

УДК 616.1:616.13

<https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>

РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В АТЕРОГЕНЕЗЕ И ПРИ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА

П.В. Пигаревский, О.Г. Яковлева, С.В. Мальцева, В.А. Гусева

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пигаревский П.В., Яковлева О.Г., Мальцева С.В., Гусева В.А. Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 7–12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>

Поступила: 03.04.2019

Одобрена: 25.04.2019

Принята: 30.05.2019

В обзоре представлены процессы клеточной пролиферации в сосудистой стенке человека и экспериментальных животных при формировании атеросклеротической бляшки. Показаны типы активно пролиферирующих клеток — лимфоциты, макрофаги, эндотелиоциты — и выявлены зоны в сосудистой стенке, где эта пролиферация происходит. Определены факторы, которые способствуют и препятствуют клеточной пролиферации при росте атеросклеротической бляшки. В обзоре рассмотрены все стадии формирования атеросклеротических поражений — начиная от нормальных участков и липидных пятен и кончая выраженными фиброзными бляшками. Установлена связь между клеточной пролиферацией и воспалительным процессом в сосудистой стенке человека. Обсуждается вопрос о роли клеточной пролиферации при дестабилизации атеросклеротической бляшки. Если при атеросклерозе этот процесс до сих пор мало изучен, то при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки у человека он совершенно неизвестен. На основании собственных данных сделано заключение о важной роли процессов клеточной пролиферации в формировании нестабильной атеросклеротической бляшки у человека.

Ключевые слова: атеросклероз; клеточная пролиферация; воспаление; нестабильная атеросклеротическая бляшка; лимфоциты; макрофаги; эндотелиоциты.

THE ROLE OF CELL PROLIFERATION IN ATHEROGENESIS AND IN THE DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN HUMAN

P.V. Pigarevsky, O.G. Yakovleva, S.V. Maltseva, V.A. Guseva

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pigarevsky PV, Yakovleva OG, Maltseva SV, Guseva VA. The role of cell proliferation in atherogenesis and in the destabilization of atherosclerotic plaque in human. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):7-12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>

Received: April 3, 2019

Revised: April 25, 2019

Accepted: May 30, 2019

The review examined of the processes of cell proliferation in human vascular wall and experimental animals during the formation of atherosclerotic plaques. Shows the types of actively proliferating cells: lymphocytes, macrophages, endotheliocytes and zones identified in the vascular wall, where this proliferation occurs. The factors that promote and hinder cell proliferation during the growth of atherosclerotic plaque are identified. The survey shows all the stages of the formation of atherosclerotic lesions, ranging from normal plots and lipid stains to pronounced fibrous plaques. Establishes a link between the cell proliferation and inflammation in the vascular wall man. Separately considered the role of cell proliferation in the destabilization of atherosclerotic plaque. If atherosclerosis this process still poorly studied, in the formation of unstable atherosclerotic plaques in humans it is completely unknown. Based on your own original data was finally on the important role of the processes of cell proliferation in the formation of unstable atherosclerotic plaques in humans.

Keywords: atherosclerosis; cell proliferation; inflammation; unstable atherosclerotic plaque; lymphocytes; macrophages; endotheliocytes.

Введение

Оценка атерогенеза с позиции иммунного воспаления позволила рассматривать кинетику клеток стенки артерий с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг — Т-лимфоцит — гладкомышечная клетка.

Экспрессия негранулярными лейкоцитами (моноцитами/макрофагами и лимфоцитами) провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток. В фундаментальном исследовании А.Н. Восканьянц,

Список сокращений

ГМК — гладкомышечные клетки; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста; MIR — микроРНК.

В.А. Нагорнева [1] показано, что при атерогенезе в стенке артерий происходит активная пролиферация моноклеарных клеток на всех стадиях формирования атеросклеротических поражений. Именно пролиферирующие в стенке артерий клетки включаются в реакции иммунного воспаления. Авторы полагают, что клетки, выходящие из деления, составляют пул активированных клеток, участвующих в пара- и аутокринной регуляции экспрессии цитокинов и поддерживают иммунное воспаление по принципу замкнутой реакции с саморегуляцией.

