

Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе

Карагодин В.П.^{1,2}, Бобрышев Ю.В.², Орехов А.Н.^{1,2}

¹ — Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково, Москва, 143025, ул. Новая, д. 100, тел. +7(495)4120113, +7(495)4121557, e-mail: office@inat.ru

² — ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, д. 8, тел. +7(499)6012181, e-mail: niioopp@mail.ru

В обзоре рассмотрены вопросы, связанные с вовлеченностью иммунных реакций в развитие атеросклеротических поражений. Обсуждаются современные представления об атерогенезе, иммунное воспаление при атеросклерозе, роль моноцитов-макрофагов, лимфоцитов, гладкомышечных клеток (ГМК) в патологии. Большое внимание уделено таким модуляторам, как цитокины. На основании уточнения взаимосвязи атеросклероза и воспаления авторы считают, что воспаление развивается вторично как ответ на нарушенный метаболизм липидов и липопротеидов. Обзор дополнен обсуждением перспектив лекарственного иммунологического вмешательства в атерогенез.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины

Введение

Атеросклероз и его осложнения продолжают оставаться наиболее частой причиной смертности и инвалидности трудоспособного населения во всех развитых странах [119]. В связи с этим понятии усилия, направленные на изучение механизмов пато- и морфогенеза этого заболевания. Несмотря на значительный прогресс в исследовании атеросклероза и многочисленные гипотезы, объясняющие его возникновение и течение, ряд ключевых моментов пато- и морфогенеза заболевания остаются дискуссионными и недостаточно изученными. В патогенетических механизмах атеросклероза, особенно в начальных стадиях, все большее значение придается иммунному воспалению артерий [33, 124, 127, 145]. Основанием для таких взглядов являются результаты исследований, демонстрирующие присутствие активированных лимфоцитов в ранних и продвинутых атеросклеротических поражениях человека [122—128, 190, 191], а также присутствие в крови и в сосудистой стенке антител «атеросклеротического происхождения» [33, 138—140].

Вовлеченность иммунных реакций в развитие атеросклеротических поражений подтверждена в моделях, утилизующих экспериментальных животных. Наибольшее количество информации получено при исследовании мышей с различными генетически-индуцированными дефектами. Несмотря на очевидную ценность полученной информации, эти модели лишь частично отражают многообразие процессов, имеющих место при атеросклерозе у человека, и не могут быть полностью использованы для объяснения механизмов развития атеросклеротических поражений [74, 110, 157, 188, 202].

Ряд классических исследований, выполненных на аутопсийном и биопсийном материале, позволил установить, что интима артерий представлена гетерогенной клеточной популяцией. Морфологическая разнородность клеточных популяций артерий была подвергнута изучению и основные клеточные элементы, включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки (ГМК), моноциты-макрофаги, лимфоциты, перициты и тучные клетки, были распознаны. Было показано, что подавляющая часть кле-

ток сосудистой стенки имеет гладкомышечную природу, пролиферация и секреция компонентов экстрацеллюлярного матрикса которыми является ранним и важным этапом развития атеросклероза. Выявлено также присутствие в атеросклеротически пораженных артериях человека фенотипически измененных ГМК [102, 130, 133, 178]. В последние десятилетия было установлено, что формирование атеросклеротических поражений связано с инфильтрацией моноцитов крови в сосудистую стенку [108, 109, 174], однако структурно-функциональные особенности дифференцировки моноцитов, проникших в интиму, не получили достаточного внимания.

Накапливающаяся информация дает основание считать, что популяция макрофагов в атеросклеротических повреждениях неоднородна [33, 114, 115, 163, 164, 206], но как гетерогенность интимальных макрофагов, так и продукция ими цитокинов изучены недостаточно, что и послужило основанием для рассмотрения этих вопросов в настоящем обзоре. Уточнен также взгляд авторов на взаимоотношение процессов воспаления и атеросклероза.

Современные представления об атерогенезе

Трудно назвать другое такое заболевание, как атеросклероз, в отношении патогенеза которого было выдвинуто столь большое количество теорий, гипотез, предположений и спекуляций. Заслуживавшие внимания теории и гипотезы относительно патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух концепций. Одна исходит из того, что в развитии атеросклероза повинны липиды (липопротеиды) и некоторые белки, например, фибриноген плазмы крови, иммуноглобулины, и, таким образом, инициация развития атеросклероза «привносится» в артериальную стенку из крови. Другое концептуальное видение проблемы объединяет теории и гипотезы, в которых главное значение как первопрочине развития атеросклеротического процесса придается изменениям клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки, наступающим под воздействием различных факторов, в том числе и при старении [24—26].

Среди существующих теорий наибольшее признание получила инфильтрационная теория, успешно развитая Н.Н. Аничковым и его учениками. Эта теория основана на положении, согласно которому, большая часть энергетических потребностей артериальной стенки, особенно ее структур, лишенных сосудов (интимы, внутренней трети меди), восполняется за счет липидов плазмы крови. Предполагается, что в норме «просачивающиеся» липиды плазмы крови проходят без задержки через интиму в адвентицию, удовлетворяя необходимые потребности клеточной сосудистой стенки, и «излишки» удаляются из адвентиции через систему лимфатических сосудов. Однако когда количество липидов повышено, они накапливаются в сосудистой стенке, вызывая развитие липоидоза. Действительно, одним из наиболее ярких, ранних и постоянных признаков атеросклеротического поражения является отложение липидов в стенке крупных артерий человека [24—30, 43]. Источником образования липидов сосудистой стенки могут быть липопротеиды низкой плотности (ЛНП) крови, о чем свидетельствует их сходство по составу [23, 31, 131, 132]. Иммуноморфологические исследования также указывают на постоянное присутствие в жировых отложениях сосудов апопротеина В (апо В) — основного белка ЛНП [23, 31]. Эти факты согласуются с результатами эпидемиологических исследований, свидетельствующих, что уровень ЛНП в крови коррелирует со степенью поражения сосудов атеросклерозом, а стойкое его повышение у пациентов рассматривают как фактор риска развития заболевания [23, 31].

Несмотря на ее логичность, инфильтрационная теория не смогла удовлетворить всех исследователей, работающих в области изучения патогенеза атеросклероза, поскольку она не давала ответа на ряд вопросов, например таких, как: почему атеросклерозом поражаются артерии и не поражаются вены; почему артерии поражаются в определенных местах, а не тотально; почему атеросклерозом поражаются главным образом сосуды пожилых людей, а не молодых; почему наблюдаются случаи, когда у людей атеросклероз встречается при невысоком содержании холестерина в крови и другие вопросы.

Необходимость ответить на неразрешенные вопросы привела к формированию альтернативных гипотез и теорий развития атеросклероза, включающих «теорию повреждения эндотелия» [174—177], в которой в качестве первопричины и запускающего фактора развития атеросклеротических поражений рассматривается появление дефектов в эндотелиальном монослое, вызванных различными агентами (более подробно об этой теории будет сказано ниже), и «моноклональную» теорию, разработанную Benditt [70, 73]. Он обратил внимание на известный факт, что для атеросклеротических поражений характерна пролиферация ГМК, увеличение количества коллагена, эластина и самой бляшки в целом. Benditt пришел к заключению, что атеросклеротические поражения можно рассматривать как доброкачественно растущую опухоль. Согласно гипотезе Benditt, под действием мутагенов или вирусов часть ГМК подвергается мутационному изменению, которое характеризуется как «подпороговое неопластическое состояние». В таком состоянии клетки могут существовать годами. Затем под влиянием промоторных факторов, к которым Benditt относит гипертензию и гиперхолестеринемия, наиболее чувствительная клетка начинает пролиферировать с большей скоростью, чем со-

седние клетки, и ускоренная пролиферация ведет к образованию атеросклеротических бляшек с моноклональным набором клеток. Несмотря на изящность этой теории, она не может в достаточной мере объяснить появление наиболее ранних морфологических проявлений атеросклероза, в частности присутствия в интимальном слое иммунных клеток.

Сведения о ранних формах атеросклеротического поражения артерий человека, приведенные в различных публикациях, различаются между собой и, что важно, даже сходные данные часто трактуются по-разному. Так, D. Velican и C. Velican [197—199], анализируя ранние атеросклеротические поражения у детей и подростков, приводят статистические выкладки по частоте выявления липидных полосок и фиброзных бляшек. Ross [174—176] также считает, что липидные полоски являются ранними атеросклеротическими поражениями, которые в последующем трансформируются в фиброзные бляшки. В доказательство приведены экспериментальные данные по эволюции поражений, развивающихся в артерии приматов при кормлении их холестерином [105]. Вместе с тем, известно, что у детей до 10 лет липидные полоски, занимающие зачастую более 10% поверхности аорты, локализуются обычно в тех участках сосуда, в которых редко встречаются фиброзные бляшки [155]. Более того, эти полоски часто обнаруживаются у детей, живущих в тех районах земного шара, где относительно редко встречаются атеросклеротические поражения в более позднем возрасте [155].

В ряде работ А.М. Вихерга, В.С. Жданова и др. [14, 15, 17, 21, 65] внимание сфокусировано на очагах желатинозного набухания и ритмических структурах интимы, которые были расценены как ранние предатеросклеротические поражения артерий человека. Другие исследователи [81, 82] выделяют три основные формы ранних атеросклеротических поражений:

- 1) фокальный отек интимы, обозначенный как желатинозное набухание;
- 2) пристеночные микротромбы;
- 3) локальные липидные скопления, визуально проявляющиеся в виде зеленоватых пятен и полосок.

Wosap с соавторами [81, 82] считают, что каждый из перечисленных вариантов поражений сосудов может являться непосредственным предшественником фиброзных бляшек. Однако до настоящего времени эти воззрения не подтверждены и не опровергнуты и не существует окончательно сформировавшихся представлений о возникновении наиболее ранних атеросклеротических поражений в артериях человека.

Компьютерный анализ с картированием зон поражения позволил уточнить зависимость выраженности атеросклеротических поражений от их топографии [96—98]. Зоны с особой предрасположенностью к поражению (ПП) атеросклерозом были выявлены в артериях человека [96, 193]. По площади и степени поражения атеросклерозом ПП участки всегда сильно отличаются от близлежащих, резистентных к поражению (РП) атеросклерозом, участков аорты [96]. Например, в грудном отделе аорты человека ПП участки локализуются на задней стенке аорты вокруг устьев межреберных артерий, тогда как РП участки распределены по передней или вентральной стенке сосуда [72, 96]. У детей и подростков в ПП участках аорты отмечали липидные полоски, которые у более

взрослых лиц замещались липидными и фиброзными бляшками [96, 98]. По данным Bhagwat и Robinson [72], в ПП-участках аорты атеросклеротические поражения обнаруживаются уже у детей и подростков, тогда как в РП-участках аорты интима может сохраняться без особых изменений до 40-летнего возраста.

По мнению ряда исследователей [72, 96–98], путем сравнения ПП- и РП-участков у лиц различного возраста можно выявить особенности строения и клеточного состава интимы сосуда в начальных и более продвинутых стадиях развития атеросклероза. Перспектива такого исследования особенно важна в связи с отсутствием данных об особенностях клеточного состава интимы в участках раннего атеросклеротического поражения артерий человека.

