

АТЕРОТРОМБОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Проф. А. Н. КОРЖ

ATHEROTHROMBOSIS: CONTEMPORARY PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

A. N. KORZH

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Изложены новые взгляды на патогенетические механизмы и определены потенциальные мишени для фармакологического воздействия с целью предупреждения развития атеротромбоза.

Ключевые слова: атеротромбоз, патогенетические концепции, терапевтические мишени.

New ideas about pathogenetic mechanisms of atherosclerosis are reported. Potential targets for pharmacological influence with the purpose of preventing atherothrombosis development were determined.

Key words: atherothrombosis, pathogenetic concepts, therapeutic targets.

Атеротромбоз определяется как генерализованное и прогрессирующее заболевание крупных артерий, характеризующееся накоплением липидов, воспалительных и гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса в субэндотелиальном пространстве с последующим образованием тромба. Возникающие бляшки могут давать клинику стабильной стенокардии или перемежающейся хромоты. Разрывы и трещины бляшек, тромбоз сосудов приводят к развитию острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, терминальной ишемии нижних конечностей и, в конечном счёте, — к сердечно-сосудистой смерти [1, 2].

Молекулярные и биологические механизмы, вовлеченные в инициирование и прогрессирование атеротромбоза, интенсивно изучались в течение последнего десятилетия и привели к появлению новых концепций, определяющих направление последующих исследований в области сосудистой биологии.

ИНИЦИИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Инициирование атеросклеротической бляшки коррелирует с наличием ряда сердечно-сосудистых факторов риска (т. е. гиперлипидемии, сахарного диабета, артериальной гипертензии, старения и т. д.), ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется не только сниженным синтезом и высвобождением оксида азота (NO), но также повышением синтеза эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, сосудистым ремоделированием, увеличением экспрессии молекул адгезии и активированием процессов апоптоза. Эти процессы способствуют накоплению и интернализации циркулирующих моноцитов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2, 3].

Липиды накапливаются в субэндотелиальном пространстве, окисляются и становятся пусковым механизмом воспалительной реакции. В дальнейшем активированные моноциты высвобождают различные хемотактные и пролиферативные факторы роста, которые активируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Накопление макрофагов, гладкомышечных клеток, липидов и внеклеточного матрикса вызывает утолщение артериальной стенки, которое может существенно изменить просвет артерии и кровотока.

Низкое содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) рассматривается как основной сердечно-сосудистый фактор риска, требующий соответствующего лечения [4]. Выявлена ассоциация между низкой концентрацией ЛПВП в плазме и повышенным содержанием растворимых клеточных молекул адгезии ICAM-1 и E-селектина, которое нормализовывалось при фармакологически индуцированном повышении холестерина ЛПВП [5].

В своей работе M. Sata и соавт. [6] бросили вызов классической гипотезе возникновения атеросклеротического процесса, продемонстрировав в экспериментальной модели, что большинство гладкомышечных клеток, присутствующих в субэндотелиальном пространстве атеросклеротического поражения, так же как и при васкулопатии шунта и рестенозе после артериального повреждения, происходят из недифференцированных клеток костного мозга, а не являются следствием репликации гладкомышечных клеток из средней оболочки сосуда. Эта важная информация могла бы объяснить, почему антипролиферативные агенты не имеют полного успеха в контроле атеросклероза, и привести к разработке новых терапевтических подходов.

АРТЕРИАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Концепция артериального ремоделирования, предложенная S. Glagov с соавт. [7], вновь привлекает к себе особое внимание после наблюдений *in vivo* с использованием магнитного резонанса высокого разрешения. S. G. Worthley и соавт. [8] сообщили об особенностях артериального ремоделирования в естественной истории прогрессирования атеросклероза у генетически модифицированных кроликов с отсутствием рецепторов к ЛПНП и соответствующим наличием высокого уровня циркулирующих ЛПНП. Были выявлены существенные изменения в средней и наружной оболочках сосудистой стенки, традиционно рассматриваемых как неактивные и значительно менее важные структуры, чем эндотелий, в патогенезе атеросклероза. Эти структуры оказались активно вовлеченными в развитие атеросклеротического процесса и могут даже быть частично ответственными за триггерный механизм развития острого коронарного синдрома [9].