В частности, в этой работе впервые проведенный количественный анализ пролиферирующих клеток при атерогенезе у человека показал, что в среднем в липидных пятнах индекс пролиферации моноклеаров составил 30 %. Авторы отмечают, что эта тенденция сохраняется в липидных и фиброзных (краевые отделы) бляшках. На основании этих данных высказано предположение, что источником макрофагов, включающихся в реакции иммунного воспаления и участвующих в презентации антигенов Т-клеткам, являются макрофаги, мигрирующие в стенку артерий и пролиферирующие *in situ*. Кроме этого, авторы продемонстрировали, что индекс пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) в липидных пятнах и липидно-фиброзных бляшках в целом совпадает с данными, отражающими пролиферацию моноклеаров. Однако в фиброзных бляшках этот показатель резко возрастает, что может быть связано с формированием фиброзной покрышки бляшек, для которой необходимо увеличение пула активированных ГМК, синтезирующих волокнистые структуры, в первую очередь соединительнотканые волокна [2, 3].

Схожую точку зрения высказывают и другие исследователи: циркулирующие в крови моноциты проникают в сосудистую стенку, где дифференцируются в макрофаги и затем активно пролиферируют в очаге атеросклеротического поражения [4, 5].

Факторы, способствующие и препятствующие клеточной пролиферации в сосудистой стенке

Существует точка зрения, что моноциты подвергаются дифференциации и пролиферации под действием факторов, секретируемых поврежденным эндотелием [6]. В частности, воздействие на моноциты лейкотриенов LTB-4, моноцитарных колониестимулирующих факторов, гранулоцитарно-моноцитарно колониестимулирующих факторов приводит к пролиферации моноцитов, которые затем экспрессируют скавенджер-рецепторы и, захватывая модифи-

цированные липопротеины низкой плотности, превращаются в макрофаги. Макрофаги, в свою очередь захватившие большое количество модифицированных липопротеинов низкой плотности, превращаются в пенистые клетки [7, 6]. При участии моноцитарных колониестимулирующих факторов также появляются макрофаги, не трансформирующиеся в пенистые клетки и в дальнейшем секретирующие провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли) [8].

Следует отметить, что хемокины и хемокиновые рецепторы играют важную роль в формировании атеросклеротических поражений [9, 10]. Секретируемые макрофагами хемоаттрактанты, например тромбоцитарный фактор роста, активируют ГМК, вызывая их миграцию из меди в интиму сосуда [6, 11]. Следует отметить, что миграционную и пролиферативную активность ГМК регулируют стимуляторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста, эндотелин-1, тромбин, фактор роста фибробластов, интерлейкин-1, и ингибиторы, такие как гепарин сульфат, оксид азота, трансформирующий фактор роста [12, 13]. Матриксные металлопротеиназы тоже могут участвовать в процессе миграции и пролиферации ГМК [14, 15]. Кроме этого, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) может стимулировать пролиферацию и ингибировать апоптоз ГМК [16, 17]. ИФР-1 связывается с его рецептором, что ведет к активации ИФР-1 тирозинкиназы, которая, в свою очередь, передает сигналы для роста различных типов клеток, в том числе гладкомышечных. Тем не менее в настоящее время окончательно не установлено, «полезна» или «вредна» для развития атеросклероза индуцированная ИФР-1 пролиферация ГМК. Постоянное воздействие ИФР-1 может стимулировать чрезмерно быструю пролиферацию и миграцию ГМК, тем самым увеличивая толщину интимы и рестеноз после ангиопластики. Однако пролиферативный эффект ИФР-1 уменьшает уязвимость бляшки к разрыву, так как увеличение числа ГМК помогает стабилизировать бляшку при выраженном атеросклерозе. Недавнее исследование также показывает, что низкие уровни циркулирующих ИФР-1 могут повышать риск развития ишемической болезни сердца [18].

