

Пигаревский П. В., Снегова В. А., Назаров П. Г.
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

МАКРОФАГИ И ИХ РОЛЬ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Ключевые слова: атеросклероз, макрофаги, нестабильные и стабильные атеросклеротические бляшки.

Ссылка для цитирования: Пигаревский П. В., Снегова В. А., Назаров П. Г. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кардиология. 2019;59(4):88–91.

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные данные о составе и функциональной активности макрофагов. Показано, что они являются неоднородной популяцией клеток. Две основные их субпопуляции представлены фенотипами макрофагов M1 и M2, которые выполняют противоположные функции при развитии воспаления. Основное внимание в обзоре уделено роли макрофагов в патогенезе атеросклероза, в первую очередь, при формировании нестабильных атеросклеротических бляшек, которые являются причиной наиболее тяжелых осложнений заболевания. Показано, что главные субпопуляции макрофагов играют различную роль при образовании нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек. Фенотип макрофагов M1 в сосудистой стенке выполняет проатерогенную роль и влияет на дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а макрофаги M2 выполняют атеропротективную функцию.

Pigarevsky P. V., Snegova V. A., Nazarov P. G.
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

MACROPHAGES AND THEIR ROLE IN DESTABILIZATION OF AN ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

Keywords: atherosclerosis; macrophages; unstable and stable plaques.

For citation: Pigarevsky P. V., Snegova V. A., Nazarov P. G. Macrophages and Their Role in Destabilization of an Atherosclerotic Plaque. Kardiologiya. 2019;59(4):88–91.

SUMMARY

The modern data on structure and the functional activity of macrophages are presented in the review. It is shown that they are the nonhomogeneous cell population. Two of their main subpopulations are presented as M1 and M2 phenotypes which perform opposite functions at inflammation development. The main attention in the review is paid to a role of macrophages in pathogenesis of atherosclerosis and, first, in formation of unstable atherosclerotic plaques which are the cause of the most severe complications of the disease. It is shown that main subpopulations of macrophages play different roles in formation of unstable and stable atherosclerotic plaques. Macrophages of M1 phenotype in the vascular wall carry out pro-atherogenic role and influence destabilization of an atherosclerotic plaque, while M2 macrophages perform atheroprotective function.

Уже давно и заслуженно большое значение придается роли моноцитов-макрофагов в развитии атеросклеротических поражений [1–3]. В многочисленных обзорах рассматриваются особенности их взаимодействия с липопротеинами, отличительные черты их рецепторного аппарата, а также проблема синтеза макрофагами различных цитокинов и факторов роста [3, 4].

Первым, кто должным образом оценил вклад макрофагов в атерогенез, был Н. Н. Аничков [5]. Он рассматривал «появление круглых клеток – полибластов или макрофагов, накапливающих липоидные вещества», как раннее проявление атеросклероза. Теперь не вызывает сомнения, что макрофаги играют ключевую роль в формировании атеросклеротических поражений и в развитии воспалительных реакций в сосудистой стенке.

Пионерские исследования В. А. Нагорнева и соавт. [6] показали, что популяция макрофагов в сосудистой стенке не является однородной. Были выделены и описаны 3 популяции макрофагов, включающихся в атерогенез [7].

Первый фенотип представляют собой макрофаги, трансформирующиеся в пенистые клетки. Макрофаги этого фенотипа в стенке артерий интернализуют различного вида частицы, несущие молекулы с патогеноподобными свойствами, включая модифицированные липопротеины низкой плотности, их эпитопы, а также апоптотические клетки. Эти макрофаги выполняют в интиме защитную функцию, освобождая ее, в частности, от токсичных частиц, содержащих липиды.

Вторым фенотипом является часть макрофагов, локализованных в поверхностных и глубоких отделах липид-

ных пятен и бляшек, контактирующих с пенистыми клетками или находящимися в окружении последних, а также среди атероматозных масс. Этот фенотип макрофагов не содержит в цитоплазме липидные вакуоли и не трансформируется в пенистые клетки. На 10 пенистых клеток в интиме сосуда приходится в среднем один такой макрофаг. Эти макрофаги, возможно, являются секреторными и участвуют в реакциях иммунного воспаления [6].

Третий фенотип макрофагов также относится к секреторным клеткам, но его особенностью является то, что данные клетки экспрессируют только фактор некроза опухоли (TNF- α), и поэтому этот фенотип обозначается как цитотоксический [8].