В работе F. Trops и соавт. [10] продемонстрировано, что повышенная активность металлопротеиназ, разрушающая внутреннюю эластическую мембрану, модулирует процесс артериального ремоделирования. Предложена новая концепция разрушения внутренней эластической мембраны как пускового механизма разрушения бляшки, ведущего к клиническим проявлениям атеросклероза в форме острого коронарного синдрома [11]. Сообщается о сильной корреляции между гистологическими признаками разрушения внутренней эластической мембраны и разрывом бляшки, ведущим к формированию тромба. Кроме того, заметное увеличение внутренней эластической мембраны наблюдалось при кровоизлияниях в бляшку как при наличии, так и при отсутствии разрыва, тогда как при эрозиях и тотальной окклюзии отмечалось сжатие внутренней эластической мембраны [12]. При этом интересно отметить, что компонентами бляшки, наиболее явно сочетающимися с ремоделированием, были инфильтрация макрофагами, фиброзная кальцификация и содержание липидного ядра, которое подтверждает концепцию нестабильности. Процентное содержание площади фиброзной бляшки находилось в обратной зависимости от ремоделирования, тогда как кальцифицированное липидное содержимое и атрофия средней оболочки имели меньшее значение.

РОЛЬ СРЕДНЕЙ (МЕДИИ) И НАРУЖНОЙ (АДВЕНТИЦИИ) СОСУДИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Роль меди и адвентиции начала привлекать повышенное внимание в связи с тем, что стало очевидным их активное участие в процессе артериального ремоделирования. Расширение меди после разрушения внутренней эластической мембраны сочеталось с наружным ростом бляшки, кровоизлиянием в бляшку, ее нестабильностью и даже развитием аневризмы артерии. J. Silence

и соавт. [13] показали в экспериментальной работе на мышцах с выключенным геном аполипротеина E и с наличием или отсутствием сочетанного дефицита матриксной металлопротеиназы ММП-3, что у мышей с отсутствующими двумя генами атеросклеротическая бляшка была больше и содержала больше коллагена, в то время как у мышей без дефицита ММП-3 значительно чаще развивались аневризмы аорты в сочетании с разрушением внутренней эластической мембраны. В этом исследовании была подтверждена возможная этиологическая роль атеромы в экспериментальном образовании аневризмы и показана ведущая роль воспалительных клеток как источника протеиназ, вызывающих комплексный патофизиологический процесс в артериальной стенке. Дальнейшее свое развитие концепция получила после экспериментальных наблюдений адвентициального воспаления, одновременно наблюдалось и повышенное проникновение в бляшку мелких сосудов, кровоснабжающих сосудистую стенку, так называемых сосудов сосудов или *vasa vasorum* [14, 15].

Была выявлена ассоциация между стадией развития атеросклероза и составом меди и адвентиции и обнаружено, что при разрывах бляшек не только отмечается связь с разрушением внутренней эластической мембраны, но и наблюдается большее воспаление в меди, фиброз и атрофия, а также более выраженное адвентициальное воспаление и проникновение в бляшку *vasa vasorum* [11].

РОЛЬ VASA VASORUM

Повышенная плотность *vasa vasorum* в атеросклеротической коронарной артерии была выявлена ранее в патофизиологических исследованиях, и повышенное содержание *vasa vasorum* было обнаружено в адвентиции и в самой бляшке [16]. Протеолитические ферменты, такие как ММП, являются решающим фактором для проникновения *vasa vasorum* в сосудистую стенку — процесса, опосредованного через воспалительные механизмы.

