УДК 616-092

Паршина А.А., Цыбиков Н.Н.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

***Резюме**. Данный обзор отражает совокупность представлений об атерогенезе как специфической реакции иммунокомпетентных и стромальных клеточных элементов сосудистой стенки на её инфильтрацию холестерин-содержащими липопротеидами. На основе результатов клинических и экспериментальных исследований рассматриваются возможные механизмы инициации и прогрессирования атеросклероза, в основе которых лежат особенности локальных взаимодействий популяций иммунных и неиммунных клеток, определяющих их фенопитическую и функциональную гетерогенность, формирующих местный цитокиновый фон и влияющих на течение и исходы воспаления.*

***Ключевые слова:** атерогенез, липопротеиды, сосудистая стенка, хроническое воспаление, нейтрофильные внеклеточные ловушки, иммунофенотип, адаптивный иммунитет*

Parshina A.A., Tsybikov N.N.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ATHEROGENESIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

***Abstract**. The review covers up-to-date atherogenesis concepts representing this process as a specific inflammatory reaction of immune and stromal cells of a vessel wall on its cholesterol-containing lipoproteins infiltration. On the results of clinical and experimental studies possible damage factors and mechanisms of atherogenesis initiation and aggravation are consirded as based on local specific interactions between resident and recruited immune cells subsets and stromal cells of vessel wall, that determines their phenotypic and functional heterogeneity, forms plaque cytokine microenviroment and influences on inflammation's outcomes.*

***Key-words:** atherogenesis, lipoproteins, vessel wall, chronic inflammation, neutrophil extracellular traps, immunophenotype, adaptive immune system*

Атеросклероз (АС) – хроническое воспалительное заболевание артерий, возникающее в связи с проникновением, отложением и накоплением холестерина, главным образом в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки. Рост атеросклеротической бляшки (АБ) сопровождается постепенным уменьшением просвета сосуда, развитием и прогрессированием ишемии и, как следствие, дисфункцией органа, кровоснабжаемого пораженной артерией [1]. Раннее появление и прогрессирующее течение АС, развитие его в сосудах жизненно важных органов (сердце, головной мозг, почки), наличие осложнений (эрозии и разрывы фиброзной покрышки АБ), сопровождающиеся тромбозом артерии определяют лидирующее положение патологии сердечно-сосудистой системы в структуре заболеваемости и смертности населения по всему миру, в связи с чем актуальность фундаментальных исследований тонких механизмов развития АС с целью выявления новых терапевтических мишеней и стратегий не вызывает сомнений [1, 2].

Эндотелиальная дисфункция и инициация атерогенеза

На стадии инициации ключевая роль отводится развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), проявляющейся локальной активацией клеток интимы и изменению их секреторной активности и иммунофенотипа [1-4]. Очевидно, что для каждого индивида существует своя уникальная совокупность преобладающих патогенных факторов и факторов риска, что в сочетании с конституциональными особенностями макроорганизма определяет характер течения атерогенеза. Наиболее распространенные группы патогенных факторов ведущих к развитию ЭД: интенсификация свободнорадикальных процессов возможна при гипергомоцистеинемии и у курящих лиц [4-8]; при хронических инфекционных и неинфекционных воспалительных процессах преобладает иммунный механизм повреждения [9-12]; при наличии артериальной гипертензии - гемодинамический удар и механическое повреждение [13-14], часто сочетающиеся с совокуп-

ностью метаболических расстройств, таких как инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия [15-20]. Независимо от первичного патогенного фактора и/или их комбинации эндотелиоциты (ЭЦ) в зоне повреждения усиливают экспрессию молекул адгезии, таких как селектин-P, селектин-E, ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1), PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1); тромбогенных соединений: фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWf), тканевого фактора (Tissue Factor, TF), тромбоксана A_2 (TxA_2), ингибитора активатора плазминогена (PAI); баланс вазоактивных соединений изменяется в сторону увеличения количества вазоконстрикторов: эндотелин I, TxA_2, простагландин H_2 (PgH_2), фактор активации тромбоцитов (platelet activating factor, PAF) и уменьшения количества вазодилататоров: главным образом оксида азота (NO) и простациклина (простагландина I_2, PgI_2). Кроме этого, ЭЦ продуцируют ряд цитокинов: интерлейкины (IL-1, 4, 6, 8, 15); хемокины для нейтрофилов (C-X-C motif ligand-1, CXCL-1), макрофагов, Т-клеток и NK (CXCL-10), моноцитов (C-C motif ligand-2, CCL2 и CCL8); для Т-клеток, эозинофилов и базофилов (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES); а также факторы роста, способствующие созреванию и дифференцировке лейкоцитов: GM-CSF, G-CSF, M-CSF, PDGF [1,5,21]. Указанные биологически активные соединения обеспечивают интеграцию в процесс всех ключевых участников и тонкую регуляцию их многочисленных межклеточных и гуморальных взаимодействий. Так, усиленная экспрессия адгезивных молекул и действие хемокинов обеспечивают накопление на поверхности поврежденного эндотелия и участках обнаженного соединетельнотканного матрикса тромбоцитов и лейкоцитов (в основном моноцитов и нейтрофилов), их адгезию и активацию. Адгезированные тромбоциты при этом агрегируют, распластываются на поврежденной поверхности, секретируют содержимое своих гранул, что необратимо приводит к активации системы гемостаза, нарастанию уровня тромбина (active coagulation factor II, fIIa), который поддерживает активацию тромбоцитов, ЭЦ и побуждает их к экспрессии TF, а также синтезу PAI. Параллельно с этим адгезированные нейтрофилы и моноциты не остаются пассивными участниками – часть их мигрирует в субэндотелиальное пространство, а часть остается в просвете сосуда. Независимо от локализации лейкоциты являются активными продуцентами провоспалительных цитокинов (IL-1, 6, 8, 12; IFγ, TNFα), протеолитических ферментов и активных форм кислорода (АФК), что ведет к смене ЭЦ их фенотипа на воспалительный и тромбогенный не только в зоне первичного повреждения, но и к поражениию ЭЦ соседних «здоровых» участков, приводя к их гибели и расширению зоны вторичной альтерации. Повышается проницаемость интимы для различных неклеточных компонентов, в том числе и ЛПНП, а обилие АФК, продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами (НГ), а также оксидативный стресс в ЭЦ (например при избытке гомоцистеина, недостаточности антиоксидантной системы, при транформации оксида азота (NO) в свободнорадильную форму) напрямую ведет к окислительной модификации ЛПНП и образованию оксидов холестерина (ХС), которые становятся не только хемоаттрактантами для макрофагов, но и неоантигенами [1, 5, 20-22].