Последние два фенотипа макрофагов напрямую включаются в реакции иммунного воспаления с презентацией антигенов Т-клеткам CD4+ и экспрессией провоспалительных цитокинов и матриксной металлопротеиназы, вызывающей лизис белков соединительнотканного матрикса, тем самым способствуя образованию аневризмы или дестабилизации (разрыву) бляшек [9].

Адгезия моноцитов на эндотелии артерий (значительное их содержание непосредственно под эндотелием, а более зрелых макрофагов – в глубине интимы) может свидетельствовать о поступлении этих клеток из крови [10]. Взаимодействие моноцитов с эндотелиальными клетками на самом раннем этапе воспаления происходит за счет выраженной экспрессии на поверхности последних молекул адгезии VCAM и IL-8 [11]. В дальнейшем эти клетки под влиянием специфических факторов моноцитарного хемоадгезивного белка-1 (MCP-1) и TNF- α мигрируют в субэндотелиальное пространство. На следующем этапе происходит дифференцировка моноцитов в макрофаги под действием колониестимулирующего фактора M-CSF, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора GM-CSF и ряда других факторов, продуцируемых эндотелиальными клетками. В результате моноциты подвергаются дифференцировке, пролиферации, экспрессируют сквенджер-рецепторы и превращаются в макрофаги. Следует подчеркнуть, что инфильтрация моноцитов-макрофагов интимы артерий играет важную роль не только в запуске воспалительных реакций в стенке сосуда, но и в развитии атеросклероза в целом.

Анализ современных данных подтверждает, что макрофаги не являются однородной клеточной популяцией [12]. Показано, что в атеросклеротических поражениях макрофаги могут отвечать на различные стимулы микроокружения, такие, как модифицированные липопротеины, цитокины, поврежденные эритроциты и др. Эти стимулы могут изменять их функциональные фенотипы [13, 14]. В настоящее время разработана парадигма существования «классической» субпопуляции макрофагов M1 (полученных путем активации интерферона- γ и липопо-

лисахарида) и «альтернативной» субпопуляции – макрофагов M2 (полученных через активацию интерлейкина-4 (IL-4) или IL-13) [15].

Макрофаги M1 проявляют провоспалительные свойства, так как экспрессируют целый ряд провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23 и TNF- α , а также активные формы кислорода и оксида азота. Макрофаги M1 участвуют в Th1-зависимом провоспалительном иммунном ответе. Напротив, макрофаги M2 являются противовоспалительными и могут быть активированы цитокинами, продуцируемыми клетками Th2: IL-4 и IL-5. Макрофаги M2 сами способны синтезировать IL-10 и различные сквенджер-рецепторы, такие как CD36 и сквенджер-рецептор-1 [16, 17].2

Современные представления в отношении образования и прогрессирующего развития атеросклеротических бляшек включают воспаление как движущую силу разрыва ее фиброзной покрышки [18–21]. Нарушение покрышки чаще всего происходит в плечевой зоне бляшки, где ее целостность разрушается под действием клеточных инфильтратов, состоящих из макрофагов и лейкоцитов [22, 23]. Показано, что состав макрофагов в фиброзной капсуле сбалансирован, существенные различия числа M1 и M2 отсутствуют. Это наблюдение может означать, что проатерогенному воздействию макрофагов M1 активно противостоит устойчивое присутствие клеток M2 в фиброзной капсуле бляшки. В плече бляшки макрофаги представлены фенотипом M1 и ограниченным количеством M2 [24]. Для макрофагов M2 характерна также локализация в районе адвентиции [25]. Чрезмерная активация M1 способствует устойчивому воспалению и разрушению фиброзной ткани бляшки, повышая выработку провоспалительных цитокинов и разрушающих тканевых ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы [26]. В результате макрофаги M1 могут ослабить целостность поражения и увеличить вероятность неблагоприятных клинических исходов [25, 27]. Интересна точка зрения исследователей, которые считают, что нестабильность бляшки могут усиливать макрофаги M1, вызывая процессы микрокальцификации в атероматозном ядре поражений [28]. Все приведенные данные показывают, что макрофаги M1 преимущественно связаны с прогрессирующим ростом бляшки и последующими тромбоэмболическими осложнениями [24]. К такому же выводу приходят G. Chinetti-Gbaguidi и соавт. [13], отмечая, что макрофаги M1 связаны с развитием нестабильных атеросклеротических бляшек, а макрофаги M2 преобладают в неповрежденных участках сосудистой стенки и в стабильных бляшках. Авторы полагают, что имеется прямая связь между фенотипом макрофагов и структурными особенностями атеросклеротических поражений.