В последнее время с использованием микрокомпьютерной топографии высокого разрешения была визуализирована объемная структура *vasa vasorum* и выполнена оценка нескольких воздействий (гиполипидемические агенты и ингибиторы эндотелина в гиперхолестеринемической модели атеросклероза у свиньи) на коронарную неоваскуляризацию *vasa vasorum* [17]. Гиперхолестеринемия сочеталась с увеличением пространственной плотности *vasa vasorum*, окружающих атеросклеротические повреждения, и неоваскуляризация наблюдалась на очень ранних стадиях атеросклеротического процесса, предшествуя развитию дисфункции эндотелия сосудов. Коронарная неоваскуляризация *vasa vasorum* предупреждалась применением симвастина и селективного антагониста эндотелиновых рецепторов типа А [18].

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И НЕСТАБИЛЬНАЯ БЛЯШКА

Важным достижением последних двух десятилетий было признание того, что именно состав бляшки в большей степени определяет риск тромботических осложнений при остром коронарном синдроме, чем тяжесть стеноза [19]. Сейчас установлено, что разрыв атеросклеротического повреждения и образование тромба играют ключевую роль приблизительно для 70 % пациентов, умирающих от острого коронарного синдрома [20].

Разрыв бляшки зависит как от пассивных, так и от активных факторов. Связанный с физическими силами, пассивный разрыв бляшки встречается чаще, если фиброзная капсула очень тонка, в большой степени инфильтрирована пенстыми клетками и, следовательно, очень слабая. Однако процесс разрыва бляшки не является только механическим. На всех стадиях развития атеросклеротической бляшки, начиная с ее образования и заканчивая разрывом бляшки, ведущим к возникновению тромба, четко определялось воспаление [21]. Следовательно, нестабильность бляшки связана с морфологическими характеристиками, такими как большое содержание липидов, тонкая фиброзная капсула и высокое содержание воспалительных клеток. Активированные воспалительные клетки продуцируют протеолитические ферменты (такие как металлопротеиназы), способные разрушать внеклеточный матрикс и в дальнейшем ослаблять фиброзную капсулу. При ее разрыве высокотромбогенное содержимое бляшки взаимодействует с циркулирующей кровью и служит пусковым механизмом формирования тромба. Изменения в геометрии разорвавшейся бляшки, так же как организация пристеночного тромба соединительной тканью, способствуют быстрому прогрессированию бляшки, ведущему к окклюзии.

У одной трети пациентов с острым коронарным синдромом, особенно в случаях внезапной коронарной смерти, отсутствуют разрывы богатых липидами уязвимых бляшек, определяются только поверхностные эрозии выражено стенотических и фиброзных бляшек [21]. Тромбоз, возникающий вследствие разрыва бляшки, обычно наблюдается в сосудах с меньшей степенью стеноза, который может быть не визуализирован при коронарной ангиографии. Тромбоз в месте эндотелиальной эрозии обычно наблюдается в местах с существовавшим стенозом высокой степени и является более характерным для женщин, больных молодого возраста и мужчин с некоторыми тромботическими факторами риска (курение, диабет, гиперхолестеринемия). Таким образом, формирование тромба без разрыва бляшки может зависеть от гипертромбогенного состояния, запускаемого системными факторами, такими как повышенные уровни ЛПНП, курение, гипергликемия и другими, которые ассоциируются с повышенной тромбогенностью крови. Сахарный диабет, например, ассоциируется с уве-

личной способностью тромбоцитов к агрегации, повышенным содержанием ингибитора активатора пламиногена PAI-1, фибриногена и фактора Виллебранда, и сниженной активностью антитромбина III [22]. Кроме того, улучшение контроля гликемии сопровождалось снижением тромбогенности крови [23]. Имеются существенные доказательства связи между гиперлипидемией и гиперкоагуляционным и протромботическим состоянием [24]; эта ассоциация была доказана нормализацией повышенной способности к гиперкоагуляции при лечении гиперхолестеринемии [24]. В последнее время отмечено сочетание сердечно-сосудистых факторов риска с повышенной активностью тканевого фактора (ТФ) крови у людей [25].