Важную роль в атерогенезе в настоящее время приписывают белкам β -аррестинам. Известно, что β -аррестин-2 способствует патогенезу атеросклероза. У человека коронарные артерии с атеросклеротическими поражениями содержат в два раза больше мРНК β -аррестина, чем неизмененные коронарные артерии. Доказано также, что β -аррестин увеличивает пролифе-

рацию и миграцию ГМК и, соответственно, гиперплазию неоинтимы. Кроме того, обнаружено, что β -аррестин-1 не оказывает данные эффекты и подавляет процессы пролиферации и миграции ГМК в естественных условиях. Таким образом, β -аррестин-1 и β -аррестин-2 являются антагонистами [19].

В качестве фактора, способствующего уменьшению пролиферативной активности ГМК, рассматривают ангиотензин (1–7) — недавно описанный компонент ренин-ангиотензиновой системы, образующийся из ангиотензина I и ангиотензина II с помощью ангиотензинпревращающего фермента-2 [20, 21]. Ангиотензин (1–7) ингибирует миграцию ГМК и их пролиферацию, а также способствует стабилизации бляшки за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ.

Таким образом, образование пенистых клеток макрофагального происхождения, как и образование пенистых клеток из ГМК, в совокупности с процессами пролиферации макрофагов [6] и ГМК под действием ряда факторов может представлять собой основную стадию образования утолщений интимы при развитии атеросклеротических поражений.

Помимо моноцитов/макрофагов и ГМК дисфункция эндотелиальных клеток является важным звеном в патогенезе атеросклероза. Ряд факторов может влиять на пролиферативную активность эндотелиальных клеток. Так, липопротеины высокой плотности оказывают антиатерогенное действие в том числе и благодаря их модулирующему влиянию на способность эндотелиальных клеток к пролиферации. Было установлено, что липопротеины высокой плотности способствуют пролиферации эндотелия и уменьшают апоптоз эндотелиальных клеток [22]. Показано большое значение эндотелиальных микроРНК (MIR), которые играют решающую роль в процессе развития сосудов, а также в эндотелиальном ответе на гемодинамический стресс и воспаление [23]. Выяснилось, что MIR-126-5p способствует пролиферации эндотелиальных клеток, регенерации эндотелия коронарных сосудов и препятствует образованию атеросклеротических поражений [21]. Кроме этих факторов упоминаемый выше ангиотензин (1–7) стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников, которые способствуют регенерации поврежденного эндотелиального слоя.

Напротив, отрицательно влиять на эндотелий могут факторы комплемента, белки острой фазы и цитозольные рецепторы вирусных нуклеиновых кислот RIG-1, MDA-5. Процесс активации MDA-5 и RIG-1 индуцирует вы-

работку интерферона- γ дендритными клетками и макрофагами и способствует снижению пролиферативной активности эндотелиальных клеток [24].

Клеточная пролиферация в различных типах атеросклеротических поражений

Анализ литературы позволил выявить, что пролиферативная активность зависит от типа атеросклеротического поражения.

В 1995 г. группа ученых во главе с M.D. Reikhter [25] изучала атеросклеротические бляшки, в результате были определены топографические закономерности распределения пролиферирующих клеток в зависимости от их типа. Были проанализированы образцы атеросклеротических бляшек, извлеченных из сонных и внутренних грудных артерий в ходе эндартерэктомии. Известно, что данные атеросклеротические бляшки являлись причиной стеноза, но ни одна из них не вызывала полную окклюзию сосуда. В качестве контроля использовали участок внутренней грудной артерии, полученный после коронарного шунтирования.

Из пролиферирующих клеток в интиме преобладали моноциты/макрофаги (46,0 % PCNA-позитивных клеток), ГМК было 19,7 %, эндотелиальных клеток микрососудов — 14,3 %, Т-клеток — 13,1 %.