Было показано, что окисленные фосфолипиды, которые накапливаются в атеросклеротических поражениях, активируют новый фенотип макрофагов – МОХ, который демонстрирует экспрессию разных паттернов генов и биологических функций по сравнению с обычными фенотипами М1 и М2 [29]. Макрофаги МОХ являются провоспалительным фенотипом и экспрессируют СОХ-2 и IL-1 β . Кроме того, показано, что у макрофагов МОХ по сравнению с макрофагами М1 и М2 снижен уровень фагоцитоза. Подавленный макрофагами МОХ фагоцитоз может существенно способствовать продолжающемуся повреждению тканей, которое инициирует прогрессирование и/или дестабилизацию атеросклеротических поражений [29].

Макрофаги CD163 найдены в районе геморрагических зон нестабильных атеросклеротических бляшек, где они фагоцитируют использованные остатки эритроцитов и депозиты гемоглобина. Эти макрофаги обладают атеропротективной функцией и устойчивы к трансформации в пенные клетки из-за высокой экспрессии ядерных рецепторов LXR α и LXR β и транспортеров ABCA1 и ABCG1, отвечающих за «утечку» холестерина [30].

Макрофаги М4, индуцированные CXCL, также наблюдались в атеросклеротических поражениях у человека. С. Erbel и соавт. [31] среди клеток М4 удалось идентифицировать небольшую популяцию макрофагов, экспресси-

рующих матриксную металлопротеиназу ММР-7 и Ca²⁺-связывающие белки S100A8, экспрессия которых индуцируется хемокином CXCL4. Активированные тромбоциты выделяют этот хемокин и влияют на иммунные клетки различных классов, такие как Т-клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки [32]. У дефицитных по Apo-E мышей удаление CXCL4 способствует снижению размера атеросклеротической бляшки, что указывает на антиатерогенные эффекты этого хемокина [33]. Возможно, макрофаги М4 могут также играть и проатерогенную роль, так как экспрессируют некоторые провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , и не экспрессируют рецептор CD163, необходимый для индукции атеропротективного НМОХ1 [15].

Таким образом, на основе изложенных данных можно сделать вывод, что популяция макрофагов в сосудистой стенке неоднородна, и ее главные субпопуляции играют различную роль при формировании нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек. Фенотип М1 макрофагов в сосудистой стенке обладает проатерогенным действием и влияет на дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а макрофаги М2, напротив, выполняют атеропротективную функцию. Функциональное значение макрофагов фенотипов МОХ, М4 и CD163 остается пока малоизученным.

Information about the author:

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Department of the General and Private Morphology

Pigarevsky Peter V. – MD, ScD.

E-mail: pigarevsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(1):1–4. DOI: 10.1172/JCI30992
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(12):958–69. DOI: 10.1038/nri2448
- Park I, Kassiteridi C, Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. *Vascular Pharmacology*. 2017;99:13–22. DOI: 10.1016/j.vph.2017.10.005
- Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(9):2045–51. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
- Anichkov N.N. Private pathological anatomy. Part 2. Vessel. ed. A.I. Abrikosov. -M.-L.: Medgiz, 1940. 262–390pp. [Russian: Аничков Н.Н. Частная патологическая анатомия. Сосуды. Часть II. Ред. А.И. Абрикосов. -М.-Л.: Медгиз, 1940. -С.262–390]
- Nagornev V.A., Anestiady V.Ch., Zota E.G. Pathomorphosis of atherosclerosis (immunoaspects). -St. Petersburg: Central printing house; 2008. 318p. [Russian: Нагорнев В.А., Анестиады В.Х., Зота Е.Г. Патоморфоз атеросклероза: (иммуноаспекты). -С.-Петербург: Центральная типография, 2008. -318с.]. ISBN 978-9975-78-643-0
- Nagornev VA, Maltseva SV. The phenotype of macrophages which are not transformed into foam cells in atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1996;121(2):245–51. PMID: 9125298
- Nagornev V.A. Atherosclerosis pathogenesis. -St. Petersburg: Chromis; 2006. 240p. [Russian: Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. -СПб.: Хромис, 2006. - 240с.]
- Nagornev V.A., Maltseva S.V. Autoimmune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis development. *Archive of pathology*. 2005;67(5):6–15. [Russian: Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза. Архив патологии. 2005;67(5):6–15]
- Karagodin V.P., Bobryshev Yu.V., Orekhov AN. Inflammation, immune cells, cytokines – role in atherogenesis. *Pathogenesis*. 2014;12(1):21–35. [Russian: Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе. Патогенез. 2014;12(1):21–35]
- Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G., Vorozhbit R.A. The role of interleukin-8 and T-lymphocytes in atherosclerotic plaque destabilization in humans. *Medical academic journal*. 2016;16(2):51–5. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г., Ворожбит Р.А. Роль интерлей-