РОЛЬ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА

Тромбогенность разорвавшихся атеросклеротических бляшек модулируется содержанием ТФ и, более того, специфическое ингибирование пути образования ТФ значительно снижает тромбогенность [26]. Ингибирование ТФ замедляет образование тромба и гиперплазию интимы после коронарной ангиопластики в экспериментальной модели у свиньи [27]. При разрыве бляшки ее содержимое, богатое макрофагами и ТФ, является основным тромбогенным компонентом бляшки [28]. ТФ — наиболее мощный триггер каскада коагуляции — образует соединение с высоким сродством к факторам VII/VIIa, что ведет к активации факторов IX и X и, следовательно, иницирует как внутренний, так и внешний каскад коагуляции крови [29]. Активация этого каскада ТФ вызывает образование тромбина, активацию тромбоцитов и отложение фибрина.

Содержание ТФ может играть решающую роль в распространении тромбоза. Более того, полиморфонуклеарные лейкоциты могли бы быть вовлечены в транспорт циркулирующего ТФ к тромбоцитам по CD15-зависимому механизму [30]. Более высокие плазменные концентрации антигена ТФ отмечены у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению со значениями у больных стабильной стенокардией и здоровых лиц [31]. Более того, циркулирующие ТФ-позитивные микрочастицы с прокоагулянтной активностью описаны у пациентов с острым коронарным синдромом [32].

Вследствие ключевой роли ТФ как инициатора внешнего пути коагуляции, ведущего к образованию тромба после повреждения сосуда, создание специфических ингибиторов пути его формирования имеет преимущество над препаратами, которые воздействовали бы на нижележащие компоненты каскада коагуляции [33].

Один из основных вопросов связан с источником циркулирующего пула ТФ. Феномен апоптоза связывают с атеротромбозом и продукцией ТФ [39]. На начальном этапе развития фиброзной капсулы гладкомышечные клетки присутствуют в значительном количестве, но при прогрессировании повреждения отмечается их устойчивое

снижение. Это уменьшение гладкомышечных клеток, которое могло бы быть результатом программированной клеточной смерти или апоптоза [34], значительно снижает плотность фиброзной капсулы. Апоптоз макрофагов в области повреждения сосуда ведет к распространению микрочастиц мембраны, которые взаимодействуют с фосфатидилсеринем на клеточной поверхности, вызывая мощную прокоагулянтную активность. Наличие этих частиц объясняет почти всю активность ТФ, присутствующего в бляшке, и может быть главным фактором в иницировании каскада коагуляции после разрыва бляшки [35].

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

ЛПВП играют важную роль в обратном транспорте холестерина в сосудистой стенке и ответственны за удаление свободного холестерина из крови [36]. Низкая плазменная концентрация ЛПВП ассоциировалась с повышенным сердечно-сосудистым риском, но только недавно она была признана основным фактором риска, требующим адекватного лечения [5].

В нескольких экспериментальных исследованиях продемонстрированы потенциальные антиатерогенные свойства ЛПВП, их способность предупреждать образование бляшки и даже вызывать её регресс [36]. Потенциальные механизмы действия ЛПВП были предметом интенсивных исследований, в результате которых установлено, что эти механизмы изменяют в обратном направлении транспорт холестерина, нормализуют эндотелиальную дисфункцию, оказывают противовоспалительный (снижают содержание цитокинов и молекул адгезии), антиоксидантный, антиапоптотический и антипролиферативный эффекты. Показано, что назначение ЛПВП пациентам с гиперхолестеринемией восстанавливает нормальную эндотелиальную функцию путём увеличения биодоступности оксида азота [37].

атеросклеротического процесса.