В последние годы становится все более и более популярно рассматривать развитие атеросклероза с позиций иммунного воспаления [32, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 43–45, 47, 48, 52, 53]. Аутоиммунный механизм атеросклероза изначально разрабатывался в 70-х годах прошлого столетия под руководством академика А.Н. Климова с соавторами [22, 26–30]. К настоящему времени достигнут явный прогресс в понимании механизмов вовлечения и активации иммунных клеток при атеросклерозе. В частности, стало понятным, что стенка сосуда находится под иммунным надзором, как и другие ткани [36]. Были идентифицированы атеросклероз-ассоциированные аутоантигены, включая окисленные ЛНП и белки теплового шока [124, 127, 145].

Помимо аутоантигенов, в атерогенез вовлечены различные семейства молекул воспаления, включая цитокины, интегрины, селектины, клеточные рецепторы, белки острой фазы воспаления [33]. Сложность иммунного ответа при атеросклерозе состоит в том, что цитокины, секретируемые при атеросклерозе, могут оказывать прямо противоположные эффекты — либо проатерогенный, либо атеропротекторный [33, 124, 127, 147]. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами является решающим для прогрессирования атеросклероза [33]. Провоспалительными и, следовательно, проатерогенными, являются С-реактивный белок, Е-селектин, эндотоксин, фактор некроза опухоли, интерлейкины (IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-18), макрофагальный хемоаттрактантный протеин, лейкотриены, продукты деградации липоксигеназы и другие. Противовоспалительными и, соответственно, атеропротекторными являются, в частности, IL-4, IL-10, TGF β (transforming growth factor) и PDGF (platelet-derived growth factor) [124, 127, 145].

Наиболее выраженными атерогенными свойствами обладают модифицированные липопротеиды, в частности, окисленные. Окисленные ЛНП являются аутоантигенами, индуцирующими локальный иммунный ответ в бляшке. Многие Т-клетки, инфильтрирующие бляшку, являются специфически активированными против окисленных ЛНП [123, 127, 128]. Кроме того, окисленные ЛНП могут стимулировать клеточную смерть по типу апоптоза [93, 135, 142, 170], что играет важную роль в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки [135, 142]. Хотя в организме существуют механизмы элиминации окисленных ЛНП посредством их связывания со сквенджер-рецепторами, или посредством связывания их антителами, эти защитные механизмы оказываются нарушенными при атеросклерозе [112, 113, 174].

Помимо окисленных ЛНП, другими важными молекулами в атерогенезе являются белки теплового шока (HSP или шапероны) [33, 73, 204]. Шапероны являются цитопротекторами, определяя правильную конформационную укладку нативных или денатурированных белков. Шапероны синтезируются в повышенных количествах в ответ на клеточный стресс любой этиологии. Показано, что из шаперонов наиболее значимым в патогенезе атеросклероза является HSP60 [33, 204]. HSP60 обнаруживается непосредственно в атеросклеротической бляшке, индуцируя локальную иммуно-воспалительную реакцию [33, 204]. Клетки атеросклеротической бляшки являются мишенями для циркулирующих HSP60-специфичных Т-клеток или антител. Выявление в атеросклеротических поражениях *Chlamydia pneumoniae* [87, 143, 151, 200], содержащих HSP60, определило появление «гипотезы антигенной мимикрии», которая постулирует, что в результате появления специфических антител к хламидийным HSP происходит перекрестное реагирование с собственными гомологичными HSP [87].

Иммунное воспаление при атеросклерозе

О роли иммунитета в развитии атеросклероза упоминают различные авторы [70]. Современная оценка атерогенеза с позиций иммунного воспаления, как отметили А.Н. Восканьянц и В.А. Нагорнев, позволила рассматривать кинетику клеток стенки артерий с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг — Т-лимфоцит — гладкомышечная клетка [145]. Активированные лейкоциты и моноциты участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [113, 145].

Признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе выявляются на начальных стадиях развития артериальной патологии, а также в фазе дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [130, 133, 139, 207]. Так, А.Н. Восканьянц и В.А. Нагорнев, используя современные иммуноцитохимические методы, обнаружили, что уже на самых ранних стадиях атерогенеза в стенке артерии происходит формирование очагов иммунного воспаления [145]. В большей степени изучена роль воспаления в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки [122, 130, 150]. Именно нелипидный механизм способствует разрушению атеросклеротических бляшек [127].

Процесс воспаления имеет многофакторную природу и представляет собой сложную систему взаимодействия клеток воспаления, продуцируемых ими цитокинов и факторов роста, а также активации рецепторного ответа каждой группы клеток, вовлеченных в воспалительный процесс. Воспалительная реакция связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаге воспаления при повышенной активности интерлейкинов-6 и -8 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [125, 126, 145]. Персистенцию воспаления способствует привлечение к месту первичного повреждения фагоцитарноактивных клеток — нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками медиаторов воспаления [190].

При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего моноциты, Т- и В-лимфоциты и, возможно, тучные клетки. В процессе атеросклеротического воспаления ключевая роль принадлежит клеткам крови — моноцитам/макрофагам.

Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна — они обеспечивают фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-клеткам, секретируют лизоцим, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, аргиназу, многие компоненты комплемента, ингибиторы ферментов (антиактиватор плазминогена, α 2-макроглобулин), транспортные белки (трансферрин, фибронектин, трансбаламин II), нуклеозиды и цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12). ИЛ-1 выполняет много важных функций: воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку; стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга; активирует лимфоциты и нейтрофилы. Макрофаги являются одним из орудий врожденного иммунитета. Кроме того, макрофаги наряду с В- и Т-лимфоцитами участвуют и в приобретенном иммунном ответе, являясь «дополнительным» типом клеток иммунного ответа: макрофаги являются фагоцитирующими клетками, чья функция — «проглатывание» иммуногенов и процессирование их для представления Т-лимфоцитами в форме, пригодной для иммунного ответа [174].

Т-лимфоциты распознают инфицированный макрофаг по экспонированию на его поверхности микробного антигена, находящегося в комплексе с гликопротеином МНС класса II, который в данном случае служит сигналом макрофага. В результате распознавания Т-клетки выделяют лимфокины, стимулирующие внутриклеточное уничтожение возбудителя макрофагом.

Таким образом, терапия, направленная на коррекцию моноцитарно-макрофагальной системы, является приоритетной у больных, имеющих воспалительную природу заболевания, на всех этапах воспалительного процесса и независимо от его локализации. Для оценки возможности влияния медикаментозной терапии на замедление прогрессирования заболевания важно изучить динамику уровня провоспалительных цитокинов [145, 188].

Следует иметь в виду, что атерогенные классы липопротеинов являются потенциально провоспалительными факторами. Это относится к липопротеинам, богатым триглицеридами — хиломикронам, липопротеинам очень низкой плотности (ЛОНП) и особенно к липопротеинам низкой плотности. Напротив, липопротеины высокой плотности (ЛВП) являются противовоспалительными факторами [176].

ЛНП легко проникают в стенку артерии через эндотелиальную мембрану и там подвергаются различной степени модификации, которая включает оксидацию липидов и апопротеина-В, агрегацию частиц, гидролиз фосфолипидов и некоторые другие химические изменения. Доказано, что только модифицированные частицы липопротеинов имеют провоспалительное действие. Модифицированные ЛНП вовлечены во многие этапы процесса воспаления, они активируют эндотелиальные клетки, продуцирующие МСР-1, который привлекает моноциты из просвета сосуда в субэндотелиальное пространство, способствуют ускорению дифференциации моноцитов в макрофаги, вызывают выделение макрофагами цитокинов

(ИЛ-1, ФНО- α), делающих возможным проникновение моноцитов в субэндотелиальное пространство под влиянием МСР-1. На активированных макрофагах экспрессируются различные скевенджер-рецепторы, некоторые из них могут распознавать различные формы модифицированных ЛНП. Макрофаги, захватывая модифицированные ЛНП посредством скевенджер-рецепторов, накапливают в своей цитоплазме липиды и превращаются в богатые липидами пенистые клетки, которые являются характерным и отличительным признаком атеросклеротического процесса [114].

По-видимому, воспаление и является той неспецифической, но единственной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение, вызываемое столь разнообразными повреждающими воздействиями — факторами риска. Такой взгляд на патогенез атеросклероза объединяет популярные гипотезы — «Ответ на повреждение» и воспалительную теорию атерогенеза.

Гуморальные межклеточные взаимодействия в иммунной системе осуществляются факторами, которые выделяются в кровь активированными клетками, являются медиаторами межклеточного взаимодействия и называются цитокинами.

Однако существуют и принципиальные отличия синдромов атеросклероза и воспаления. Прежде всего, это свойственные атеросклерозу специфические нарушения липидного обмена: блокада рецепторного поглощения клетками модифицированных ЛНП и, как следствие, увеличение поглощения этих атерогенных частиц фагоцитами (скевенджер-захват). Блокирование рецепторного поглощения ЛНП может быть связано с гиперхолестеринемией, дислипидемией или недостаточным количеством специфических рецепторов, как это наблюдается при наследственных дефектах апоВ-100-рецепторного взаимодействия, встречающихся при семейных гиперхолестеринемиях. Как следствие блокады рецепторного поглощения клетками атерогенных липопротеинов, увеличивается продолжительность их циркуляции в сосудистом русле, а, следовательно, модификация частиц и активный нерепрецепторный захват их функциональными фагоцитами (скевенджер-захват). При воспалении также может наблюдаться отложение липидов в стенке артерии, преимущественно в виде моноенового эфира холестерина (ХС), который является депонированной формой ХС и при стихании острой фазы воспаления может полностью рассасываться. Таким образом, при воспалении липидные нарушения в стенке артерии имеют обратимый характер и являются обычными нарушениями метаболизма [191].

Моноциты-макрофаги и их роль в атеросклерозе

В последние десятилетия все большее и большее значение придается роли моноцитов-макрофагов в развитии атеросклеротических поражений [114, 115, 163, 164, 184, 185]. Этим клеткам посвящен ряд обзоров, в которых детально рассматриваются проблемы синтеза макрофагами различных факторов, особенности их рецепторного аппарата, механизмы и особенности взаимодействия их с липопротеидами [163, 164, 184, 185, 206].

Инфильтрацию артерий моноцитами-макрофагами отмечали при экспериментальном моделировании атеросклероза у кроликов, свиней, крыс и обезьян [33, 109, 130, 174]. Выявленная адгезия моноцитов на луминаль-

ной поверхности артерий, наличие их большого числа непосредственно под эндотелием, а более зрелых макрофагов в глубине интимы свидетельствует в пользу поступления этих клеток из крови. Локальная инфильтрация в участках формирующихся атеросклеротических поражений зачастую сочетается с накоплением Т-лимфоцитов, что указывает на воспалительный характер процесса [33, 109, 130, 174].