В меди из пролиферирующих клеток преобладали ГМК (44,4 %), затем следовали эндотелиальные клетки микрососудов (20 %), моноциты/макрофаги (13 %), Т-клетки (14,3 %).

Участки локализации пенистых клеток характеризовались большим числом пролиферирующих макрофагов (66,5 %), тогда как неоваскуляризованные участки были PCNA-позитивными по эндотелиальным клеткам микрососудов (23,3 %), моноцитам/макрофагам (26,3 %), ГМК (14 %) и в меньшей степени по Т-клеткам (8,2 %).

Фиброзная покрышка бляшки, где степень пролиферации была минимальной, характеризовалась пролиферацией Т-клеток (34,1 %), моноцитов/макрофагов (14,5 %), ГМК (11 %). При этом пролиферации среди эндотелиальных клеток не наблюдалось, что, как отмечают авторы, может быть связано с особенностями проведения эндартерэктомии, а не с отсутствием способности эндотелиальных клеток к пролиферации [25].

Таким образом, эти авторы подтверждают данные А.Н. Восканьянц и В.А. Нагорнева [1] о пролиферации гематогенных клеток в атеросклеротической бляшке. Существует, однако, точка зрения, что при формировании атеро-

склеротических поражений пролиферируют в основном оседлые клетки сосудистой стенки, а не клетки гематогенного происхождения [26].

Роль клеточной пролиферации при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека

Если при атеросклерозе процесс клеточной пролиферации мало изучен, то при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки у человека он совершенно неизвестен. А согласно современным данным, не атеросклеротическая бляшка вообще, а именно ее нестабильная форма служит причиной наиболее тяжелых и острых осложнений атеросклероза и ишемической болезни сердца и приводит к развитию острого коронарного синдрома

[27, 28]. Именно поэтому с целью выяснения вопроса о роли клеточной пролиферации в прогрессировании атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека нами было предпринято исследование, которое позволило установить ряд новых фактов.

Иммуногистохимический анализ показал, что в нормальных участках интимы артерий у человека либо присутствуют единичные пролиферирующие клетки, либо они отсутствуют совсем. На начальных стадиях формирования атеросклеротических поражений в липидном пятне наблюдается высокая пролиферативная активность эндотелиальных клеток. При формировании нестабильной атеросклеротической бляшки в ее покрышке выявляются многочисленные мононуклеарные и гладкомышечные клетки, находящиеся в стадии активной