Таким образом, локальная воспалительная реакция способствует ещё большей дезинтеграции эндотелиальной выстилки, приводя к повышению её проницаемости для клеток и их осколков, макромолекул и цитокинов, а сопутствующие условия (высокое внутрисосудистое давление, турбулентный кровоток, повышенные уровни ХС ЛПНП, гомоцистеина, глюкозы) неизменно заканчиваются инфильтрацией ими участка интима-медия. Активному накоплению в субэндотелиальном слое ЛПНП на этой стадии способствует также высокое сродство белкового компонета ЛПНП – АпоВ100 к отрицательно заряженным сульфатным и карбоксильным группам гликозаминогликанов и протеогликанов межклеточного матрикса, источниками которого являются гладкомышечные клетки сосудов (vascular smooth muscle cells, vSMC). При нарушении ламинарности кровотока в зону атерогенеза проникают также эритроциты и их осколки, мембраны которых являются дополнительными источниками ХС и фосфолипидов (ФЛ), а также гемоглобина и гема, поставляющего в патологический очаг ионы железа (Fe) [1, 21, 22].

Формирование пенистых клеток

Процесс формирования пенистых клеток (foam cells, FC) связан со сменой фенотипа vSMC из сократительного в фагоцитирующий scavenger-фенотип, и с активацией «профессио-

нальных» макрофагов сосудистой стенки (резидентных и рекрутированных из циркуляции) в связи с необходимостью элиминации из субэндотелия нефизиологичных для данной локализации элементов. При перегрузке артериальной стенки ЛПНП vSMC активно захватывают их из окружающего матрикса и начинают экспрессировать наряду со специфическими сократительными маркерами (актин, миозин, трансгелин), маркер CD68, что характеризует эти клетки как фагоцитирующие [21-25]. Показано, что пролиферация vSMC и трансформация их фенотипа происходит также под влиянием фактора транскрипции Kruppel-like factor 4 (Klf4), источником которого являются активированные ЭЦ [1,21]. vSMC осуществляют фаго-/эндоцитоз не только ЛПНП, но и прочих липопротеидов, свободных жирных кислот, эфиров ХС, белковых фрагментов и, как упоминалось выше, гемсодержащих элементов. Ионы железа внутриклеточно способны образовывать химически активные пары Fe^{2+}-Fe^{3+} , усугубляющие явление окислительной модификации липидов, чем способствуют также формированию церойда (липофусцина) - нерастворимых полимерных агрегатов окисленных ЛПНП (oxidizЭД low density lipoprotein, охЛПНП) с белковыми частицами, свидетельствующих о неэффективности их лизосомального расщепления. Прогрессирующее накопление липид-содержащих везикул при превышении физиологических возможностей клетки ведет к её гибели и выходу содержимого в межклеточный матрикс. Так формируется липидное ядро АБ, состоящее из окисленных ЛПНП, кристаллов ХС, фрагментов погибших клеток и прочего тканевого детрита [1, 21, 25-27].

Другими клетками, трансформирующимися в пенистые, являются резидентные макрофаги сосудистой стенки и моноциты, привлеченные из кровотока. Захват модифицированных ЛПНП и ФЛ осуществляется посредством scavenger-рецепторов, таких, как CD36, SR-A1 (MSR1), SR-B1, LPR-1, LOX-1; показана также вспомогательная роль экспрессируемой макрофагами молекулы адгезии CD146 (известной как melanoma cell adhesion molecule, MCAM), которая облегчает эндоцитоз комплекса CD36-ЛПНП, последний, в свою очередь, опосредует формирование гетеродимера Toll-like rЭЦeptors 4/6 (TLR), также участвующих в связывании охЛПНП [21, 25-27]. Накопление липидов запускает модификацию фенотипа моноцитов, снижает их миграционную активность, задерживая их в патологическом очаге. Диссоциация пула макрофагов не ограничивается типами М1 и М2 (провоспалительный и противовоспалительный соответственно), но, вероятно, включает в себя большее количество вариантов метаболической и функциональной активности, зависящей как от индивидуальных особенностей макроорганизма, так и от локального клеточного и гуморального (в том числе цитокинового) микроокружения сосудистой стенки [25-27]. Одним из подобных подтипов фагоцитирующих клеток в зоне атерогенеза являются так называемые senescent cells («стареющие клетки»), которые представлены макрофагами, потерявшими способность к пролиферации и дифференцировке, активно секретирующими провоспалительные цитокины (IL-1α, TNFα) и матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, MMP-12, MMP-13) и экспрессирующие высокие уровни VCAM-1 и MCP-1. В области АБ senescent-фенотип приобретают также пенистые клетки, происходящие из vSMC, что проявляется снижением количества секретируемого коллагена, но усилением синтеза компонентов NLRP3 (NOD-Like RЭЦeptor Pyrin-domain-containing 3) инфламмасом и MMP-9, ведущими к усугублению альтеративного компонента воспаления, а также праймингу близлежащих иммунных клеток и эндотелиоцитов в активное провоспалительное, тромбогенное, а следовательно и проатерогенное состояние. Основным эффектором данного процесса является IL-1α, реализующий свои регуляторные влияния по аутокринному и паракринному механизму [28-32].

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) также оказывают влияние на функциональные особенности макрофагов. Показано, что в области липидных рафтов возможен пассивный переход ХС в состав ЛПВП, ведущий к локальному разрыву мембраны макрофага и приобретению им провоспалительного фенотипа, продуцирующего IL-1β, IL-12 и TNFα, опосредованного последовательной активацией нескольких изоформ протеинкиназы С (protein kinase C, PKC) и эффектами транскрипционных факторов nuclear factor «kappa-light-chain-enhancer» (NF-κB) и signal transducer and activator of transcription-1 (STAT-1). В противоположность этому, активный переход ХС из макрофага в состав ЛПВП, основанный на функционировании

ATP-binding cassette transporter (ABCA1), известного также как cholesterol efflux regulatory protein (CERP) и ATP-binding cACsette sub-family G member 1 (ABCA1/G1), сопровождается элиминацией ХС из области атерогенеза, а дефицит активности указанных мембранных белков коррелирует с нарастанием провоспалительных эффектов макрофагов [21-22, 25-27].