По-видимому, самым ранним этапом воспаления, характерного для атеросклероза, следует считать прилипание моноцитов к активированным эндотелиальным клеткам вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности клеточных молекул адгезии (VCAM). Эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов (MCP-1, FНО- α) в субэндотелиальное пространство сосудов. В инициации процесса атеросклероза большое значение принадлежит взаимодействию молекул CD-40 с их лигандом на тромбоцитах, что приводит к воспалительному активированию эндотелиальных клеток и через увеличение экспрессии тканевого фактора усиливает коагулирующую способность крови. Как известно, молекула CD-40 экспрессируется не только на В-лимфоцитах, но и на клетках эндотелия, макрофагах, а ее лиганд CD-154 — на активированных Т-клетках, тучных клетках и базофилах. Взаимодействие CD-40 с лигандом может также вызвать продукцию тканевого фактора в человеческих моноцитах/макрофагах, тучных клетках [33].

Следующий этап — дифференциация моноцитов в макрофаги. Часть проникших в интиму моноцитов под влиянием моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего (GM-CSF) и других факторов, секретируемых эндотелиальными клетками, подвергаются дифференциации и пролиферации, экспрессируют сквенджер-рецепторы, превращаясь в макрофаги.

При участии M-CSF происходит появление фенотипа макрофагов, не трансформирующихся в пенные клетки и в дальнейшем секретирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин — ИЛ-1 β , FНО- α). Секретируемые ими хемоаттрактанты, например остеооптин, митогены, тромбоцитарный фактор роста, активируют ГМК, вызывая их миграцию из меди и в интиму сосуда.

Остальные макрофаги, захватывая избыток модифицированных липопротеидов, превращаются в пенные клетки. Макрофаги и тучные клетки секретируют фактор роста, который вызывает пролиферацию ГМК и регулирует продукцию внеклеточного матрикса, а также металлопротеиназ, вызывающих деградацию последнего. Таким образом, макрофаги и тучные клетки регулируют рост атеросклеротической бляшки и вносят свой вклад в ее дестабилизацию с дальнейшим тромбообразованием [206].

С использованием планиметрического метода была наглядно показана возрастная динамика поражения атеросклерозом различных участков аорты человека [174]. Преимущественную локализацию атеросклероза в определенных участках сосуда исследователи объясняют повреждающим действием гемодинамических факторов [100, 101, 111, 163, 184, под воздействием которых эндотелиальные клетки синтезируют макрофагальный хеморе-

активный фактор, что ведет к накоплению в интиме моноцитов-макрофагов с последующим развитием атеросклероза [174, 193, 206]. Инфильтрация моноцитов-макрофагов в интиму артерий играет важную роль в запуске и развитии атеросклероза [114, 164, 206]. Обычно при обсуждении роли макрофагов в патогенезе атеросклероза, исследователи акцентируют внимание на их активном поглощении липидов с последующей трансформацией в пенные клетки. Этому способствуют известные свойства макрофагов, такие, как фагоцитоз, наличие «сквенджер»-рецепторов, как и данные, указывающие на макрофагальную природу пенных клеток стенки артерий [174, 184, 185, 206].

К настоящему моменту известен большой набор активных веществ, секретируемых макрофагами, большая часть из которых непосредственно участвует в патогенезе многих заболеваний, в том числе и атеросклероза, включая ранние этапы его развития [100, 101, 111, 163, 184]. Следует отметить, что биоактивные вещества синтезируются не в каждой клетке и не постоянно, продукция их определяется фенотипом моноцитов-макрофагов [101, 111, 163, 155]. Ряд исследователей установил, что макрофаги различных источников и даже той же ткани значительно варьируют по способности к экспрессии антигенных детерминант поверхности [72, 113, 206]. Более того, клетки свежeweделенной популяции моноцитов крови и моноцитов-макрофагов из атеросклеротической бляшки артерий человека также варьируют по функциональным способностям [114, 164, 206]. Аналогичным образом можно объяснить и полиморфизм ультраструктуры моноцитов-макрофагов в интиме аорты человека. Полиморфизм структуры этих клеток, несомненно, отражает вариативность фенотипа моноцитов-макрофагов, что свидетельствует о возможной функциональной специализации клеток и, следовательно, о различном вкладе в патогенез атеросклероза. Предполагается, что моноциты-макрофаги поглощают и катаболизируют белки, а затем экспрессируют на своей поверхности их короткие пептидные фрагменты, которые при участии белков активации, осуществляющих рецепторное связывание, передаются Т-лимфоцитам [100, 101, 111, 163, 184].

Лимфоциты в атерогенезе

Наблюдения Hansson и соавторов [125, 126, 190, 191], продемонстрировавшие, что атеросклеротические поражения артерий содержат CD3+ клетки, положило начало исследованию роли Т-лимфоцитов в атеросклерозе. С тех пор накопился громадный объем информации, показывающий, что Т-лимфоциты являются ключевыми иммунорегуляторными клетками, вовлеченными в атеросклероз. Показано присутствие в атеросклеротических поражениях также В-лимфоцитов и плазматических клеток [127, 128].

Адаптивный ответ при атеросклерозе представлен клеточным и гуморальным звеньями ответа [127, 128]. Клеточный иммунитет при атерогенезе вовлекает Т-хелперы-лимфоциты (CD4+), а также цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), в то время как гуморальный ответ осуществляется В-клетками, продуцирующими иммуноглобулины [92, 106, 127]. Баланс между клеточным и гуморальным ответами регулируется CD4+-Т-лимфоцитами [103, 116, 117, 127]. Популяции этих клеток могут продуцировать практически весь спектр цитокинов, однако эффективного

ответа — клеточного или гуморального — можно достичь лишь при активации определенных популяций этих клеток — высокополяризованных подтипов Т-лимфоцитов — Th1- и Th2-клеток. CD4+ лимфоциты подразделяются на несколько субпопуляций, включая Th1 и Th2. Термины «Th1-цитокины» и «Th2-цитокины» отражают происхождение цитокинов, секретируемых этими двумя популяциями Т-хелперов [127, 152, 156, 158]. Иногда цитокины, продуцируемые соответствующими Th-подтипами клеток, называют цитокинами 1-го и 2-го типа. К цитокинам 1-го типа (или Th1-цитокинам) относятся интерлейкины IL-2, IL-12, IL-18, интерферон- γ (IFN- γ), ФНО- α , к цитокинам 2-го типа (Th2-цитокинам) — интерлейкины IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [69, 103, 116, 117, 128].

Известно, что Th1 клетки усиливают клеточный тип иммунного ответа за счет наработки IL-2, IFN- γ , в то время как Th2 клетки опосредуют развитие гуморального иммунного ответа посредством синтеза и секреции IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 [127, 152, 156, 158]. Предполагается, что помимо Th1 и Th2 лимфоцитов, в атеросклеротических поражениях артерий присутствуют Th0-клетки, продуцирующих цитокины, характерные как для Th1, так и для Th2 лимфоцитов. В атеросклероз вовлечены особые субпопуляции CD4+Т-клеток, включая Т-хелперы 3 (Th3), Т-регуляторные лимфоциты, CD4+CD25- и CD4+CD25+Т-клетки [127, 152, 156, 158]. Выявлено, что одни субпопуляции супрессорных Т-клеток ингибируют появление аутореактивных Т-клеточных клонов [149, 162, 180], другие же субпопуляции CD4+Т-клеток могут уменьшать количество ранее активированных аутореактивных Т-лимфоцитов [103, 127, 179]. Свою функцию супрессорные Т-клетки выполняют различными способами, либо оказывая паракринное регуляторное воздействие: путем выделения цитокинов; блокируя презентацию антигена, осуществляемую антиген-представляющими клетками; разрушая аутореактивные Т-клетки, так как Т-клеточные рецепторы (TCR) регуляторных клеток распознают доминирующие идиопептиды TCR аутореактивных лимфоцитов, что провоцирует цитотоксичность в отношении аутореактивных клонов клеток [116, 127, 203, 205]. Нарушение функций супрессорных Т-лимфоцитов может запускать продукцию аутоантител, а также активацию аутореактивных клонов клеток, что приводит в некоторых случаях к развитию клинической картины аутоиммунного заболевания [127, 203, 205].

Из всех субпопуляций регуляторных клеток наиболее хорошо изучены CD4+CD25+Т-клетки [153, 156, 161, 205]. Эти Т-клетки способны уничтожению опухолевых клеток, клеток трансплантата и регулируют аутоиммунные реакции. CD4+CD25+ — субпопуляция Т-клеток, выделенных из тимуса, которая присутствует в организме человека уже к моменту рождения и составляет до 5% лимфоцитов мозгового вещества тимуса, около 5% от Т-клеток периферической крови и 10% от общего количества CD4+Т-клеток [92, 153]. Регуляторная функция аутоиммунитета со стороны этих клеток проявляется уже в раннем возрасте. Гетерогенность TCR CD4+CD25+ лимфоцитов различна, как и репертуар общей Т-клеточной субпопуляции [116, 137, 179]. CD4+CD25+Т-клетки подвергаются клональной экспансии под влиянием антигенной стимуляции *in vivo*, в то же время сохраняя свои супрессорные качества [116, 127, 137, 179].

Другие маркеры, находящиеся на поверхности CD4+CD25+Т-лимфоцитов, включают glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor (GITR), CTLA-4 (CD152), galectin-1, CD38, CD62L, OX-40L, CD103, TNF-R2, TGF- β R1, CD5, I-selectin, CD45RO, CD45RC [92, 149, 179, 205]. Выявлены новые маркеры данной субпопуляции: forkhead transcription factor (FoxP3) и lymphocyte activation gene 3 (LAG-3). Показано, что для созревания лимфоцитов необходима высокоаффинная связь между TCR и экспрессируемым HLA-II в комплексе с собственными пептидами [20, 66, 92, 149, 179]. Исследования на knockout мышах показали, что для развития и выживания CD4+CD25+Т-клеток необходимы контакт через TCR со своим специфичным антигеном [92, 149, 179], связывание CD28, CD40 и присутствие в микроокружении IL-2. Мишенями для супрессорной активности CD4+CD25+ могут быть и клетки антигенной презентации. Регуляторная функция CD4+CD25+Т-клеток осуществляется посредством оказания цитотоксического эффекта на клетку-мишень при помощи перфорина и CD18 без участия Fas. Мишенями цитотоксичности могут быть рядом расположенные CD4+Т-, CD8+Т-клетки, моноциты и В-клетки [92, 149, 179].

CD4+Т-лимфоциты, продуцирующие TGF- β , — уникальная субпопуляция Т-клеток — Th3 [103, 127, 158, 161]. Созревание Th3 происходит в присутствии TGF- β , IL-4, IL-10. Необходимым фактором является экспрессия на поверхности клетки CD86 и CTLA-4, а также угнетение активности IL-12. На развитие данной субпопуляции влияет цитокиновое микроокружение, а именно высокие уровни TGF- β и присутствие антиген-представляющих клеток в состоянии активации, которое отличается от активации, необходимой для дифференцировки Th1 или Th2. Th3 быстрее, чем эффекторные Т-клетки, взаимодействуют с антиген-презентирующими клетками, с которыми должны вступить в контакт эффекторные лимфоциты, и оказывают на них супрессорное влияние паракринно, выделяя TGF- β [103, 127, 158, 161]. Th3 экспрессируют на своей поверхности CTLA-4.