Литература

1. Zaman A. G., Helft G., Worthley S. G., Badimon J. J. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease // *Atherosclerosis*.— 2000.— Vol. 149.— P. 251–266.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104.— P. 365–372.
3. Libby P., Aikawa M. Evolution and stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques // *Japan Circulation J.*— 2001.— Vol. 65.— P. 473–479.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol In Adults // *JAMA*.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486–2497.
5. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol / L. Calabresi, M. Gomarashi,

ПЕРОКСИСОМАЛЬНЫЕ ПРОЛИФЕРАТОР-АКТИВИРОВАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы (ППАР) являются ядерными рецепторами стероидных гормонов, действующих как лиганд-активируемые факторы транскрипции, контролирующие экспрессию специфических генов, которые в свою очередь регулируют множество клеточных функций. Учитывая их роль в атерогенезе, ППАР рассматривают как ядерные транскрипционные регуляторы атеросклероза.

Описаны три подсемейства этих рецепторов с различным тканевым распределением и эффектами: ППАР- α , ППАР- β и ППАР- γ . Подсемейство ППАР- γ играет центральную роль в адипогенезе и метаболизме липидов и экспрессируется в больших количествах эндотелиальными и гладкомышечными клетками, лимфоцитами и макрофагами. Активаторы ППАР- γ могут уменьшать воспаление в бляшке, ингибировать экспрессию молекул адгезии и цитокинов и снижать продукцию ММП [38]. Полученные данные свидетельствуют, что активаторы ППАР- γ могут уменьшать тромбогенность, снижая концентрации PAI-1 и фибриногена, и таким образом улучшать фибринолиз. Кроме того, агонисты ППАР- γ могут уменьшать образование эндотелина-1 — мощного вазоконстриктора и важного атерогенного стимула. Значимой является способность ППАР- γ уменьшать содержимое липидной бляшки путём усиления обратного транспорта холестерина и стимулирования генов, способствующих выходу свободного холестерина из бляшки и его транспорту в печень [39].

Таким образом, новые данные, полученные в последнее время, позволили значительно расширить представление о механизмах развития атеротромбоза и сформулировать концепции, которые могут оказать существенное влияние на лечение

- B. Villa et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2002.— Vol. 22.— P. 656–661.
6. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis / M. Sata, A. Saiura, A. Kunisato et al. // *Natural Medicine*.— 2002.— Vol. 8.— P. 403–409.
7. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries / S. Glagov, E. Weisenberg, C. K. Zarins et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 316.— P. 1371–1375.
8. Serial in vivo MRI documents arterial remodeling in experimental atherosclerosis / S. G. Worthley, G. Helft, V. Fuster et al. // *Circulation*.— 2000.— Vol. 101.— P. 586–589.
9. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging / Z. A. Fayad, V. Fuster, J. T. Fallon et al. // *Circulation*.— 2000.— Vol. 102.— P. 506–510.
10. Role of matrix metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: Interaction with NO / F. Tronc,