Следующим механизмом регуляции поведения макрофагов АБ является соотношение процессов апоптоза и некроза. Фагоцитоз апоптических телец в зоне атерогенеза - эффероцитоз, сопровождается трансформацией фенотипа макрофагов в противоспалительный, с увеличенной продукцией IL-10 и TGFβ, подавляющих активацию и пролиферацию прочих иммунных клеток в зоне АБ. Однако при выраженной эндотелиальной дисфункции, в условиях воздействия многочисленных факторов риска и преобладания атерогенных соединений, активный фагоцитоз приводит к превышению метаболических возможностей клетки, что сопровождается её гибелью путём некроза с локальным нарастанием уровня DAMPs (damage associated molecular patterns). В роли DAMPs выступают фрагменты ДНК, РНК и компонентов межклеточного матрикса, молекулы АТФ, охЛПНП, а также кристаллы ХС, которые посредством образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) приводят не только к активации и пролиферации фагоцитов, секретирующих TNFα, IL-1α/β IL-6, IL-8, IL-12, IFN-1α/γ, но и к senescent-трансформации макрофагов, vSMS и ЭЦ [21,25,27,34,35].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки.

Наряду с апоптозом и некрозом существует относительно недавно открытый механизм гибели клеток, названный нетоз (NETosis), сопровождающийся формированием обширной внеклеточной сетеподобной структуры, образованной двуцепочечной ДНК (вкДНК) и гистоновыми белками с локализованными на этой сети протеолитическими ферментами, микробицидными пептидами и АФК [37]. Данное явление впервые обнаружено и описано у нейтрофильных гранулоцитов (НГ), потому исторически было названо нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs). Феномен NETs интересен также и тем, что представляет собой одновременно способ клеточной смерти и эффекторный механизм цитотоксичности, что наиболее оправдано при инфекционной патологии. Однако формирование NETs происходит и при стерильном воспалении, а также независимо от того, острый это процесс или хронический, что свидетельствует о неспецифическом характере нетоза, который наряду к фагоцитозом и рилизингом гранулярных протеаз и АФК входит в арсенал НГ в качестве одной из протекторных программ, а способность клетки к формированию NETs, вероятно, обусловлена гетерогенностью пула НГ и лежащим в его основе генетическим полиморфизмом рецепторного аппарата и активности связанных с ним внутриклеточных сигнальных систем [38-40].

В контексте патогенеза АС феномен NETs интересен с нескольких позиций. НГ являются самыми многочисленными лейкоцитами и одними из первых мигрируют в очаги эндотелиальной дисфункции независимо от причины их формирования, где вступают в многочисленные взаимодействия (с тромбоцитами, моноцитами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами), приводящие к взаимоактивации клеток участников; они способны к экстравазации, фагоцитозу и могут выступать в роли АПК. При активации на поверхности эндотелия НГ дегранулируют, высвобождая большое количество агрессивных протеаз (металлопротеиназы, MMP; нейтрофильная эластаза, NE; желатиназа; миелопероксидаза, MPO), АФК и провоспалительных цитокинов, а, например, деструктивный эффект катепсина G выраженнее именно для эндотелия артерий, по сравнению с венозным [34-36]. Если активированный нейтрофил избрал путь нетоза, то сформированная им экстрацеллюлярная сеть значительно расширяет зону альтерации, т.к. площадь NETs в несколько раз превышает размер клетки-источника. На матрице внеклеточной ДНК нейтрофила, усеянной гистонами и ферментами, запускается как тромбоцитарный гемостаз, так и коагуляционный каскад по внутреннему пути через контактную активацию фактора XII, а по внешнему пути - через неспецфический протеолиз tissue factor pathway inhibitor (TFPI), а также усиление экспрессии TF активированными тромбоцитами, эндотелиальными клетками, моноцитами и при обнажении субэндотелиального матрикса. Очевидно, что неспецифическая протеолитическая модификация возможна в отношении любого белкового участника процесса гемокоагуляции, в том числе фак-

торов свертывания крови (апопротеина III TF, тромбина, фибрина), фибриллярных белков сосудистой стенки, белков противосвертывающей и фибринолитической систем, что закономерно может приводить к локальному изменению их структуры и активности. Если формирование NETs произошло после экстравазации НГ, то выброс столь агрессивных компонентов приводит к некрозу клеточных (vSMC, моноциты, фибробласты) и неклеточных (коллаген, эластин) элементов в зоне атерогенеза, способствуя расширению липидного ядра и истончению соединительнотканной покрышки бляшки, за счет протеолиза волокон и сокращения количества vSMC, а многочисленные АФК усугубляют окислительную модификацию ЛПНП, способствуя формированию пенистых клеток [37-41]. Гуморальные влияния нейтрофилов в области АБ, реализуются через синтез провоспалительных цитокинов, факторов роста (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF) и через вкДНК, образующую NETs и действующую в качестве DAMP, но они же в свою очередь также способны праймировать нейтрофилы к нетозу, замыкая один из многочисленных circulus vitiosus, лежащих в основе хронического воспаления в зоне атерогенеза. Не удивительно также что, наибольшее количество НГ и высокий уровень маркеров NETs (вкДНК-гистоны-NE-MPO) находят именно в активно растущих АБ, а также при развитии осложнений (эрозии и разрывы покрышки бляшки, васкуляризация и кровоизлияния в область АБ), сигнализируя об обострении процесса и/или активном воспалении в сосудистой стенке. Кроме этого, обширная сеть вкДНК, формирующая NETs, является источником неорганических фосфат-ионов, и в условиях высокой проницаемости эндотелия становится матрицей для образования фосфата кальция [$Ca_3(PO_4)_2$], а в дальнейшем – кристаллов гидроксиапатита [$Ca_5(PO_4)_3(OH)$], то есть ведет к кальцификации АБ [35, 40-45]. В условиях гиперхолестеринемии усиливается продукция G-CSF, CXCL1 и CCL5, но уменьшается уровень хемокина CXCL12 (C-X-C motif ligand 12 или SDF-1 от англ. stromal cell-derived factor-1), что ведет к стимуляции гранулоцитопоэза, ослаблению захвата из циркуляции и элиминации «старых» (англ. aged) НГ в красном костном мозге (ККМ); посредством хемокиновых рецепторов C-C chemokine receptor type 1, 2, 5 (CCR1, CCR2, CCR5), CXCR2 и адгезивных молекул ICAM-1, P и E-selectin облегчается хемотаксис НГ в область атерогенеза, их адгезия к эндотелию, экстравазация и реализация эффекторных механизмов, в том числе NETs [40-46].