Другая субпопуляция, участвующая в атеросклерозе, Т-регуляторные лимфоциты, продуцирующие IL-10 [127, 128, 161, 203, 205]. Эти клетки, специфичные к различным антигенам, в том числе к аутоантигенам, были обнаружены в артериях при атеросклерозе. Развитие Т-регуляторных лимфоцитов определяется активацией лимфоцита через TCR и присутствием в микроокружении значительных концентраций TGF- β и IL-10. Кроме того, необходимыми условиями являются наличие небольших доз антигена и повторный контакт между антиген-презентирующей клеткой и CD4+Т-клеткой. Продуцирующие IL-10 Т-регуляторные лимфоциты могут быть индуцированы *in vitro* при дифференцировке наивных CD4+ клеток в присутствии IL-10 (при взаимодействии с TNF- α) или анти-CD46-антителами, но наиболее часто CD4+CD25+Т-лимфоцитами, экспрессирующими α 4 β 7-интегрин. Цитокиновый профиль Т-регуляторных лимфоцитов при атеросклерозе включает продукцию IL-10, в меньшей степени TGF- β и IFN- γ . IL-10 и, вероятно, TGF- β являются основными факторами реализации супрессорного влияния на пролиферацию и цитокиновую продукцию Th1, Th2, CD4+CD25+Т-клеток. Исследователи показали способность Т-регуляторные лимфоциты

угнетать продукцию иммуноглобулинов В-клетками и модулировать антиген-презентирующую активность [127, 128, 161, 203, 205].

Таким образом, сведения о функциональной гетерогенности субпопуляций Т-лимфоцитов, вовлеченных в атеросклероз, наглядно демонстрируют, что иммунные процессы при атеросклерозе крайне сложны. В настоящее время известно, что для активации Т-лимфоцитов необходим контакт с антиген-представляющей клеткой [127, 128], но механизмы этого процесса при атеросклерозе исследованы недостаточно полно.

Гладкомышечные клетки и их вовлеченность в атеросклероз

Со времени установления гладкомышечной природы подавляющей части клеток сосудистой стенки, в том числе и пораженной атеросклерозом, постоянно велись и активно ведутся поиски структурно-функциональных особенностей ГМК атеросклеротических поражений и их отличий от клеток нормальной интимы сосуда. Уже в ранних исследованиях было установлено, что в атеросклеротических бляшках аорты человека и экспериментальных животных, наряду с типичными ГМК, цитоплазма которой заполнена миофиламентами, а слабо развитый эндоплазматический ретикулум локализован в перинуклеарном пространстве, также встречаются клетки, содержащие хорошо развитый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи при небольшом числе или полном отсутствии микрофиламентов [160, 175—178]. Такие клетки обозначали как «модифицированные», «секреторные» или «активированные» ГМК, а также «фибробласты», и «фибробластоподобные клетки» [176—181]. Значимость выявленных ультраструктурных особенностей этих клеток стала понятнее лишь после целого ряда исследований, выполненных на культуре ГМК сосудов экспериментальных животных. В серии работ [85, 86, 89] было показано, что ГМК сосудов в условиях первичной культуры спонтанно меняют свой фенотип с «сократительного» на «синтетический». Этот процесс, обозначаемый термином «фенотипическая модуляция», сопровождался перестройкой ультраструктуры клеток. В частности, миофиламенты замещались хорошо развитым эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи. Кроме того, в клетках менялась экспрессия целого ряда белков цитоскелета и сократительного аппарата [85, 86, 89].

Исследователи предположили, что сходные изменения фенотипа ГМК имеют место и в стенке сосуда человека атеросклерозе. Именно изменениями фенотипа ГМК, переходом их в «секреторное» состояние с последующей пролиферацией клеток и гиперпродукцией соединительнотканых волокон исследователи объясняют феномен утолщения интимы и формирования фиброзной бляшки. Однако до настоящего времени данная гипотеза не имеет окончательного доказательства, а существующие изыскания, свидетельствующие об изменении фенотипа ГМК в артериях человека, носят крайне фрагментарный характер и касаются лишь отдельных сторон этого процесса, чаще всего экспрессии одного из маркерных белков. Белки, экспрессия которых меняется при смене фенотипа ГМК, обозначают маркерами модуляции, включающими миозин, актин, десмин и виментин [16, 17, 102, 138, 185, 191].

Посредством стереометрического анализа ультраструктурных компонентов ГМК пораженной атеросклерозом сонной артерии человека было показано, что относительный объем миофиламентов ГМК в утолщенной интиме, прилежащей к фиброзной бляшке, составляет 52%, а подлежащей меди — 77%. При этом в пораженной части артерий ГМК интимы и меди составляли соответственно 75% и 79%, т.е. почти не различались по объему [86]. Таким образом, ультраструктура «усредненной» ГМК пораженного участка сосуда человека приближается к синтетическому фенотипу. Анализ маркеров модуляции ГМК свидетельствует, что как в небольших формирующихся, так и в осложненных фиброзных бляшках аорты человека появляются ГМК, содержащие десмин [130]. Ультраструктура этих клеток до сих пор не изучена, а их функция в патологическом процессе не ясна. Исследователи полагают, что появление таких клеток связано с активацией пролиферации ГМК или с их миграцией из меди в интиму сосуда [182, 183, 187].

В бляшках сосуда человека выявлены также ГМК, активно экспрессирующие антигены главного комплекса гистосовместимости класса II [121, 128, 166, 178, 187]. Эти белки активации свойственны Т-лимфоцитам и макрофагам и участвуют в рецепторной передаче иммунной информации [127]. Идентификация экспрессии молекул гистосовместимости класса II позволяет предполагать, что ГМК, подобно Т-лимфоцитам и макрофагам, оказываются вовлеченными в иммунные реакции при атеросклерозе. Однако, структурные характеристики ГМК, участвующих в иммунных реакциях при атеросклерозе, до сих пор недостаточно полно изучены.

Цитокины и атерогенез

Цитокины — это гормоноподобные белки, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, мастоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами, и др. клетками), обладающие широким спектром биологической активности, осуществляющие межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, иммунном и воспалительном ответах, межсистемных взаимодействиях [74, 110, 140, 157].

Цитокины подразделяются на следующие группы: интерлейкины (факторы взаимодействия между лейкоцитами), интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), факторы некроза опухолей (цитокины с цитотоксической активностью), колониестимулирующие факторы, гемопоэтические цитокины. Различия между группами достаточно условны.

В процесс иммунного воспаления при атеросклерозе вовлекаются все перечисленные группы цитокинов. Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия (интерлейкинов) наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6. Основными продуцентами ИЛ-1 являются моноциты и макрофаги, ИЛ-1 образуются также b-лимфоцитами. Условием выработки ИЛ-1 моноцитами и макрофагами является их активация бактериальными и иными продуктами (липополисахаридами, некоторые экзотоксины, митогены), а также адгезия и фагоцитоз. ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе.

Баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции внутренней стенки сосудов в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть атеросклероза [125, 139].

Основная часть провоспалительных цитокинов продуцируется нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными клетками и ГМК. В норме провоспалительные цитокины не должны находиться в циркуляции, однако в ряде случаев они могут появляться, отражая вялотекущие скрытые воспалительные процессы, а также иммунопатологические состояния.

ФНО- α обладает широким спектром эффектов. Благодаря ФНО-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов, он вовлечен в индукцию кахексии. Повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку цитокинов, обладающих провоспалительным действием, что определяет развитие патологических изменений. В развитии и функционировании нейтрофилов можно выделить три стадии, когда наблюдаются наиболее существенные различия по готовности клеток к реализации процесса апоптоза:

- 1) созревание в костном мозге;
- 2) пребывание в циркуляции;
- 3) нахождение в тканях, в том числе сюда необходимо отнести и экссудативные нейтрофилы (саливарные, перитонеальные, раневые, интраназальные, вагинальные, бронхоальвеолярные) [130, 133].

Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов для клеток крови, увеличение прокоагулянтной активности крови. ИЛ-1 повышает подвижность нейтрофилов, для ряда клеток является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулирует фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции [74].

С точки зрения атеросклеротического процесса ИЛ-6 интересен как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Биологические эффекты ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1 и ФНО- α . Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. ИЛ-6 существенно влияет на синтез белков острой фазы воспаления гепатоцитами. Его действие на местные проявления воспаления аналогично действию ИЛ-1. Известно, что ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и хронизации острых воспалительных процессов. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ-1 и ФНО- α , ИЛ-6 подавляет их образование (они же, наоборот, стимулируют его выделение) и поэтому относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции.

ФНО- α преимущественно продуцируется моноцитами/макрофагами, эндотелиальными и тучными клетками. По спектру клеток-мишеней и биологических эффектов

ФНО- α напоминает ИЛ-1 и ИЛ-6. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО- α вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. ФНО- α усиливает экспрессию на эндотелии молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, увеличивает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления. Было показано, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [71, 76, 157].

Таким образом, активация системы цитокинов у больных атеросклерозом является маркером прогрессирующего заболевания с вовлечением в патогенез все новых и новых составляющих.

Уточнение взаимосвязи атеросклероза и воспаления

Воспаление является филогенетически старейшим типом защитной реакции организма на различные повреждения и внедрение чужеродных агентов. Гипотеза об участии воспалительного процесса в патогенезе атеросклероза была высказана в 1825 г. Rayet, а позже и Р. Вирховым [97]. Джон Хантер писал, что именно воспалительный процесс ограничивает тканевые повреждения, включает механизмы репарации [113]. R. Ross подчеркивает значительное сходство воспаления и атеросклероза [178]. Р. Тап трактует атеросклероз как прогрессирующий воспалительно-пролиферативный ответ на хроническое повреждение артериального русла [113]. Возможно, воспаление является неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение при воздействии различных факторов риска [133]. В.И. Мазуров с соавторами и В.С. Моисеев с соавторами указывают на воспалительный характер поражения сосудов при атеросклерозе, свидетельством которого является обнаружение в периферической крови маркеров воспаления, а также результаты морфологических исследований [108, 174].

Процесс атерогенеза достаточно схож с обычным воспалением, оба процесса состоят из одних и тех же функциональных реакций [97], где главными действующими элементами являются клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные, гладкомышечные, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты [98].

Тем не менее, к отождествлению воспаления и атеросклероза нужно относиться весьма осторожно. С клинической точки зрения атеросклероз нельзя рассматривать как воспаление.

Представление об атеросклерозе как о хроническом воспалении возникло на основании данных о наличии в атеросклеротическом поражении клеток и молекул, которые обычно сопровождают воспаление [144, 146–148].

В табл. 1 приведены основные клинические симптомы воспаления в сопоставлении с проявлениями атеросклероза.