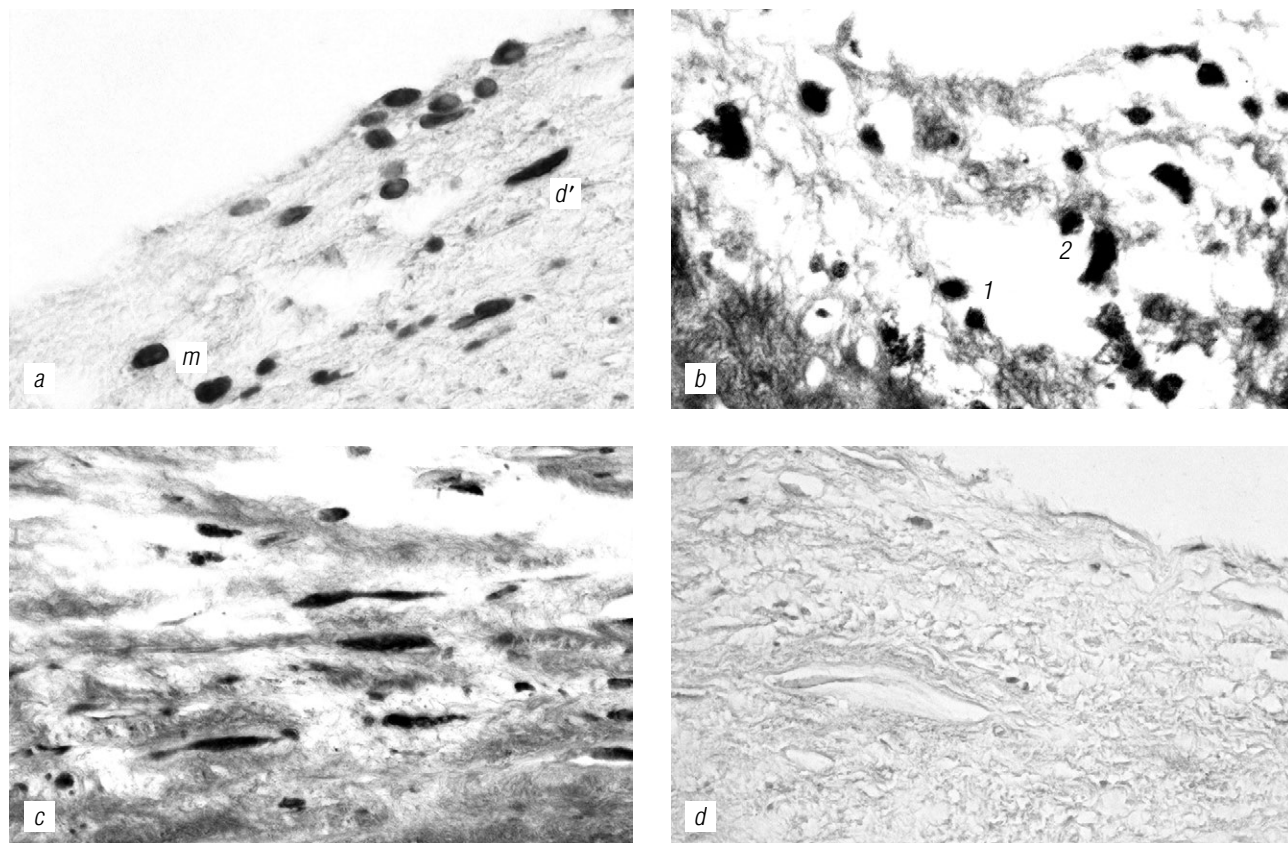


Рис. 1. Клеточная пролиферация в различных типах атеросклеротических поражений у человека (*a, b, c, d* — иммунопероксидазный метод на выявление PCNA-положительных клеток с помощью моноклональных антител. $\times 750$): *a* — многочисленные пролиферирующие мононуклеарные (*m*) и гладкомышечные (*d'*) клетки в покрышке нестабильной атеросклеротической бляшки; *b* — в поврежденной покрышке нестабильной атеросклеротической бляшки видны многочисленные пролиферирующие лимфоциты (*1*) и макрофаги (*2*); *c* — пролиферирующие гладкомышечные клетки, располагающиеся на границе меди и адвентиции под стабильной атеросклеротической бляшкой; *d* — отсутствие пролиферации в плотной фиброзной покрышке стабильной атеросклеротической бляшки

Fig. 1. Cellular proliferation in various types of atherosclerotic lesions in human (*a, b, c, d* — an immunoperoxidase method on PCNA identification-positive cells by means of monoclonal antibodies. $\times 750$): *a* — numerous proliferating mononuclear (*m*) and smooth muscle (*d'*) cells in a cap of unstable atherosclerotic plaque; *b* — in the destructive cap of unstable atherosclerotic plaque numerous proliferating lymphocytes (*1*) and macrophages (*2*) are visible; *c* — the proliferating smooth muscle cells which are located on border of media and adventitia under a stable atherosclerotic plaque; *d* — lack of a proliferation in the dense fibrous cap of a stable atherosclerotic plaque

пролиферации (рис. 1, а). Важно, что пролиферация мононуклеарных и гладкомышечных клеток происходит не только в поверхностных, но и в глубоких отделах нестабильной атеросклеротической бляшки. Интересно, что на далекозашедших стадиях деструкции покрышки нестабильной атеросклеротической бляшки в зонах ее выраженного повреждения и даже в районах отслоения и разрыва отмечается высокая клеточная пролиферативная активность (рис. 1, б).