В случае коронарного АС количество НГ, уровни холестеринемии и циркулирующей вкДНК положительно коррелируют с тяжестью патологического процесса, являясь диагностическим и прогностическим критерием [44-52].

Реакция адаптивного иммунитета.

Резидентные макрофаги и дендритные клетки сосудистой стенки, а также рекрутированные НГ, моноциты и натуральные киллеры natural killers (NK) способны выступать в роли антиген-презентирующих клеток (АПК) в очагах АС. Процесс презентации антигена лимфоцитам закономерно сопровождается их клональной пролиферацией, таким образом в области АБ можно обнаружить различные субпопуляции Т- и В-клеток (CD4+, CD8+, Tγδ, Th17, Treg, B1- и B2-cells) [53,54]. В условиях активного воспаления и роста бляшки наблюдается преобладание эффектов T-helper 1 (Th1). Характерными цитокинами Th1 являются провоспалительные IFNγ и IL-2 – мощные активаторы макрофагов и соответственно индукторы формирования FC. В ответ на влияние IFNγ макрофаги в зоне атерогенеза секретируют IL-12 и IL-18, которые по положительной обратной связи стимулируют пролиферацию и дифференцировку Th1, что является одним из механизмов формирования и поддержания воспалительного цитокинового фона в области АБ, ведущего к её активному росту и/или развитию осложнений. В экспериментах на $ApoE^{-/-}$ мышах показаны стабилизация и уменьшение размеров АБ при блокировке эффектов IL-12 и IL-18, а в группе $LDLR^{-/-}$ мышей при дефиците T-bet - траснкрипционного фактора необходимого для дифференцировки Th1. При этом переключение иммунного ответа на T-helper 2 (Th2), приводило к активации гуморального пути иммунитета, что проявилось в нарастании уровня B1-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины класса G (IgG) против окисленных ФЛ, охЛПНП и охЛПВП, обладающие атеропротективными свойствами. Увеличение количества Th2 приводило также к повышению уровней IL-4, 5, 13, реализующих свои эффекты, в контексте атеросклероза, путем по-

давления пролиферации Th1 и секреции IFNγ, но активации вышеупомянутых B1-лифоцитов и противовоспалительной M2-субпопуляции макрофагов [53, 54].

Иммуногистохимически в зонах атерогенеза обнаруживаются также T-helper 17 cells (Th17) – клон лимфоцитов, специфическим «рабочим» цитокином которого является IL-17. На данный момент существуют противоречивые данные относительно патогенетического вклада IL-17 в развитие АС. С одной стороны он способен индуцировать синтез макрофагами, ЭЦ и vSMC провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, таких как IL-6, CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL10, обеспечивая миграцию моноцитов и НГ в области эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. С другой стороны, он способен ингибировать секрецию Th1 IFNγ, а также стимулировать vSMC к продукции коллагена, стабилизируя бляшку. Кроме этого, преобладание эффектов Th17 специфически наблюдается при аутоиммунной патологии, такой, как псориаз и системная красная волчанка, где они наряду с NETs являются одними из ключевых участников и факторов, поддерживающих хроническое воспаление. Суммарный вклад Th17 при АС вероятно определяется генетическим полиморфизмом данного пула лимфоцитов, определяющего чувствительность рецепторного аппарата к конкретной совокупности стимулирующих или ингибиторных влияний, что выражается в формировании уникальной для каждого индивида комбинации активных внутриклеточных сигнальных путей (таких как MyD88, SOCS3, STAT3), что и определяет итоговый клеточный ответ. Это утверждение справедливо также и для считающихся иммуносупрессорами регуляторных Т-лимфоцитов - Treg cells (Treg), которые в зависимости от клеточного и гуморального микроокружения в АБ демонстрируют фенотипическую и эффекторную пластичность, приобретая про- или противовоспалительные свойства [53-56].

Роль CD8 Т-лимфоцитов (cytotoxic T-lymphocyte, CD8 T cells) в атерогенезе также остается неоднозначной. Экспериментальные работы, основанные на переносе перфорин-, гранзим B- и TNFα-дефицитных лимфоцитов от трансгенных мышей демонстрируют отсутствие влияние донорских клеток на развитие АС в организме реципиента. При этом CD8 T cells, дефицитные только по IFNγ, оказывают явный цитотоксический эффект путем индукции TNFα-зависимого апоптоза и синтеза провоспалительных цитокинов клетками атеромы. Вклад IFNγ в данном случае основан предположительно на стимуляции моноцитопоэза в ККМ, а также на ускорении созревания моноцитов и их миграции в очаги АС, особенно в условиях гиперхолестеринемии. Однако и для CD8 T cells характерна гетерогенность и на ряду с преимущественно киллерными клетками существует регуляторная субпопуляция $CD25^{+}$CD8 T cells, демонстрирующая IL-10-зависимое противовоспалительное действие, а также ингибиторное влияние на дендритные клетки, макрофаги и на дифференцировку Th17. По сравнению с CD4, численность CD8 T cells значительно меньше, однако их преобладание обнаруживается в эрозированных АБ и при разрывах покрышки, что обусловлено лежащей в основе дестабилизации бляшки, реализацией их киллерных свойств, ведущих к гибели vSMC в зоне АБ. Кроме этого, обнаруживается прямая зависимость между выраженностью коронарного атеросклероза и уровнем CD8 T cells периферической крови [57-60].

Т-лимфоциты цитотоксической CD4 субпопуляции (cytotoxic CD4 T cells), идентифицированные как $CD28^{-}$CD4 T cells, в зонах атерогенеза продуцируют перфорин, гранзим B, а также индуцируют TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) – зависимый апоптоз vSMC, который, как показано, может быть ко-стимулирован плазмацитойдными дентритными (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) клетками АБ, регулирующими степень экспрессии TRAIL. Таким образом влияние их заключается преимущественно в развитии эрозий и разрывов АБ, а число циркулирующих $D28^{-}$CD4 T cells положительно коррелирует с тяжестью течения ИБС и при нестабильной стенокардии может выступать в качестве предиктора рецидива [54, 59, 61].