Такой клиническим симптом, как отек, по-видимому, может локально проявляться в сосудистой стенке, о чем свидетельствует инфильтрация интимы различными элементами крови, однако наличие отека в интима требует документального подтверждения. Покраснение в очаге воспаления не может быть проявлением атеросклероза, поскольку интимы, где развивается атеросклеротическое

Таблица 1

Симптомы воспаления и атеросклероз

	Воспаление	Атеросклероз
Отек	+	-/+
Покраснение	+	-
Температура	+	?
Боль	+	-
Дисфункция	+	-/+

Таблица 2

Гистологические фазы воспаления и атеросклероз

Фаза	Воспаление	Атеросклероз
Инфильтрация	+	+
Репарация	+	+
Рубец	+	+

поражение, не имеет капилляров, следовательно, покраснения в зоне поражения быть не может. Повышение температуры — характерный симптом для очага воспаления, однако в случае сосудистой стенки нет данных о локальном повышении температуры. Боль как симптом воспаления не может иметь отношения к атеросклерозу, поскольку в интима нет нервных окончаний и, следовательно, не может возникнуть боль. Такой симптом воспаления, как дисфункция органа, может иметь место в случае атеросклероза, если рассматривать проходимость крови через артерии как одну из важнейших функций сосуда. Однако дисфункция артерии как следствие атеросклеротического поражения может проявиться лишь на довольно поздних этапах развития поражения. Таким образом, и этот симптом не может иметь отношения к рассмотрению атеросклероза как хронического воспаления, поскольку признаки воспаления появляются в сосудистой стенке еще до возникновения выраженных атеросклеротических поражений, которые могут привести к дисфункции органа.

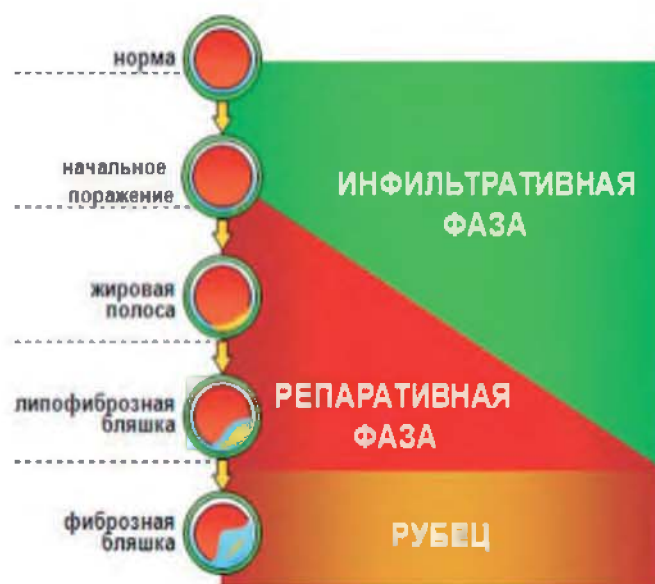
С гистологической точки зрения фазы воспаления вполне соответствуют проявлениям атеросклероза. В табл. 2 приведено сопоставление фаз воспаления и проявления атеросклероза. Инфильтративная фаза воспаления, безусловно, имеет место в интима и заключается в инсудации компонентами крови, включая липопротеиды. Репаративной фазе воспаления соответствует активность интимальных клеток, связанная с пролиферацией и интенсивным синтезом компонентов внеклеточного матрикса. Наконец, терминальной фазе воспаления — формированию рубца соответствует в артериальной стенке формирование фиброзной бляшки, которая гистологически ничем от рубца не отличается.

На рисунке приведена схема, сопоставляющая гистологические фазы воспаления и различные стадии атерогенеза. Как видно из рисунка, инфильтративная фаза воспаления начинается еще до появления начальных поражений и продолжается с уменьшением интенсивности вплоть до образования фиброзной бляшки (рубца). Одновременно с инсудацией начинается репаративная фаза воспаления, которая набирает силу по мере того, как атеросклеротическое поражение становится все более выраженным (жировая полоса, бляшка). При переходе к фиб-

розной бляшке активная фаза воспаления в артериальной стенке заканчивается и формируется рубец.

Таким образом, в отличие от клинических представлений об атеросклерозе как о хроническом воспалении гистологические представления о воспалении вполне соответствуют процессу атерогенеза. Следовательно, о воспалении в сосудистой стенке как о процессе, сопровождающем атерогенез, можно говорить только в гистологическом, но не в клиническом смысле.

Вопрос о клинических и гистологических представлениях о роли воспаления в атерогенезе имеет вовсе не терминологическое значение. Ошибочное представление о том, что атеросклероз является хроническим воспалением, подтолкнуло клиницистов к использованию обычной противовоспалительной терапии в качестве антиатеросклеротического воздействия. При этом были выбраны такие формы терапии, как длительные курсы антибиотиков [88, 99, 104, 120, 134, 165, 173] и нестероидные противовоспалительные средства [67, 91, 169, 170, 194, 195].



Гистологические фазы воспаления и стадии атеросклероза

Такое лечение не вызывало благоприятных изменений. И это неудивительно, поскольку мишени для подобной терапии не имеют ничего общего с атеросклерозом. Выбор адекватных мишеней является необходимым условием для разработки эффективной антиатеросклеротической терапии. В частности, в клиническом исследовании CANTOS [147, 148] оценивается антиатеросклеротическая эффективность подавления провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β с помощью моноклональных антител. Такой подход имеет серьезное теоретическое обоснование, если рассматривать его как антиатеросклеротическую терапию, направленную на подавление воспаления. В то же время появляются работы, свидетельствующие о новых, достаточно неожиданных аспектах взаимоотношения «воспаление—атеросклероз» [192]. Так, в указанной статье продемонстрировано, что доминирующим влиянием дендритных клеток при атеросклерозе является содействие образованию защитных (т.е. антиатеросклеротических регуляторных Т-клеток. Регуляторные Т-клетки секретируют трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). Это цитокин, подавляющий синтез другого белка (моноцитарного хемотаксического протеина-1), активирующего и привлекающего в зону воспаления моноциты, трансформирующиеся в тканях в агрессивные макрофаги.

Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что воспаление является одним из ведущих компонентов патогенеза атеросклероза и влияет на скорость его прогрессирования, характер нарушений обмена липидов и выраженность клинических проявлений. Воспаление может иметь первичный системный характер, а может, что более вероятно, развиваться вторично как ответ на нарушенный метаболизм липидов и липопротеидов. В этом случае воспаление проявляется в большей степени локально и определяет, главным образом, динамику процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке, прежде всего ее стабильность. Клеточные и гуморальные иммунные реакции, возникающие в ответ на атерогенную модификацию ЛНП, на определенном этапе имеют защитный характер и способствуют удалению из крови модифицированных ЛНП. Однако при резком возрастании их содержания в крови иммунное воспаление теряет защитный характер и приводит к усиленному повреждению и ремоделированию стенки сосуда в результате нарушения ее клеточных элементов Т-цитотоксическими клетками, лейкоцитами, макрофагами, высвобождаемыми ими медиаторами и компонентами системы комплемента.

Таким образом, атерогенез тесно связан с защитной реакцией организма на воспаление, когда попытка локализации зоны воспаления приводит к чрезмерному фибропролиферативному клеточному ответу, часто с сужением просвета сосуда. Последовательность биологических событий внутри стенки сосуда, которые происходят в процессе такой защиты, включает проникновение в субэндотелиальное пространство клеток воспаления, накопление липидов, активацию и дегрануляцию тромбоцитов, миграцию и пролиферацию синтезирующих экстрацеллюлярный матрикс стромальных клеток.

Воспаление участвует во всех фазах атерогенеза, включая начальную, прогрессирующую атеросклеротическую поражения, а также тромботические осложнения в зоне атеросклеротической бляшки. Воспаление может обеспечивать связь между различными факторами риска атеросклероза и происходящими в стенке артерий патологическими процессами. При этом коррекция факторов риска может благоприятно влиять на клиническую картину атеросклеротического процесса именно через уменьшение воспаления. Тот факт, что провоспалительные цитокины участвуют в прогрессировании атеросклеротической бляшки, может помочь в использовании цитокиновой белковой сигнальной системы и продукции цитокинов клетками воспаления в качестве мишени при разработке лекарств для профилактики и лечения атеросклероза. Поэтому терапия лекарственными препаратами обеспечивать, вероятно, часть своего положительного эффекта через воздействие на воспалительный процесс в стенке сосуда.

В дальнейшем следует продолжать работу по идентификации связи между гиперхолестеринемией, иммунокомпетентными клетками и развитием атеросклеротического поражения, что должно привести к разработке новых способов контроля иммунных составляющих атерогенеза.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека. — М.: Мед., 1970.
2. Авцын А.П. Ведение в географическую патологию. — М.: Мед., 1972.
3. Анастеади В.Х., Нагорнев В.А. Морфогенез атеросклероза. — Кишинев: Штиинца, 1982.
4. Анастеади В.Х., Нагорнев В.А. Ультраструктурные основы атеросклероза артерий. — Кишинев: Штиинца, 1983.
5. Анастеади В.Х., Нагорнев В.А. О пато- и морфогенезе атеросклероза (клинико-экспериментальные аспекты) // Архив патологии. — 1984. — Т. 46, №3. — С. 10—13.
6. Аничков Н.Н. О начальных стадиях развития атеросклероза артерий // Современные проблемы кардиологии. — М.: Мед., 1960. — С. 7—18.
7. Аничков Н.Н. Основные теоретические положения к дальнейшему изучению проблемы атеросклероза // Атеросклероз. — Л.: Мед., 1965. — С. 14—21.
8. Аничков Н.Н. Сосуды // Частная патологическая анатомия. — М.: Мед., 1947. — С. 262—557.
9. Аничков Н.Н., Цинзерлинг В.Д. Современное состояние проблемы атеросклероза // Атеросклероз. — М.: Мед., 1953. — С. 7—18.
10. Бабаев В.Р., Бобрышев Ю.В., Стенина О.И., Тарарак Э.М. Фенотипические варианты гладкомышечных клеток в атероматозных бляшках человеческой аорты // Арх. патологии. — 1990. — Т. 52, №5. — С. 16—21.
11. Бабаев В.Р., Сухова Г.К., Бобрышев Ю.В., Сироткин В.Н., Тарарак Э.М. Моноцитарно-макрофагальная инфильтрация в участках ранних атеросклеротических поражений аорты человека // Арх. патологии. — 1991. — Т. 53. — С. 48—53.
12. Бобрышев Ю.В., Кузнецов А.С. Структурный анализ взаимодействия липопротеидов низкой плотности с клетками интимы артерий при атеросклерозе // Архив патологии. — 1989. — Т. 51. №9. — С. 20—26.
13. Вихерт А.М. Ритмические структуры аорты у детей и лиц молодого возраста // Архив патологии. — 1987. — №5. — С. 16—21.
14. Вихерт А.М., Жданов В.С. Атеросклероз при различных заболеваниях. — М.: Мед., 1976. — С. 208—210.
15. Вихерт А.М., Жданов В.С. Роль возрастных и приспособительных изменений сосудистой стенки в атерогенезе в свете учения академика И.В. Давыдовского об атеросклерозе // Арх. патол. — 1988. — Т. 50, №3. — С. 8—16.