В стабильных атеросклеротических поражениях высокая пролиферативная активность характерна прежде всего для ГМК. Так, в нижних отделах покрышки стабильной бляшки, на границе с атероматозным ядром, обнаружена выраженная пролиферация ГМК, что, видимо, связано с упрочнением покрышки и созданием мощного соединительнотканного барьера между кровью и очагом отложения липидов. Интересно, что одновременно многочисленные пролиферирующие ГМК выявлены на границе меди и адвентиции непосредственно под стабильной атеросклеротической бляшкой (рис. 1, в). В самой же покрышке стабильной атеросклеротической бляшки мононуклеарные клетки, находящиеся в стадии пролиферации, либо встречаются редко, либо отсутствуют совсем (рис. 1, д).

Заключение

Результаты исследования показывают, что на всех стадиях формирования нестабильной атеросклеротической бляшки, начиная с самой ранней, наблюдается выраженная клеточная пролиферация. Уже на стадии липидного пятна обнаружены многочисленные пролиферирующие эндотелиальные клетки, что связано с необходимостью замещения поврежденного эндотелия в начальный период формирования иммунновоспалительных реакций в сосудистой стенке. Обращает на себя внимание активная пролиферация мононуклеарных клеток — лимфоцитов и макрофагов — как в поверхностных, так и в глубоких отделах интимы и покрышки на всех стадиях формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Вероятно, именно пролиферирующие в стенке артерий клетки принимают участие в реакции иммунного воспаления, так как макрофаги гематогенного происхождения участвуют преимущественно в скавенджер-захвате модифицированных форм липопротеинов низкой плотности и трансформируются в пенистые клетки, составляющие основу бляшки. Незначительное содержание пролиферирующих мононуклеаров в стабильных атеросклеротических бляшках,

по-видимому, обусловлено тем, что их плотная фиброзная покрышка не пропускает эти клетки в интиму. Выраженная пролиферация ГМК, наблюдающаяся под покрышкой стабильной бляшки на границе с атероматозным ядром, обусловлена созданием соединительнотканного барьера между кровью и ядром.

Литература

1. Восканьянц А.Н., Нагорнев В.А. Проплиферация клеток стенки артерий человека при атерогенезе как фактор проявления иммунного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 10–13. [Voskanyanc AN, Nagornev VA. Human arterial wall cell proliferation in atherogenesis as a risk factor for immune inflammation. *Cytokines & Inflammation*. 2004;3(4):10-13. (In Russ.)]
2. Шварц Я.Ш., Чересиз Е.А. Фиброзный процесс при атеросклерозе // Атеросклероз. — 2011. — Т. 7. — № 2. — С. 57–66. [Shwartz YaSh, Cheresiz YeA. Fibrotic process in atherosclerosis. *Atheroscler*. 2011;7(2):57-66. (In Russ.)]
3. Zalewski A, Shi Y, Johnson AG. Diverse origin of intimal cells: smooth muscle cells, myofibroblasts, fibroblasts, and beyond? *Circ Res*. 2002;91(8):652-655. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000038996.97287.9a>.
4. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(9):1166-1172. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
5. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2007;39(2):86-93.
6. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1–/– mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest*. 2003;111(3):333-340. <https://doi.org/10.1172/JCI15555>.
7. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):165-172. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs094>.
8. Psaltis PJ, Harbuzariu A, Delacroix S, et al. Identification of a monocyte-predisposed hierarchy of hematopoietic progenitor cells in the adventitia of postnatal murine aorta. *Circulation*. 2012;125(4):592-603. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059360>.
9. Wan W, Murphy PM. Regulation of atherogenesis by chemokines and chemokine receptors. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0202-1>.
10. Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):1897-1908. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161174>.
11. van der Vorst EP, Düring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in Atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(9):963-971. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1317-8>.
12. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):194-204. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs135>.