Гамма-дельта Т-лимфоциты (γδ-T cells) в области атером достаточно многочисленны, но не обнаруживают четких цитотоксических свойств. Предполагается, что их влияние на развитие АС реализуется через синтез IL-17 и индукцию нейтрофилии, а накопление ХС регулирует их активацию, пролиферацию и эффекторные функции [54, 58, 59].

Участие В-лимфоцитов (B cells) в патогенезе АС связано с формированием в адвентициальном слое сосудистой стенки структуры, по строению и функции напоминающей лимфоузел, названной ATLOs (Adventitia Tertiary Lymphoid Organs) [62]. В участках артерий, не имеющих АБ, не замечено накопления B cells и образования ATLOs, а его размер и дискретность внутренней структуры напрямую связаны с размером и стадией развития АБ. Формирование ATLOs происходит в 3 стадии: на 1 стадии образуются небольшие скопления и агрегаты Т- и B cell, связанные, предположительно, с эффектами продуцируемых vSMC хемокинов CCL21 и CXCL13. Сами vSMC при этом могут приобретать фенотип и функционал, подобный lymphoid tissue organizer cells. На стадии 2 происходит перераспределение клеточных элементов и начинается формирование отдельных зон для Т и B cells. Последняя, 3 стадия характеризуется не только четким разделением Т и В клеточных зон, но и наличием герминативных центров, выделенных зон для плазматических клеток, а также неоангиогенезом: в области ATLOs появляются новые лимфатические сосуды и vACa vACorum. Таким образом новообразованный «орган» выполняет роль отдельного специализированного лимфоузла, возникающего, с одной стороны, как реакция иммунной системы на развитие АБ, а с другой – необходимого для локальной регуляции и реализации адаптивного иммунитета в зоне атеромы. B cells, ассоциированные с АБ, различны по своим свойствам. Подтип B1 cells представлен незначительной по численности популяцией, основным свойством которой является Th-независимая продукция IgG против охЛППНП, подавляющих их захват макрофагами, а также IgG против модифицированного ApoB100, при этом низкие уровни указанных атеропротективных антител связаны с повышенным кардиоваскулярным риском. B2 cells подвергаются клональной пролиферации через активацию их Th1 cells после презентации антигена. Данная субпопуляция B cells имеет проатерогенные свойства, связанные с продукцией провоспалительных цитокинов, аутоантител и экспрессией рецепторов для фактора, активирующего В клетки (B cell activaiting factor, BAFF). Экспериментальные работы, в которых функция B2 подтипа лимфоцитов подавлялась специфическими анти-CD20 антителами и работы с участием BAFF-дефицитных мышей, демонстрируют замедление прогрессирования АС, вызванного алиментарными факторами [54, 62-66].

Таким образом, ответ адаптивного звена иммунной системы при АС представляет собой сложную комбинацию регуляторных цитокиновых влияний, межклеточных взаимодействий и эффекторных механизмов, развивающуюся вследствие неспособности системы врожденного иммунитета справиться с повреждением сосудистой стенки.

Завершившееся в 2017 году крупное исследование CANTOS (Canacinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study), целью которого являлось изучение влияния блокады IL-1β на течение и исходы хронической патологии, обусловленной коронарным АС, продемонстрировало достоверное снижение сердечно-сосудистых событий в группе лиц, принимавших canakinumab в дозе 150 мг/сутки, по сравнению с плацебо, и происходившее независимо от уровня холестеринемии. Успех CANTOS подтверждает значительную роль иммуновоспалительного компонента в развитии АС и говорит о необходимости более глубокого изучения данного аспекта столь распространенной и социально значимой патологии [66-68].

Заключение.

Развитие представлений об атерогенезе за свою более чем столетнюю историю претерпело множество изменений, а количество теорий о происхождении и механизмах развития АС насчитывает несколько десятков. Однако до сих пор ни одна из них не является полной и окончательной. Научный и технологический прогресс с каждым годом позволяет нам всё более точно и объективно фиксировать события, происходящие в артериальной стенке на разных стадиях болезни. Это явилось условием эволюции представлений об атерогенезе от понимания его как механического накопления избытка ХС-содержащих липидов, до современной парадигмы АС, как полиэтиологического воспалительного заболевания сосудистой стенки, обусловленного первичным повреждением эндотелия с развитием его дисфункции, проявляющейся в смене «здорового» иммунофенотипа ЭЦ на прокоагулянтный, провоспалительный и вазоконстрикторный, обусловливающий активацию резидентных иммунокомпе-

тентных клеток сосудистой стенки и рекрутинг лейкоцитов из циркуляции. Дальнейший сложный комплекс межклеточных взаимодействий в условиях персистенции факторов риска, ведет к реализации клетками-участниками своих эффекторных программ, что определяет хронизацию процесса и его последовательное прогрессирующее течение. Зона развития АС при этом представляет собой уникальную совокупность многочисленных субпопуляций иммунных и стромальных клеток и формируемого ими цитокинового микроокружения. Данное разнообразие, вероятно, основано как на специфике первичного фактора альтерации, так и на индивидуальных генетически детерминированных особенностях метаболизма и реактивности макроорганизма, реализующихся в виде полиморфизма и фенотипической пластичности локально взаимодействующих клеток, тонкие механизмы которых недостаточно изучены. Приведенные выше данные выводят на первый план не метаболические сдвиги, а иммунную систему, без реакций которой невозможно воспаление, и именно их регуляция может быть положена в основу новых подходов к терапии заболевания.

Очевидно, что дальнейшие исследования в этой области необходимы для поиска механизмов влияния на степень цитотоксичности и регуляторные функции лейкоцитов, основанные на их фенотипической и функциональной гетерогенности. Понимание фундаментальных причин и механизмов формирования полиморфизма клеток в зонах АБ перспективно с точки зрения выработки более тонких способов их коррекции, которые по аналогии с принципами противоопухолевого лечения можно будет назвать target-терапией, основанной в данном случае на особенности адаптивного иммунитета - наличии отдельных клонов клеток. Чем более специализирована клетка, чем уже спектр её мишеней, тем более прицельным может стать лечение. Кроме canakinumab в CANTOS, в сфере противовоспалительной иммунотерапии уже положительно проявило себя введение в эксперименте IgG к охЛППНП, действующее наподобие вакцинации; использование малых интерферирующих РНК (siRNA) в качестве механизма регуляции активности генов цитокинов и/или сигнальных белков клеток-участников воспалительного процесса. Интенсивные исследования в области генетики и молекулярной биологии дают надежду не только на совершенствование лечения АС, но и на создание и внедрение превентивных технологий в данной сфере [54, 69-71].