16. Вихерт А.М., Розина В.Н. Морфогенез ранних долипидных стадий атеросклероза // *Арх. патол.* — 1983. — Т. 45, №6. — С. 3—12.
17. Вихерт А.М., Розина В.Н. Эндотелий артерий при атеросклерозе у человека // *Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.* — 1981. — Т. 4, №1. — С. 9—14.
18. Давыдовский И.В. Атеросклероз как проблема возраста // *Труды IV Всесоюзного съезда патологоанатомов.* — М.: Мед., 1967. — С. 10—15.
19. Денисенко А.Д., Виноградов А.Г., Нагорнев В.А. и др. Взаимодействие макрофагов с аутоиммунным комплексом липопротеид—антитело // *Иммунология.* — 1989. — №2. — С. 32—35.
20. Долгов В.В., Преображенский С.Н., Войно-Ясенецкая Т.А., Репин В.С. Динамика морфофункциональных изменений эндотелиального покрова аорты и сонной артерии при гиперхолестеринемии у кроликов // *Арх. патол.* — 1982. — Т. 44, №11. — С. 51—55.
21. Жданов В.С. Морфологические особенности развития и течения коронарного атеросклероза // *Кардиология.* — 1989. — Т. 29, №11. — С. 43—46.
22. Иоффе В.И., Зубжицкий Ю.Н., Нагорнев В.А., Климов А.Н. Иммунологическое исследование экспериментального атеросклероза // *Бюлл. exper. биол.* — 1973. — №6. — С. 72—76.
23. Климов А.В., Никуличева Н.Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. — Л.: Мед., 1984.
24. Климов А.Н. Предпосылки аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза // *Иммунореактивность и атеросклероз.* — Л.: Мед., 1986.
25. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза // *Биохимические основы патогенеза атеросклероза.* — Л., 1980. — С. 3—45.
26. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза // *Кардиология.* — 1993. — №3. — С. 5—10.
27. Климов А.Н., Нагорнев В.А., Денисенко А.Д. Изучение иммунологических механизмов развития атеросклероза и новые методы его диагностики и лечения // *Мед. академ. ж.* — 2005. — Т. 5, №2. — С. 18—32.
28. Климов А.Н., Нагорнев В.А., Денисенко А.Д., Константинов В.О. Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза и новые пути его лечения // *Вестник РАМН.* — 2003. — №12. — С. 29—34.
29. Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // *Вестн. АМН СССР.* — 1990. — №11. — С. 30—36.
30. Климов А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз. — Л.: Мед., 1986. — С. 192.
31. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб.: Питер Ком, 1999.
32. Нагорнев В.А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез // *Арх. патологии.* — 1998. — 1. — С. 39—43.
33. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. — СПб.: ЗАО «Хромис», 2006.
34. Нагорнев В.А., Анексиади В.Х., Зота Е.Г. Атерогенез. — Кишинев — СПб., 2001. — 330 с.
35. Нагорнев В.А., Бобрышев Ю.В., Ивановский Ю.В., Кузнецов А.С. Роль моноцитов в развитии атеросклеротических поражений аорты у кроликов // *Арх. патологии.* — 1983. — Т. 45, №6. — С. 19—26.
36. Нагорнев В.А., Восканьяни А.Н. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс // *Вестник РАМН.* — 2004. — №7. — С. 3—11.
37. Нагорнев В.А., Кетлинский С.А. Клеточномолекулярные механизмы становления и развития атерогенеза (СО40-СО40L-иммунорегуляторный сигнал) // *Бюлл. exper. биол.* — 1999. — №10. — С. 364—371.
38. Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Роль инфекции в развитии иммунного воспаления и патогенезе атеросклероза // *Арх. патологии.* — 2000. — №6. — С. 55—59.
39. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Восканьяни А.Н. Эволюция взглядов на роль макрофагов в атерогенезе от Н.Н. Аничкова до наших дней // *Арх. патологии.* — 2003. — Т. 65, №2. — С. 8—12.
40. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Огурцов Р.Г., Денисенко А.Д. Атеросклероз и система иммунитета // *Архив патологии.* — 1985. — Т. 47, №4. — С. 15—22.
41. Нагорнев В.А. Атерогенез и иммунное воспаление // *Бюлл. exper. биол.* — 1996. — №7. — С. 4—8.
42. Нагорнев В.А. Кинетика клеточных элементов сосудистой стенки при атеросклерозе // *Арх. патологии.* — 1988. — №10. — С. 86—95.
43. Нагорнев В.А. Методология в изучении проблемы атеросклероза // *Мед. академ. ж.* — 2005. — Т. 5, №3. — С. 121—133.
44. Нагорнев В.А., Бобрышев Ю.В., Попов А.В., Виноградов А.Г. Транспорт бета-липопротеидов через эндотелий при экспериментальной гиперхолестеринемии (электронно-радиоавтографическое исследование) // *Арх. патологии.* — 1982. — Т. 44, №1. — С. 10—17.
45. Нагорнев В.А., Бобрышев Ю.В., Ивановский Ю.В., Богачев Ю.В. Роль моноцитов-макрофагов в атерогенезе // *Арх. патол.* — 1991. — Т. 53, №3. — С. 23—29.
46. Нагорнев В.А., Восканьяни А.Н., Виноградов А.Г. и др. Цитотоксический эффект липопротеидов низкой плотности // *Бюлл. exper. биол.* — 2003. — Т. 135, №1. — С. 107—109.
47. Нагорнев В.А., Журавлева Т.Б., Бобрышев Ю.В. Структурно-функциональная характеристика внутренней поверхности коронарных артерий сердца человека при атеросклерозе // *Арх. патологии.* — 1989. — Т. 51. — С. 15—23.
48. Нагорнев В.А., Ивановский Ю.В., Бобрышев Ю.В. и др. Современные представления о морфогенезе атеросклероза и развитие идей Н.Н. Аничкова // *Актуальные проблемы патогенеза атеросклероза.* — 1985. — С. 3—25.
49. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Пигаревский П.В. и др. Роль *Chlamydia pneumoniae* в патогенезе атеросклероза // *Мед. академ. ж.* — 2002. — Т. 2, №3. — С. 18—28.
50. Нагорнев В.А., Мальцева С.В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // *Арх. патологии.* — 2005. — №5. — С. 6—15.
51. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Восканьяни А.Н., Яковлева О.А. Современные взгляды на проблему патогенеза атеросклероза с позиций инфекционной патологии // *Вестник РАМН.* — 2002. — №12. — С. 9—15.
52. Нагорнев В.А., Попов А.В., Плесков В.М., Бобрышев Ю.В. Ультраструктурные особенности трансформации макрофагов пенящиеся клетки в опытах *in vitro* // *Бюлл. exper. биол., мед.* — 1985. — Т. 99, №5. — С. 617—619.
53. Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Рабинович В.С. Атерогенез и воспаление // *Мед. академ. ж.* — 2001. — Т. 1, №1. — С. 139—150.
54. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г. и др. *Chlamydia pneumoniae* как патогенетический фактор риска в развитии атеросклероза и его осложнений // *Арх. патологии.* — 2004. — Т. 66, №2. — С. 52—59.
55. Попов А.В. Превращения плазменных липопротеидов в артериальной стенке: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — Л., 1983.
56. Репин В.С., Долгов В.В., Зайкина О.Э., Поздняков О.И. Полиморфизм и повреждения эндотелия. Количественная оценка методом сканирующей электронной микроскопии // *Стенка сосудов в атеро- и тромбозе.* — М.: Мед., 1983. — С. 14—31.
57. Репин В.С., Смирнов В.Н. Клеточные механизмы атеросклероза // *Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.* — 1983. — Т. 5. — С. 5—23.
58. Розина В.Н. Долипидные стадии атеросклероза и формирование атеросклеротической бляшки у детей и лиц молодого возраста: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1982.
59. Романов Ю.А. Гетерогенность эндотелия сосудов человека: связь с атеросклерозом и механизм возникновения: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1989.
60. Саркисов Д.С., Колокольчикова Е.Г., Варавва Б.Н., Принцева О.Ю., Тюрин А.В. К вопросу о морфогенезе утолщения интимы, наблюдаемых при неспецифическом аортоартериите // *Бюлл. exper. биол. мед.* — 1986. — №8. — С. 233—235.
61. Саркисов Д.С., Пожариский К.М., Аничков Н.М. Н.Н. Аничков. — М.: Мед., 1989. — 81 с.
62. Стенина О.И., Бобрышев Ю.В., Войно-Ясенецкая Т.А., Репин В.С. Массивная дезэндотелизация аорты кролика и человека при одновременном действии стабильного аналога тромбксана А2 0- U44,069 и агониста В-адренорецепторов изопроterenola // *CV, Word Report.* — 1988. — Vol. 1. — P. 60—67.
63. Стенина О.И., Захарова О.С., Бобрышев Ю.В., Репин В.С. Повреждения эндотелия и их роль в патологии сосудистой стенки // *Успехи науки и техники. Физиология человека и животных.* — 1989. — Т. 38. — С. 89—133.