- кина-8 и Т-лимфоцитов в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. Медицинский академический журнал. 2016;16(2):51–5]
12. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):953–64. DOI: 10.1038/nri1733
 13. Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(1):10–7. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.173
 14. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. How do macrophages sense modified low-density lipoproteins? *International Journal of Cardiology*. 2017;230:232–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.164
 15. Gleissner CA, Shaked I, Erbel C, Böckler D, Katus HA, Ley K. CXCL4 Downregulates the Atheroprotective Hemoglobin Receptor CD163 in Human Macrophages. *Circulation Research*. 2010;106(1):203–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.199505
 16. Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Voskanyants A.N., Seliverstova V.G., Snegova V.A. Morphometric investigation of Th1 and Th2 cells in the vessel wall in human atherogenesis. *Cytokines and Inflammation*. 2010;9(1):13–6. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Восканьянц А.Н., Селиверстова В.Г., Снегова В.А. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека. Цитокины и воспаление. 2010;9(1):13–6]
 17. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*. 2008;13:453–61. PMID: 17981560
 18. Pigarevsky P. V., Maltseva S. V., Snegova V. A. Progressive atherosclerotic lesions in humans. Morphological and immunoinflammatory aspects. *Cytokines and Inflammation*. 2013;12(1–2):5–12. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты. Цитокины и воспаление. 2013;12(1–2):5–12]
 19. Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G., Vorozhbit R.A. The role of matrix metalloproteinase type 1 and in the destabilization of atherosclerotic plaque in humans. *Medical academic journal*. 2015;15(4):54–8. [Russian: Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г., Ворожбит Р.А. Роль матриксной металлопротеиназы 1 типа в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека. Медицинский академический журнал. 2015;15(4):54–8]
 20. Ragino Yu.I., Chernyavsky A.M., Volkov A.M., Voevoda M.I. Factors and mechanisms of instability atherosclerotic plaques. -Novosibirsk: Nauka; 2008. 88p. [Russian: Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М., Воевода М.И. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. -Новосибирск: Наука, 2008. –88с]. ISBN 978-5-02-023256-3
 21. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657–71. PMID: 7634481
 22. Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Maltseva S.V., Davydova N.G. T lymphocytes and macrophages in unstable atherosclerotic lesions in humans. *Cytokines and Inflammation*. 2015;14(2):84–7. [Russian: Пигаревский П.В., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н. Г. Т-лимфоциты и макрофаги в нестабильных атеросклеротических поражениях у человека. Цитокины и воспаление. 2015;14(2):84–7]
 23. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Hijnen DJ, van Wolvenen WJ, Plomp S et al. Inflammation of the atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(1):54–8. PMID: 9888866
 24. Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, Manca M, van der Loos CM, Biessen EAL et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):461–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013
 25. De Paoli F, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(8):1775–81. PMID: 24998279
 26. Duffield JS. The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde. *Clinical Science (London, England: 1979)*. 2003;104(1):27–38. PMID: 12519085
 27. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C et al. Coronary Atherosclerosis Is Associated With Macrophage Polarization in Epicardial Adipose Tissue. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):248–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.048
 28. Shioi A, Ikari Y. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(4):294–303. DOI: 10.5551/jat.RV17020
 29. Kadl A, Meher AK, Sharma PR, Lee MY, Doran AC, Johnstone SR et al. Identification of a Novel Macrophage Phenotype That Develops in Response to Atherogenic Phospholipids via Nrf2. *Circulation Research*. 2010;107(6):737–46. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215715
 30. Boyle JJ, Johns M, Kampfner T, Nguyen AT, Game L, Schaer DJ et al. Activating Transcription Factor 1 Directs Mhem Atheroprotective Macrophages Through Coordinated Iron Handling and Foam Cell Protection. *Circulation Research*. 2012;110(1):20–33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247577
 31. Erbel C, Tyka M, Helmes CM, Akhavanpoor M, Rupp G, Domschke G et al. CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7 + S100A8 + in vitro and in vivo. *Innate Immunity*. 2015;21(3):255–65. DOI: 10.1177/1753425914526461
 32. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet Chemokines in Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(11):1920–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169417
 33. Sachais BS, Turrentine T, Dawicki McKenna JM, Rux AH, Rader D, Kowalska MA. Elimination of platelet factor 4 (PF4) from platelets reduces atherosclerosis in C57Bl/6 and apoE^{-/-} mice. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;98(5):1108–13. PMID: 18000617

Поступила 12.05.18 (Received 12.05.18)