Таким образом, выявление генетических основ метаболических и структурных особенностей клеток макроорганизма, прямо или косвенно задействованных в атерогенезе и поиск новых иммунологических мишеней в сочетании с коррекцией «классических» факторов риска позволят выработать индивидуальную стратегию профилактики и лечения АС и продлить жизнь миллионам людей.

Литература / References:

1. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012. September. 32 (9): 2045–2051. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705.
2. Lauper K., Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2017. 39:447. doi:10.1007/s00281-017-0632-2.
3. Qi H., Yang S., Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis. Front. Immunol. 2017. 8:928. doi:10.3389/fimmu. 2017. 00928
4. Lai W. K. C., Kan M. Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015. 67 (1):1–12. doi:10.1159000437098
5. Gimbrone M. A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circulation Research. 2016. 118 (4):620–636. doi:10.1161circresaha. 115.306301
6. Magenta A., Greco S., Capogrossi M. C., Gaetano C., Martelli F. Nitric Oxide, Oxidative Stress, and p66Shc Interplay in Diabetic Endothelial Dysfunction. BioMed Research International. 2014. 2014:1-16. doi:10.1155/2014/193095
7. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. World J Cardiol. 2015. 7 (11):719-741. doi:10.4330wjc.v7.i11.719

8. Chen Z., Wen L., Martin M., Hsu C.-Y., Fang L., Lin F.-M., Lin T.-Y., McKenna J. G., Geary G., Zhao Y., Johnson D. A., Chen J.-W., Lin S.-J., Chien S., Huang H.-D., Miller Y. I., Huang P.-H., Shyy Y-J. Oxidative Stress Activates Endothelial Innate Immunity via Sterol Regulatory Element Binding Protein 2 (SREBP2) Transactivation of MicroRNA-92a. Circulation. 2015. 131(9):805–814. doi:10.1161/circulationaha.114.013675
9. Campbell L. A., Rosenfeld M. E. Infection and Atherosclerosis Development. Archives of Medical Research. 2015. 46 (5):339–350. doi:10.1016j.arcmed.2015.05.006
10. Zhang X., Tang Q., Xu L. Herpes simplex virus 2 infects human endothelial ECV304 cells and induces cell apoptosis synergistically with ox-LDL. The Journal of Toxicological Sciences. 2014. 39 (6):909–917. doi:10.2131/jts.39.909
11. Salvador B., Arranz A., Francisco S., Córdoba L., Punzón C., Llamas M. Á., Fresno, M. Modulation of endothelial function by Toll like receptors. Pharmacological Research. 2016. 108:46–56. doi:10.1016/j.phrs.2016.03.038
12. Weiner S. D., Ahmed H. N., Jin Z., Cushman M., Herrington D. M., Nelson J. C., Di Tullio M. R., Homma S. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Heart. 2014. 100 (11):862–866. doi:10.1136/heartjnl-2013-304893
13. Mahmoud M. M., Kim H. R., Xing R., Hsiao S., Mammoto A., Chen J., Serbanovic-Canic J., Feng S., Bowden N. P., Maguire R., Ariaans M., Francis S. E., Weinberg P. D., van der Heiden K., Jones E. A., Chico T. J. A., Ridger V., Evans P. C. TWIST1 Integrates Endothelial Responses to Flow in Vascular Dysfunction and Atherosclerosis. Circ Res. 2016. 119 (3):450-622016. doi:10.1161circresaha.116.308870
14. Hou H.-F., Yuan N., Guo Q., Sun T., Li C., Liu J.-B., Li Q. W., Jiang B.-F. Citreoviridin Enhances Atherogenesis in Hypercholesterolemic ApoE-Deficient Mice via Upregulating Inflammation and Endothelial Dysfunction. PLoS ONE. 2015. 10 (5):e0125956. doi:10.1371/ journal.pone.0125956
15. Burgner D. P., Sabin M. A., Magnussen C. G., Cheung M., Sun C., Kahonen M., Hutri-Kahonen N., Lehtimaki T., Jokinen E., Laitinen T., Viikari J. S.A., Raitakari O. T., Juonala M. Early childhood hospitalisation with infection and subclinical atherosclerosis in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis. 2015. 239 (2): 496–502. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.02
16. Xin H., Deng K., Fu M. Post-transcriptional gene regulation by RNA-binding proteins in vascular endothelial dysfunction. Science China Life Sciences. 2014. 57 (8):836–844. doi:10.1007s11427-014-4703-5
17. Harrison D. G. From ST segments to endothelial pathophysiology hypercholesterolemia and endothelial superoxide production. Journal of Clinical Investigation. 2014. 124 (2):473–475. doi:10.1172jci70336
18. Zhang Y., Li X., Pitzer A. L., Chen Y., Wang L., Li P. L. Coronary Endothelial Dysfunction Induced by Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Protein with Pyrin Domain Containing 3 inflammasome activation during hypercholesterolemia: beyond inflammation. Antioxid Redox Signal. 2015. 22 (13):1084-96. doi: 10.1089/ars.2014.5978.
19. Rathouska J., Jezkova K., Nemeckova I., Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. Atherosclerosis. 2015. 243 (2):383–388. doi:10.1016j. atherosclerosis.2015.10
20. Polovina M. M., Potpara, T. S. Endothelial Dysfunction in Metabolic and Vascular Disorders. Postgraduate Medicine. 2014. 126 (2):38–53. doi:10.3810pgm.2014.03.2739
21. Michel J.B., Ho-Tin-Noé B. Another story of Human Atherosclerosis. Ann. Vasc. Med. Res. 2017. 4 (4): 1069. ISSN:2378-9344
22. Remmerie A., Scott C.L. Macrophages and lipid metabolism. Cell Immunol. 2018. 330:27-42. doi:10.1016/j.cellimm.2018.01.020
23. Nagareddy P. R. , Murphy A. J. , Stirzaker R. A., Hu Y., Yu S., Miller R.G., Ramkhelawon B., Distel E., Westerterp M., Huang L. S., Schmidt A. M. , Orchard T. J., Fisher E. A., Tall A. R.,