64. Струков А.И. Некоторые вопросы изучения об ишемической болезни сердца // Кардиология. — 1973. — №10. — С. 5—17.
65. Султаналиев А.Н., Жданов В.С. Липоидоз интимы коронарных артерий сердца у новорожденных и детей первого года жизни // Архив патологии. — 1985. — Т. 47, №10. — С. 36—42.
66. Ait-Oufella H., Salomon B.L., Potteaux S., Robertson A.K., Gourdy P., Zoll J. et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice // *Nat. Med.* — 2006. — Vol. 12. — P. 178—180.
67. Amer M., Bead V.R., Bathon J., Blumenthal R.S., Edwards D.N. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardio-vascular disease: a cautionary tale // *Cardiol. Rev.* — 2010. — Vol. 18(4). — P. 204—212.
68. Aschoff L. Atherosclerosis, in lectures on pathology // Hoeber. — NY, 1924. — P. 131—153.
69. Aukrust P., Otterdal K., Yndestad A., Sandberg W.J., Smith C., Ueland T., Qie E., Damas J.K., Gullestad L., Halvorsen B. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2008. — Vol. 10. — P. 236—243.
70. Benditt E.P. Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques // *Am J. Pathol.* — 1977. — Vol. 86. — P. 693—702.
71. Benditt E.P. The origin of atherosclerosis // *Sci. Am.* — 1977. — Vol. 236. — P. 74—85.
72. Bhagwat A.G., Roberston A.L. Distribution and severity of atherosclerosis in the human thoracic aorta // *Angiology.* — 1973. — Vol. 24. — P. 181—190.
73. Bielecka-Dabrowa A., Barylski M., Mikhailidis D.P., Rysz J., Banach M. HSP 70 and atherosclerosis — protector or activator? // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2009. — Vol. 13. — P. 307—317.
74. Binder C.J., Chou M.Y., Fogelstrand L., Hartvigsen K., Shaw P.X., Boullier A., Witztum J.L. Natural antibodies in murine atherosclerosis // *Curr. Drug Targets.* — 2008. — Vol. 9. — P. 190—195.
75. Bjorkerud S.U. Mechanisms of atherosclerosis // *Pathobiol. Annu.* — 1979. — Vol. 9. — P. 277—301.
76. Bobryshev Y., Lord R.S.A., Golovanova N.K., Gracheva E.V., Zvezdina N.D., Sadovskaya V.L., Prokazova N.V. Incorporation and localisation of ganglioside GM3 in human intimal atherosclerotic lesions // *Acta Biochim. Biophys.* — 1997. — Vol. 1361. — P. 287—294.
77. Bobryshev Y.V. Intracellular localization of oxidized low density lipoproteins in atherosclerotic plaque cells revealed by electron microscopy combined with Laser Capture Microdissection // *J. Histochem. Cytochem.* — 2005. — Vol. 53. — P. 793—797.
78. Bobryshev Y.V., Crozier J.A., Lord R.S.A., Tran D., Jamal O.S., Parsson H.N., Scott K.F. Expression of secretory group II phospholipase A2 by CD1a positive cells in human atherosclerotic plaques // *Atherosclerosis.* — 1996. — Vol. 127. — P. 283—285.
79. Bobryshev Y.V., Golovanova N.K., Tran D., Samovilova N.N., Gracheva E.V., Efremov E.E., Sobolev A.Y., Yurchenko Y.V., Lord R.S., Cao W., Lu J., Saito M., Prokazova N.V. Expression of GM3 synthase in human atherosclerotic lesions // *Atherosclerosis.* — 2006. — Vol. 184. — P. 63—71.
80. Bobryshev Y.V., Lord R.S., Watanabe T., Ikezawa T. The cell adhesion molecule E-cadherin is widely expressed in human atherosclerotic lesions // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 40. — P. 191—205.
81. Bocan T.M., Guyton J.R. Human aortic fibrolipid lesions. Progenitor lesions for fibrous plaques, exhibiting early formation of the cholesterol-rich core // *Am. J. Pathol.* — 1985. — Vol. 120. — P. 193—206.
82. Bocan T.M., Schifani T.A., Guyton J.R. Ultrastructure of the human aortic fibrolipid lesion. Formation of the atherosclerotic lipid-rich core // *Am. J. Pathol.* — 1986. — Vol. 123. — P. 413—424.
83. Bochaton-Piallat M.L., Gabbiani G. Modulation of smooth muscle cell proliferation and migration. role of smooth muscle cell heterogeneity // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 170. — P. 645—663.
84. Brevetti G., Schiano V., Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? // *Atherosclerosis.* — 2008. — Vol. 97. — P. 1—11.
85. Campbell G.R., Campbell J.H. Smooth muscle phenotypic changes in arterial wall homeostasis: implications for the pathogenesis of atherosclerosis // *Exp. Mol. Pathol.* — 1985. — Vol. 42. — P. 139—162.
86. Campbell G.R., Campbell J.H., Manderson J.A., Horrigan S., Rennick R.E. Arterial smooth muscle. A multifunctional mesenchymal cell // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1988. — Vol. 112. — P. 977—986.
87. Campbell L.A., Kuo C.C. Chlamydia pneumoniae — an infectious risk factor for atherosclerosis? // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 23—32.
88. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Grayston J.T., Muhlestein B., Giugliano R.P., Cairns R., Skene A.M. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy — Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352(16). — P. 1646—1654.
89. Chamley-Campbell J.H., Campbell G.R. What controls smooth muscle phenotype? // *Atherosclerosis.* — 1981. — Vol. 40. — P. 347—357.
90. Chan F.K., Goto S., Wu M.S., Abola M.T., Yeoh K.G., Sutrisna B., Chua S.S., Mahachai V., Turajane T., Wu B., Zeng Q.Y., Sngano K. Bur-den of nonsteroidal anti-inflammatory and antiplatelet drug use in Asia: a multidisciplinary working party report // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10(7). — P. 753—760.
91. Chan F.K., Goto S., Wu M.S., Abola M.T., Yeoh K.G., Sutrisna B., Chua S.S., Mahachai V., Turajane T., Wu B., Zeng Q.Y., Sngano K. Bur-den of nonsteroidal anti-inflammatory and antiplatelet drug use in Asia: a multidisciplinary working party report // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10(7). — P. 753—760.
92. Cheng X., Yu X., Ding Y.J., Fu Q.Q., Xie J.J., Tang T.T. et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome // *Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 127. — P. 89—97.
93. Clarke M., Bennett M. The emerging role of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerosis and plaque stability // *Am J. Nephrol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 531—535.
94. Constantinides P. The morphological basis for altered endothelial permeability in atherosclerosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1977. — Vol. 82. — P. 969—974.
95. Constantinides P. The role of arterial wall injury in atherogenesis and arterial thrombogenesis // *Zentralbl. Allg. Pathol.* — 1989. — Vol. 135. — P. 517—530.
96. Cornhill J.F., Herderick E.E., Stary H.C. Topography of human aortic sudanophilic lesions // *Monograph. Atherosclerosis. Karger.* — 1990. — Vol. 15. — P. 13—19.
97. Cornhill J.F., Roach M.R. A quantitative study of the localization of atherosclerotic lesions in the rabbit aorta // *Atherosclerosis.* — 1976. — Vol. 23. — P. 489—501.
98. Cornhill J.F., Roach M.R. Quantitative method for the evaluation of atherosclerotic lesions // *Atherosclerosis.* — 1974. — Vol. 20. — P. 131—136.
99. Danesh J. Antibiotics in the prevention of heart attacks // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365(9457). — P. 365—367.
100. Davies P.F. Vascular cell interactions with special reference to the pathogenesis of atherosclerosis // *Lab. Invest.* — 1986. — Vol. 55. — P. 5—24.
101. Davies P.F., Robotewskyj A., Griem M.L., Dull R.O., Polacek D.C. Hemodynamic forces and vascular cell communication in arteries // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 1301—1306.
102. Doran A.C., Meller N., McNamara C.A. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 812—819.
103. Elia A.R., Cappello P., Puppo M., Fraone T., Vanni C., Eva A., Musso T., Novelli F., Varesio L., Giovarelli M. Human dendritic cells differentiated in hypoxia down-modulate antigen uptake and change their chemokine expression profile // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 84. — P. 1472—1482.
104. Epstein S.E., Zhu J., Najafi A.H., Burnett M.S. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119(24). — P. 3133—3141.
105. Faggiotto A., Ross R. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque // *Arteriosclerosis.* — 1984. — Vol. 4. — P. 341—356.
106. Frostegard J., Ulfgren A.K., Nyberg P., Hedin U., Swenborg J., Andersson U. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: Dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // *Atherosclerosis.* — 1999. — Vol. 145. — P. 33—43.
107. Geer J.C., Catsulis C., McGill H.C. Jr., Stron J.P. Fine structure of the baboon aortic fatty streak // *Am J. Pathol.* — 1968. — Vol. 52. — P. 265—286.
108. Gerrity R.G. The role of the monocyte in atherogenesis. I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions // *Am J. Pathol.* — 1981. — Vol. 103. — P. 181—190.

109. Gerrity R.G. The role of the monocyte in atherogenesis. II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions // *Am J. Pathol.* — 1981. — Vol. 103. — P. 191–200.
110. Getz G.S. Overview of murine atherosclerosis series // *Curr. Drug Targets.* — 2007. — Vol. 8. — P. 1144–1149.
111. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis // *The road ahead. Cell.* — 2001. — Vol. 104. — P. 503–516.
112. Goldstein J.L., Brown M.S. Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis // *Metabolism.* — 1977. — Vol. 26. — P. 1257–1275.
113. Goldstein J.L., Brown M.S. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis // *Annu. Rev. Biochem.* — 1977. — Vol. 46. — P. 897–930.
114. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 89–93.
115. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 953–964.
116. Gotsman I., Gupta R., Lichtman A.H. The influence of the regulatory T lymphocytes on atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 2493–1495.
117. Gown A.M., Tsukada T., Ross R. Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions // *Am. J. Pathol.* — 1986. — Vol. 125. — P. 191–207.
118. Goyette J., Yan W.X., Yamen E., Chung Y.M., Lim S.Y., Hsu K., Rahimi F., Di Girolamo N., Song C., Jessup W., Kockx M., Bobryshev Y.V., Freedman S.B., Geczy C.L. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 593–603.
119. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2007. — №14 (Suppl. 2). — P. 1–113.
120. Grayston J.T., Kronmal R.A., Jackson L.A., Parisi A.F., Muhlestein J.B., Cohen J.D., Rogers W.J., Crouse J.R., Borrowdale S.L., Schron E., Knirsch C. ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352(16). — P. 1637–1645.
121. Halayko A.J., Solway J. Molecular mechanisms of phenotypic plasticity in smooth muscle cells // *Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 90. — P. 358–368.
122. Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U., Yan Z.Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 91. — P. 281–291.
123. Hansson G.K. Atherosclerosis — an immune disease: The Antischkov Lecture 2007 // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 202. — P. 2–10.
124. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1695.
125. Hansson G.K., Holm J., Jonasson J. Detection of activated T lymphocytes in the Human Atherosclerotic Plaque // *Amer. J. Pathol.* — 1989. — Vol. 135. — P. 169–175.
126. Hansson G.K., Jonasson L., Lojsthe B., Stemme S., Kocher O., Gabbiani G. Localization of T lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques // *Atherosclerosis.* — 1988. — Vol. 72. — P. 135–141.
127. Hansson G.K., Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 508–519.
128. Hansson G.K., Nilsson J. Vaccination against atherosclerosis? Induction of atheroprotective immunity // *Semin. Immunopathol.* — 2009. — Vol. 31. — P. 95–101.
129. Hao H., Gabbiani G., Bochaton-Piallat M.L. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 1510–1520.
130. Hinz B., Phan S.H., Thannickal V.J., Galli A., Bochaton-Piallat M.L., Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins // *Am J. Pathol.* — 2007. — Vol. 170. — P. 1807–1816.
131. Hoff H.F., Heideman C.L., Gaubatz J.W., Scott D.W., Titus J.L., Gotto A.M. Jr. Correlation of apolipoprotein B retention with the structure of atherosclerotic plaques from human aortas // *Lab. Invest.* — 1978. — Vol. 38. — P. 560–567.
132. Hoff H.F., Heideman C.L., Gotto A.M. Jr., Gaubatz J.W. Apolipoprotein B retention in the grossly normal and atherosclerotic human aorta // *Circ. Res.* — 1977. — Vol. 41. — P. 684–690.
133. Iyemere V.P., Proudfoot D., Weissberg P.L., Shanahan C.M. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification // *J. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 260. — P. 192–210.
134. Jespersen C.M., Als-Nielsen B., Damgaard M., Hansen J.F., Hansen S., Held O.H., Hildebrandt P., Hilden J., Jensen G.B., Kastrop J., Kolmos H.J., Kjoller E., Lind I., Nielsen H., Petersen L., Glud C. CLARICOR Trial Group. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial // *BMJ.* — 2006. — Vol. 332(7532). — P. 22–27.
135. Karafidou M., Lambrinoukaki I., Christodoulakos G. Apoptosis in atherosclerosis: a mini-review // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 8. — P. 912–918.
136. Kashiwara M., Ueda M., Horiguchi Y., Furukawa F., Hanaoka M., Imamura S. A monoclonal antibody specifically reactive to human Langerhans cells // *J. Invest. Dermatol.* — 1986. — Vol. 87. — P. 602–607.
137. Kleemann R., Zadelar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 79. — P. 360–376.
138. Klimov A.N., Denisenko A.D., Popov A.V. et al. Lipoprotein-antibody immune complexes. Their catabolism and role in foam cell formation // *Atherosclerosis.* — 1985. — Vol. 58. — P. 1–15.
139. Klimov A.N., Denisenko A.D., Vinogradov A.G., Nagornev V.A., Pivovarova Y.I., Sitnikova O.D., Pleskov V.M. Accumulation of cholesteryl esters in macrophages incubated with human lipoprotein-antibody autoimmune complex // *Atherosclerosis.* — 1988. — Vol. 74. — P. 41–46.
140. Klimov A.N., Nagornev V.A. Evolution of cholesterol concept of atherogenesis from Anitchkov to our days // *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 21. — P. 307–320.
141. Kocher O., Gabbiani G. Cytoskeletal features of normal and atheromatous human arterial smooth muscle cells // *Human. Pathol.* — 1986. — Vol. 17. — P. 875–880.
142. Kockx M.M., De Meyer G.R., Muhring J., Jacob W., Bult H., Herman A.G. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 2307–2315.
143. Leinonen M., Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis // *Lancet Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 2. — P. 11–17.
144. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — Vol. 32(9). — P. 2045–2051.
145. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 868–874.
146. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis — transition from theory to practice // *Circ. J.* — 2010b. — Vol. 74(2). — P. 213–220.
147. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // *Nature.* — 2011. — Vol. 473(7347). — P. 317–325.
148. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice // *Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54(23). — P. 2129–2138.
149. Liuzzo G., Kopecky S.L., Frye R.L., O'Fallon W.M., Maseri A., Goronzy J.J. et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 2135–2139.
150. Lu J., Le Y., Kon O.L. et al. Biosynthesis of human ficolin, an Escherichia coli-binding protein, by monocytes: comparison with the synthesis of two macrophage-specific proteins, C1q and the mannose receptor // *Immunology.* — 1996. — Vol. 89. — P. 289–294.
151. Madjid M., Vela D., Khalili-Tabrizi H., Casscells S.W., Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes // *Tex. Heart Inst. J.* — 2007. — Vol. 34. — P. 11–18.
152. Mallat Z., Ait-Oufella H., Tedgui A. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2007. — Vol. 17. — P. 113–118.