13. Li YF, Li RS, Samuel SB, et al. Lysophospholipids and their G protein-coupled receptors in atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21(1):70-88. <https://doi.org/10.2741/4377>.
14. Johnson JL. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2014;103(4):452-460. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu171>.
15. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*. 2000;190(3):300-309. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I).
16. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*. 2004;95(9):858-866. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000146672.10582.17>.
17. Gao S, Wassler M, Zhang L, et al. MicroRNA-133a regulates insulin-like growth factor-1 receptor expression and vascular smooth muscle cell proliferation in murine atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):171-179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.029>.
18. Zhang F, Liu J, Li SF, et al. Angiotensin-(1-7): new perspectives in atherosclerosis treatment. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(6):676-682. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.014>.
19. Kim J, Zhang L, Peppel K, et al. Beta-arrestins regulate atherosclerosis and neointimal hyperplasia by controlling smooth muscle cell proliferation and migration. *Circ Res*. 2008;103(1):70-79. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172338>.
20. Salomon RN, Underwood R, Doyle MV, et al. Increased apolipoprotein E and c-fms gene expression without elevated interleukin 1 or 6 mRNA levels indicates selective activation of macrophage functions in advanced human atheroma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(7):2814-2818. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.2814>.
21. Lhoták Š, Gyulay G, Cutz JC, et al. Characterization of proliferating lesion-resident cells during all stages of atherosclerotic growth. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003945. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003945>.
22. Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(2):119-129. <https://doi.org/10.2147/vhrm.1.2.119.64083>.
23. Schober A, Nazari-Jahanfogh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med*. 2014;20(4):368-376. <https://doi.org/10.1038/nm.3487>.
24. Asdonk T, Steinmetz M, Krogmann A, et al. MDA-5 activation by cytoplasmic double-stranded RNA impairs endothelial function and aggravates atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2016;20(9):1696-1705. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12864>.
25. Reikhter MD, Gordon D. Active proliferation of different cell types, including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 1995;147(3):668-677.
26. Orekhov AN, Andreeva ER, Mikhailova IA, Gordon D. Cell proliferation in normal and atherosclerotic human aorta: proliferative splash in lipid-rich lesions. *Atherosclerosis*. 1998;139(1):41-48. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00044-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00044-6).
27. Пигаревский П.В. Атеросклероз. Нестабильная атеросклеротическая бляшка (иммуноморфологическое исследование): атлас. — СПб.: СпецЛит, 2018. — 148 с. [Pigarevskij PV. Ateroskleroz. Nestabil'naya ateroskleroticheskaya blyashka (immunomorfologicheskoe issledovanie): atlas. Saint Petersburg: SpetsLit; 2018. 148 p. (In Russ.)]
28. Жданов В.С., Дробкова И.П., Цыпленкова В.Г. и др. Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. — 2012. — Т. 7. — № 2. — С. 24–28. [Zhdanov VS, Drobkova IP, Tsyplenkova VG, et al. Strukturnye osobennosti i nekotorye mekhanizmy razvitiya nestabil'nosti ateroskleroticheskikh blyashek v koronarnykh arteriyakh pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Kardiologicheskij vestnik*. 2012;7(2):24-28. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Петр Валерьевич Пигаревский — д-р биол. наук, заведующий отделом общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5906-6771>; SPIN-код: 8636-4271.

Ольга Геннадьевна Яковлева — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6248-9468>.

Светлана Владимировна Мальцева — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

Вероника Андреевна Гусева — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

Peter V. Pigarevsky — PhD (Biology), Head, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5906-6771>; SPIN-code: 8636-4271.

Olga G. Yakovleva — Researcher Associate, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6248-9468>.

Svetlana V. Maltseva — PhD (Biology), Researcher Associate, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Veronica A. Guseva — PhD (Biology), Researcher Associate, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Петр Валерьевич Пигаревский / Peter V. Pigarevsky
E-mail: pigarevsky@mail.ru