Goldberg I. J. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis Cell Metab. 2013. 17:695-708. doi:10.1016/j.cmet.2013.04.001
24. Soehnlein O. Decision shaping neutrophil□platelet interplay in inflammation: From physiology to intervention. Eur J Clin Invest. 2018. doi:10.1111/eci.12871
25. Cochain C., Zernecke A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis Arch - Eur J Physiol. 2017. 469: 485. doi:10.1007/s00424-017-1941-y
26. Nagenborg J., Goossens P., Erik A.L., Biessen , Donners M. M.P.C. Heterogeneity of atherosclerotic plaque macrophage origin, phenotype and functions: Implications for treatment European Journal of Pharmacology. 2017. 816 (5):14-24. doi:10.1016j.ejphar.2017.10.005
27. Rogacev K.S., Cremers B. Zawada A.M., Seiler S., Binder N., Ege P., Grobe-Dunker G., Heisel I., Hornof F., Jeken J., N.M. Rebling, Ulrich C., Scheller B., M.Böhm, D. Fliser, Heine G.H. CD14++CD16+ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography J. Am. Coll. Cardiol. 2012. 60:1512-1520. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.019
28. Gardner S.E., Humphry M., Bennett M.R., Clarke M.C. Senescent Vascular Smooth Muscle Cells Drive Inflammation Through an Interleukin-1α-Dependent Senescence-Associated Secretory Phenotype. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015. 35(9):1963-74. doi:10.1161/ ATVBAHA.115.305896
29. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. Circ Res. 2016. 19. 118 (4):692-702. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
30. Wang J., Uryga A.K., Reinhold J., Figg N., Baker L., Finigan A., Gray K., Kumar S., Clarke M., Bennett M. Vascular Smooth Muscle Cell Senescence Promotes Atherosclerosis and Features of Plaque Vulnerability. Circulation. 2015. 132 (20):1909-19. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.115.016457
31. Childs B.G., Baker D.J., Wijshake T., Conover C.A., Campisi J., van Deursen J.M. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. Science. 2016. 354 (6311):472-477
32. Martínez G. J., Celermajer D. S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. Atherosclerosis. 2018. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027.
33. Escárcega R. O., Lipinski M. J., García-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Galvez-Romero J. L., Cervera R., Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews. 2018. 17 (7):703-708. ISSN 1568-9972. doi:10.1016j.autrev.2018.01.021
34. Quillard T., Franck G., Mawson T., Folco E., Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. Curr Opin Lipidol. 2017. 28: 434–441. doi:10.1097/MOL.0000000000000440
35. Chistiakov D., Grechko A., Myasoedova V., Melnichenko A., Orekhov A. The role of monocytosis and neutrophilia in atherosclerosis. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2018. doi:22. 10.1111/jcmm.13462.
36. Dragoljevic D., Westerterp M., Veiga C. B., Nagareddy P., Murphy A. J. Disordered haematopoiesis and cardiovascular disease: a focus on myelopoiesis. Clin Sci (Lond). 2018. 132 (17):1889-1899. doi:10.1042/CS20180111
37. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004. 303 (5663):1532-1535. doi:10.1126/science.1092385
38. Bonaventura A., Liberale L., Federico C., Alessandra V., Candela D.-C., Camici G. G. , Montecucco F., Dallegri F. The Pathophysiological Role of Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Diseases. Thromb Haemost. 2018. 118 (01): 006-027. doi:10.1160/TH17-09-0630
39. Jorch S. K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. Nat Med. 2017. 7. 23 (3):279-287. doi:10.1038/nm.4294

40. Dąbrowska D., Jabłońska E., Garley M., Sawicka-Powierza J., Nowak K. (2018). The Phenomenon of Neutrophil Extracellular Traps in Vascular Diseases. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2018. 66 (4):273-281 1-9. doi:10.1007/s00005-018-0505-y
41. Mozzini C., Garbin U., Fratta Pasini A. M., Cominacini L. An exploratory look at NETosis in atherosclerosis. Intern Emerg Med. 2017. 12:13. doi:10.1007/s11739-016-1543-2.
42. Grasso S., Neumann A., Lang I. M., Etscheid M., von Köckritz-Blickwede M., Kanse S. M., Interaction of factor VII activating protease (FSAP) with neutrophil extracellular traps (NETs). Thrombosis Research. 2018. 161:36-42. ISSN0049-3848. doi:10.1016/j.thromres.2017.11.012
43. Rada B. Neutrophil Extracellular Traps and Microcrystals. J Immunol Res. 2017. 2017: 2896380. doi:10.1155/2017/2896380
44. Kartika R. Pertiwi, Allard C. van der Wal, Dara R. Pabittei, Claire Mackaaij, Marinus B. van Leeuwen, Li X., Onno J. de Boer Neutrophil Extracellular Traps Participate in All Different Types of Thrombotic and Haemorrhagic Complications of Coronary Atherosclerosis. Thromb Haemost. 2018. 118 (06):1078-1087. doi:10.1055/s-0038-1641749
45. Gómez□Moreno D., Adrover J. M., Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation. Eur J Clin Invest. 2018. 2018:e12940. doi:10.1111/eci.12940
46. Carlucci P. M., Purmalek M. M., Dey A. K., Temesgen-Oyelakin Y., Sakhardande S., Joshi A. A., Lerman J. B., Fike A., Davis M., Chung J. H., Playford M. P., Naqi M., Mistry P., Gutierrez-Cruz G., Dell'Orso S., Naz F., Salahuddin T., Natarajan B., Manna Z., Tsai W. L., Gupta S., Grayson P., Teague H., Chen M. Y., Sun H. W., Hasni S., Mehta N. N., Kaplan M. J. Neutrophil subsets and their gene signature associate with vascular inflammation and coronary atherosclerosis in lupus. JCI Insight. 2018. 3 (8):99276. doi:10.1172/jci.insight.99276
47. Stakos D. A., Kambas K., Konstantinidis T., Mitroulis I., Apostolidou E., Arelaki S., Tsironidou V., Giatromanolaki A., Skendros P., Konstantinides S., Ritis K. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2015. 36 (22):1405-1414. doi:10.1093/eurheartj/ehv007
48. Vallés J., Lago A., Santos M. T., Latorre A. M., Tembl J. I., Salom J. B., Nieves C., Moscardó A. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. Thromb Haemost. 2017. 117 (10):1919-1929. doi:10.1160/TH17-02-0130
49. Kithcart A. P., Libby P. Casting NETs to predict cardiovascular outcomes. Eur J Prev Cardiol. 2018. 25 (7):759-761. doi:10.1177/2047487318766413
50. Gaul D. S., Stein S., Matter C. M. Neutrophils in cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2017. 38 (22):1702–1704. doi:10.1093/eurheartj/ehx244
51. Hoyer F. F., Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. *European Heart Journal*. 2017. 38 (7):465–472. doi:10.1093/eurheartj/ehx017
52. Franck G., Mawson T. L., Folco E. J., Molinaro R., Ruvkun V., Engelbertsen D., Liu X., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G. K., Michel J.-B., Nicoletti A., Lichtman A., Wagner D., Croce K. J., Libby P. Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury. Circulation Research. 2018. 123:33-42. doi:10.1161/CIRCRESAHA
53. Gil-Pulido J., Zernecke A. Antigen-presenting dendritic cells in atherosclerosis. European Journal of Pharmacology. 2017. 816: 25-31. doi:10.1016/j.ejphar.2017.08.016
54. Miteva K., Madonna R., De Caterina R., van Linthout S. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. Vascular Pharmacology. 2018. 107: 67-77. doi:10.1016/j.vph.2018.04.006
55. Engelbertsen D., Rattik S., Wigren M., Vallejo J., Marinkovic G., Schiopu A., Björkbacka H., Nilsson J., Bengtsson E. IL-1R and MyD88 signalling in CD4+ T cells promote Th17 immunity and atherosclerosis. Cardiovascular Research. 2018. 114 (1):180–187. doi:10.1093/cvr/cvx196
56. Teixeira V., Tam L.-S. Novel Insights in Systemic Lupus Erythematosus and Atherosclerosis. Front. Med. 2018. 4:262. doi:10.3389/fmed.2017.00262
57. Mihailovic P. M., Lio W. M., Yano J., Zhao X., Zhou J., Chyu K.-Y., Shah P. K., Cercek B., Dimayuga P. C. The cathelicidin protein CRAMP is a potential atherosclerosis self-antigen in ApoE(-/-) mice. PLoS ONE. 2017. 12(11):e0187432. doi:10.1371/journal.pone.0187432

