

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.85-86

Моноциты/макрофаги пациентов с доклиническим атеросклерозом характеризуются повышенной провоспалительной активностью*

**Верхова С.С.^{1,2}, Никифоров Н.Г.^{1,2}, Кубекина М.В.², Журавлев А.Д.^{1,2},
Чегодаев Е.С.^{1,2}, Мельниченко А.А.¹, Орехов А.Н.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии гена Российской академии наук».

119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

Monocytes/macrophages of patients with preclinical atherosclerosis are characterized by increased pro-inflammatory activity

**Verkhova S.S.^{1,2}, Nikiforov N.G.^{1,2}, Kubekina M.V.², Zhuravlev A.D.^{1,2},
Chegodaev E.S.^{1,2}, Melnichenko A.A.¹, Orekhov A.N.¹**

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Institute of Gene Biology of the Russian Academy of Sciences,

Vavilova Str. 34/5, Moscow 119334, Russian Federation

Иммунная система играет решающую роль на различных стадиях прогрессии атеросклероза, основной причиной ишемической болезни сердца [1]. Роль макрофагов, ключевых клеток врожденного иммунитета, в формировании атеросклеротического поражения, не вызывает сомнений. Происхождение макрофагов, находящихся в атеросклеротическом поражении, до сих пор остается предметом споров относительно того, являются ли они резидентными или являются результатом непрерывной инфильтрации моноцитов крови и их дальнейшей дифференцировки. Однако в последние годы сформировалось представление о том, что макрофаги именно моноцитарного происхождения ответственны за локальное воспаление в стенке сосуда [2]. Более того, многочисленные исследования активированных макрофагов в атеросклеротических поражениях не обеспечили полного понимания причин нарушения разрешения воспаления. Это позволяет предположить, что патологические факторы следует искать в предшественниках макрофагов гематогенного происхождения — в циркулирующих моноцитах крови.

Толерантность иммунного ответа — это феномен, при котором клетки под воздействием различных микробных компонентов теряют восприимчивость к последующим аналогичным воздействиям. Он является одним из важнейших механизмов завершения воспалительной фазы реакции врожденного иммунитета и, как следствие, разрешения воспаления [3–4]. Мы предположили, что способность моноцитов крови пациентов

с доклиническим атеросклерозом формировать иммунную толерантность может быть изменена, что и стало **целью исследования**.

Материалы и методы. В исследование было включено 52 пациента: 26 здоровых пациентов с нормальной толщиной интима-медиального слоя (ТИМС) сонных артерий, и 26 пациентов с доклиническим бессимптомным атеросклерозом с утолщенной ТИМС. CD14+ моноциты были выделены из крови и стимулировались 1 мкг/мл липополисахарида (ЛПС) (1-я стимуляция) в течение 1 суток. Затем клетки отмывали от ЛПС и в свежей среде культивировали 6 суток. Затем, добавляли ЛПС повторно (2-я стимуляция) в течение суток. Образцы супернатанта отбирали на каждом этапе и проводили измерение секреции IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , CCL2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 и IL-33 с помощью ИФА.

Результаты. В данном исследовании мы не увидели связи между активируемостью моноцитов после первой стимуляции ЛПС и атеросклерозом. Однако, клетки пациентов значительно отличались по степени провоспалительного ответа после 2-й стимуляции: макрофаги пациентов с атеросклерозом активнее секретировали CCL2, IL6 и IL8. Более того, степень секреции этих цитокинов достоверно ($p < 0.01$) прямо коррелировала с ТИМС.

Выводы. Циркулирующие моноциты пациентов с атеросклерозом обладают сниженной способностью к фор-

*Тезисы доклада на Девятой Российской конференции (с международным участием) «Нейроиммунопатология», посвященной 100-летию со дня рождения академика РАМН Г.Н. Крыжановского. Москва, 10–11 ноября 2022 г.

мированию иммунной толерантности при дифференцировке в макрофаги, что проявляется в повышенной секреции мощного фактора хемотаксиса моноцитов CCL2 и других медиаторов воспаления IL6 и IL8. Это может означать, что причины хронизации воспаления в сосудистой стенке могут лежать на уровне циркулирующих моноцитов или даже их предшественников в костном мозге.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (Грант №20-65-46021).

Список литературы / References

1. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013; 38(6): 1092–1104. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.009
2. Moore K.J., Koplev S., Fisher E.A., Tabas I., Björkegren J.L.M., Doran A.C., Kovacic J.C. Macrophage Trafficking, Inflammatory Resolution, and Genomics in Atherosclerosis: JACC Macrophage in CVD Series (Part 2). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(18): 2181–2197. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2147
3. Dobrovolskaia M.A., Medvedev A.E., Thomas K.E., Cuesta N., Toshchakov V., Ren T., Cody M.J., Michalek S.M., Rice N.R., Vogel S.N. Induction of in vitro reprogramming by Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 agonists in murine macrophages: effects of TLR “homotolerance” versus “heterotolerance” on NF-kappa B signaling pathway components. *J. Immunol.* 2003; 170(1): 508–519. DOI: 10.4049/jimmunol.170.1.508
4. Dobrovolskaia M.A., Vogel S.N. Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS Nonresolving inflammation. *Microbes Infect.* 2002; 4(9): 903–914. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)01613-1