153. Mallat Z., Taleb S., Ait-Oufella H., Tedgui A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis // *Lipid Res.* — 2009. — Vol. 50 (Suppl.). — S364–9.
154. McCormick M.M., Rahimi F., Bobryshev Y.V., Gaus K., Zreiqat H., Cai H., Lord R.S., Geczy C.L. S100A8 and S100A9 in human arterial wall. Implications for atherogenesis // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 41521–41529.
155. McGill H.C. Jr., Strong J.P. The geographic pathology of atherosclerosis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1968. — Vol. 149. — P. 923–927.
156. Meier P., Meier R., Blanc E. Influence of CD4+/CD25+ regulatory T cells on atherogenesis in patients with end-stage kidney disease // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6. — P. 987–997.
157. Mestas J., Hughes C.C. Of mice and not men: Differences between mouse and human immunology // *Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 2731–2738.
158. Methe H., Brunner S., Wiegand D., Nabauer M., Koglin J., Edelman E.R. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 1939–1945.
159. Minick C.R. Endothelial cell abnormalities // *Mt. Sinai J. Med.* — 1982. — Vol. 49(3). — P. 194–207.
160. Minick C.R., Stemerman M.B., Insull W. Jr. Role of endothelium and hypercholesterolemia in intimal thickening and lipid accumulation // *Am. J. Pathol.* — 1979. — Vol. 95. — P. 131–158.
161. Mor A., Luboshits G., Planer D., Keren G., George J. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2530–2537.
162. Mor A., Planer D., Luboshits G., Afek A., Metzger S., Chajek-Shaul T. et al. Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 893–900.
163. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — 8. — P. 958–969.
164. Oragnev V.A., Maltseva S.V. The phenotype of macrophages which are not transformed into foam cells in atherogenesis // *Atherosclerosis.* — 1996. — Vol. 121. — P. 245–251.
165. O'Connor C.M., Dunne M.W., Pfeffer M.A., Muhlestein J.B., Yao L., Gupta S., Benner R.J., Fisher M.R., Cook T.D. Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290(11). — P. 1459–1466.
166. Orlandi A., Bochaton-Piallat M.L., Gabbiani G., Spagnoli L.G. Aging, smooth muscle cells and vascular pathobiology: implications for atherosclerosis // *Atherosclerosis.* — 2006. — Vol. 188. — P. 221–230.
167. Osborn M., Caselitz J., Puschel K., Weber K. Intermediate filament expression in human vascular smooth muscle and in arteriosclerotic plaques // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* — 1987. — Vol. 411. — P. 449–458.
168. Owens G.K. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells // *Physiol. Rev.* — 1995. — Vol. 75. — P. 487–517.
169. Rainsford K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century // *Subcell. Biochem.* — 2007. — Vol. 42. — P. 3–27.
170. Rakesh K., Agrawal D.K. Cytokines and growth factors involved in apoptosis and proliferation of vascular smooth muscle cells // *Int. Immunopharmacol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 1487–1506.
171. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31(5). — P. 986–1000.
172. Rokitansky C. von. A manual of pathological anatomy. — Sydenham, London. — Vol. 4. — P. 1852.
173. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 106(5). — P. 858–867.
174. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
175. Ross R., Glomset J., Harker L. Response to injury and atherogenesis // *Am. J. Pathol.* — 1977. — Vol. 86. — P. 675–684.
176. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis // *Science.* — 1973. — Vol. 180. — P. 1332–1339.
177. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 295. — P. 369–377.
178. Rzuclido E.M., Martin K.A., Powell R.J. Regulation of vascular smooth muscle cell differentiation // *J. Vasc. Surg.* — 2007. — Vol. 45 (Suppl. A). — A25–32.
179. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunol. Rev.* — 2001. — Vol. 182. — P. 18–32.
180. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance // *Cell.* — 2008. — Vol. 133. — P. 775–787.
181. Schwartz S.M., Campbell G.R., Campbell J.H. Replication of smooth muscle cells in vascular disease // *Human Pathol.* — 1986. — Vol. 58. — P. 427–444.
182. Schwartz S.M., Heimark R.L., Majesky M.W. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries // *Physiol. Rev.* — 1990. — Vol. 70. — P. 1177–1209.
183. Schafer A., Bauersachs J. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 52–60.
184. Shibata N., Glass C.K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50. — S277–281.
185. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease. Heterogeneity of Leukocyte Subsets Participating in the Pathogenesis of Atherosclerosis // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 994–1001.
186. Sima A.V., Stancu C.S., Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis // *Cell Tissue Res.* — 2009. — Vol. 335. — P. 191–203.
187. Sobue K., Hayashi K., Nishida W. Expressional regulation of smooth muscle cell-specific genes in association with phenotypic modulation // *Mol. Cell. Biochem.* — 1999. — Vol. 190. — P. 105–118.
188. Soliman A., Kee P. Experimental models investigating the inflammatory basis of atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2008. — Vol. 10. — P. 260–271.
189. Stemerman M.B. Effects of moderate hypercholesterolemia on rabbit endothelium // *Arteriosclerosis.* — 1981. — Vol. 1. — P. 25–32.
190. Stemme S., Faber B., Holm J., Wiklund O., Witztum J.L., Hansson G.K. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 3893–3897.
191. Stemme S., Rymo L., Hansson G.K. Polyclonal origin of T lymphocytes in human atherosclerotic plaques // *Lab. Invest.* — 1991. — Vol. 65. — P. 654–660.
192. Subramanian I M., Thorp E., Hansson G.K., Tabas I. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs // *Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123(1). — P. 179–188.
193. Svendsen E., Eide T.J. Distribution of atherosclerosis in human descending 49 Virchow R. *Die Cellularpathologie.* 4th ed. — Hirschwald, Berlin, 1871.
194. Tabit C.E., Holbrook M., Shenouda S.M., Dohadwala M.M., Widlansky M.E., Frame A.A., Kim B.H., Duess M.A., Kluge M.A., Levit A., Keaney J.F. Jr., Vita J.A., Hamburg N.M. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease // *Vasc. Med.* — 2012. — Vol. 17(2). — P. 101–107.
195. Tabit C.E., Holbrook M., Shenouda S.M., Dohadwala M.M., Widlansky M.E., Frame A.A., Kim B.H., Duess M.A., Kluge M.A., Levit A., Keaney J.F. Jr., Vita J.A., Hamburg N.M. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease // *Vasc. Med.* — 2012. — Vol. 17(2). — P. 101–107.
196. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 595–601.
197. Velican C., Velican D. Progression of coronary atherosclerosis from adolescents to mature adults // *Atherosclerosis.* — 1983. — Vol. 47. — P. 131–144.
198. Velican C., Velican D. The precursors of coronary atherosclerotic plaques in subjects up to 40 years old // *Atherosclerosis.* — 1980. — Vol. 37. — P. 33–46.

199. Velican D., Velican C. Study of fibrous plaques occurring in the coronary arteries of children // *Atherosclerosis*. — 1979. — Vol. 33. — P. 201–205.
200. Vink A., Poppen M., Schoneveld A.H., Roholl P.J., de Kleijn D.P., Borst C., Pasterkamp G. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 1613–1617.
201. Virchow R. *Die Cellularpathologie*. 4th ed. — Hirschwald, Berlin, 1871.
202. Weber C., Zernecke A., Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis.: Lessons from mouse models // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 802–815.
203. Weyand C.M., Younge B.R., Goronzy J.J. T cells in arteritis and atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 469–477.
204. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 361–364.
205. Yamazaki S., Steinman R.M. Dendritic cells as controllers of antigen-specific Foxp3⁺ regulatory T cells // *J. Dermatol. Sci.* — 2009. — Vol. 54. — P. 69–75.
206. Yan Z.Q., Hansson G.K. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis // *Immunol. Rev.* — 2007. — Vol. 219. — P. 187–203.
207. Zand T., Underwood J.M., Nunnari J.J., Majno G., Joris I. Endothelium and «silver lines». An electron microscopic study // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* — 1982. — Vol. 95. — P. 133–144.

Послупила 29.10.2013

Inflammation, immune cells, cytokines — role in atherogenesis

Karagodin V.P.^{1,2}, Bobryshev Y.V.², Orekhov A.N.^{1,2}

¹ — Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, POB #21,

Moscow, 121609, Russia, e-mail: office@inat.ru

² — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences,

8, Baltiyskaya Str., 125315, Moscow, Russia, e-mail: niiopp@mail.ru

The review deals with issues related to the involvement of immune reactions in the development of atherosclerotic lesions. Modern concepts of atherogenesis, immune inflammation in atherosclerosis, the role of monocyte-macrophages, lymphocytes, smooth muscle cells in pathology are discussed. Much attention is paid to such modulators as cytokines. On the basis of clarifying the relationship of atherosclerosis and inflammation authors believe that inflammation develops secondarily as a response to the impaired metabolism of lipids and lipoproteins. In addition, we have discussed some prospects of drug immunological intervention in atherogenesis processes.

Key words: atherosclerosis, inflammation, immune cells, cytokines