58. Kyawa T., Tipping P., Toh B.-H., Bobika A. Killer cells in atherosclerosis. European Journal of Pharmacology. 2017. 816:67-75. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.009
59. Tabas I., Lichtman A. H. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. Immunity. 2017. 47 (4):621-634. ISSN 1074-7613. doi:10.1016/j.immuni.2017.09.008
60. Kyaw T., Winship A., Tay C., Kanellakis P., Hosseini H., Cao A., Li P., Tipping P., Bobik A., Toh B.H. Cytotoxic and proinflammatory CD8+ T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice. Circulation. 2013. 127 (9):1028-39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001347
61. Dumitriu I. E., Araguás E. T., Baboonian C., Kaski J. C. $CD4^{+}CD28^{null}$ T cells in coronary artery disease: when helpers become killers. *Cardiovascular Research.* 2009. 81 (1):11–19. doi:10.1093/cvr/cvn248
62. Akhavanpoor M., Wangler S., Gleissner C. A,, Korosoglou G., Katus H. A., Erbel C. Adventitial inflammation and its interaction with intimal atherosclerotic lesions. Front Physiol. 2014. 5:296. doi:10.3389/fphys.2014.00296
63. Hu D., Mohanta S. K., Yin C., Peng L., Ma Z., Srikakulapu P., Grassia G., MacRitchie N., Dever G., Gordon P., Burton F. L., Ialenti A., Sabir S. R., McInnes I. B., Brewer J. M., Garside P., Weber C., Lehmann T., Teupser D., Habenicht L., Beer M., Grabner R., Maffia P., Weih F., Habenicht A. J. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors. Immunity. 2015. 142 (6):1100-15. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.015
64. Srikakulapu P., Hu D., Yin C., Mohanta S. K., Bontha S. V., Peng L., Beer M., Weber C., McNamara C. A., Grassia G., Maffia P., Manz R. A., Habenicht A. J. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Multilayered Territorialized Atherosclerosis B-Cell Responses in Aged ApoE-/- Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016. 36 (6):1174-85. doi:10.1161/ ATVBAHA.115.306983
65. Yin C., Mohanta S. K., Srikakulapu P., Weber C., Habenicht A. J. Artery Tertiary Lymphoid Organs: Powerhouses of Atherosclerosis Immunity. Front Immunol. 2016. 7:387. doi:10.3389/fimmu.2016.00387
66. Huo M., Huang Y., Qu D., Zhang H., Wong W. T., Chawla A., Huang Y., Tian X. Y. Myeloid Bmal1 deletion increases monocyte recruitment and worsens atherosclerosis. FASEB J. 2017. 31:1097-1106. doi:10.1096/fj.201601030R
67. Ridker P. M., Libby P., MacFadyen J. G., Thuren T., Ballantyne C., Fonseca F., Koenig W., Shimokawa H., Everett B. M., Glynn R. J. CANTOS Trial Group. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur Heart J. 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy310
68. Khan R., Rheaume E., Tardif J. C. Examining the Role of and Treatment Directed at IL-1β in Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2018. 20 (11):53. doi:10.1007/s11883-018-0754-6
69. Lacy M., Atzler D., Liu R., de Winther M., Weber C., Lutgens E. Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. Pharmacol Ther. 2018. S0163-7258(18)30150-5. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.08.012
70. Pan H., Palekar R. U., Hou K. K., Bacon J., Yan H., Springer L. E., Akk A., Yang L., Miller M. J., Pham C. T., Schlesinger P. H., Wickline S. A. Anti-JNK2 peptide-siRNA nanostructures improve plaque endothelium and reduce thrombotic risk in atherosclerotic mice. Int J Nanomedicine. 2018. 13:5187-5205. doi:10.2147/IJN.S168556
71. Duivenvoorden R., Senders M. L., van Leent M. M. T., Pérez-Medina C., Nahrendorf M., Fayad Z. A., Mulder W. J. M. Nanoimmunotherapy to treat ischaemic heart disease. Nat Rev Cardiol. 2018. doi:10.1038/s41569-018-0073-1