- Z. Mallat, S. Lehou et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2000.— Vol. 102.— P. E120–E126.
11. *Moreno P. R., Purushothaman R. K., Fuster V., O'Connor W. N.* Increased incidence of internal elastic lamina rupture and intimal changes in complex atherosclerotic lesions: Understanding the remodeling paradox and plaque disruption // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2002.— Vol. 39.— P. 249–251.
 12. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis / A. P. Burke, F. D. Kolodgie, A. Farb et al. // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 297–303.
 13. *Silence J., Lupu F., Collen D., Lijnen H. R.* Persistence of atherosclerotic plaque but reduced aneurysm formation in mice with stromelysin-1 (MMP-3) gene inactivation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2001.— Vol. 21.— P. 1440–1445.
 14. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia / H. M. Kwon, G. Sangiorgi, E. L. Ritman et al. // *J. Clin. Invest.*—1998.— Vol. 101.— P. 1551–1556.
 15. *Ware J. A.* Too many vessels? Not enough? The wrong kind? The VEGF debate continues // *Natural Medicine.*— 2002.— Vol. 7.— P. 403–404.
 16. Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig / S. G. Barker, A. Talbert, S. Cottam et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1993.— Vol. 13.— P. 70–77.
 17. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia / J. Herrmann, L. O. Lerman, M. Rodriguez-Porcel et al. // *Cardiovasc. Res.*— 2001.— Vol. 51.— P. 762–766.
 18. Chronic endothelin receptor antagonism prevents coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia / J. Herrmann, P. J. Best, E. L. Ritman et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2002.— Vol. 39.— P. 1555–1561.
 19. *Fuster V., Fayad Z. A., Badimon J. J.* Acute coronary syndrome: Biology // *Lancet.*— 1999.— Vol. 353, suppl. 2.— P. S115–S119.
 20. PPAR-gamma agonist induces regression of atherosclerotic plaques: In vivo study by high resolution MRI / R. Corti, J. Osende, V. Fuster et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2002.— Vol. 39.— P. 248–249.
 21. *Libby P., Simon D. I.* Inflammation and thrombosis: The clot thickens // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 1718–1720.
 22. Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leukocyte count in diabetes mellitus type 2 / U. Rauch, J. Crandall, J. I. Osende et al. // *Amer. J. Cardiology.*— 2000.— Vol. 86.— P. 246–249.
 23. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control / J. I. Osende, J. J. Badimon, V. Fuster et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2001.— Vol. 38.— P. 1307–1312.
 24. *Corti R., Badimon J. J.* Value of desirability of hemorheological-hemostatic parameter changes as endpoints in blood lipid-regulating trials // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2001.— Vol. 12.— P. 629–637.
 25. Increased circulating tissue factor and blood thrombogenicity in type 2 diabetes / A. Sambola, J. Hathcock, J. Osende et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2002.— Vol. 39.— P. 202–204.
 26. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: Effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions / J. J. Badimon, M. Lettino, V. Toschi et al. // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99.— P. 1780–1787.
 27. Inhibition of tissue factor reduces thrombus formation and intimal hyperplasia after porcine coronary angioplasty / M. Roque, E. D. Reis, V. Fuster et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2000.— Vol. 36.— P. 2303–2310.
 28. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques / V. Toschi, R. Gallo, M. Lettino et al. // *Circulation.*— 1997.— Vol. 95.— P. 594–599.
 29. *Rauch U., Nemerson Y.* Tissue factor, the blood, and the arterial wall // *Trends Cardiovasc. Med.*— 2000.— Vol. 10.— P. 139–143.
 30. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor / U. Rauch, D. Bonderman, B. Bohrmann et al. // *Blood.*— 2000.— Vol. 96.— P. 170–175.
 31. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina / H. Soejima, H. Ogawa, H. Yasue et al. // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99.— P. 2908–2913.
 32. *Tedgui A., Mallat Z.* Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // *Circulation Res.*— 2000.— Vol. 88.— P. 877–887.
 33. *Corti R., Fuster V., Badimon J. J.* Strategy for ensuring a better future for the vessel wall // *Europ. Heart J.— Suppl.*— 2002.— Vol. 4.— P. A31–A41.
 34. *Geng Y. J.* Biologic effect and molecular regulation of vascular apoptosis in atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.*— 2001.— Vol. 3.— P. 234–242.
 35. Macrophages and vascular stellate cells in human carotid plaques are prone to apoptosis and tissue factor expression / R. Hutter, B. Sauter, J. T. Fallon et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology.*— 2001.— Vol. 37.— P. 288–290.
 36. *Shah P. K., Kaul S., Nilsson J., Cercek B.* Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: An idea whose time for testing is coming. Part II // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 2376–2383.
 37. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men / L. E. Spieker, I. Sudano, D. Hurlimann et al. // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 1399–1402.
 38. *Pasceri V., Wu H. D., Willerson J. T., Yeh E. T.* Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 235–238.
 39. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering / S. H. Wilson, J. Herrmann, L. O. Lerman et al. // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 415–418.

Поступила 05.09.2007