulation of smooth muscle cell cytoskeleton within the human atherosclerotic coronary media layer. *J. Proteomics.* 2013; 82: 155–165. doi: 10.1016/j.jprot.2013.01.032.

Для цитирования: Д.А. Каширских, В.А. Хотина, В.Н. Сухоруков, И.А. Собенин, А.Н. Орехов. Клеточные и тканевые маркеры атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020; 9 (2): 102–113. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113

To cite: D.A. Kashirskikh, V.A. Khotina, V.N. Sukhorukov, I.A. Sobenin, A.N. Orekhov. Cell and tissue markers of atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (2): 102–113. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113