

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Саранчина Ю.В.¹, Дутова С.В.¹, Килина О.Ю.¹, Кулакова Т.С.¹, Ханарин Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Абакан, e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru

Атеросклероз является одной из основных причин смертности населения как в России, так и во всем мире. Проблема атеросклероза изучается с различных сторон, и до сих пор некоторые вопросы атерогенеза остаются до конца не раскрытыми. Одним из перспективных направлений исследований является изучение атеросклеротических бляшек. В связи с чем целью данной статьи является анализ современных данных о составе и основных функциях иммунокомпетентных клеток, входящих в состав бляшки. Для этого был проведен поиск результатов фундаментальных и клинических исследований в базах данных PubMed и РИНЦ. В статье преимущественно уделяется внимание данным, полученным в течение двух последних лет, которые представлены в основном в зарубежных публикациях. В обзоре приведен перечень иммунокомпетентных клеток, входящих в состав атеросклеротических бляшек, а также обсуждается их роль в атерогенезе. Показано, что клеточный состав бляшек неоднороден: преобладающими популяциями являются макрофаги и лимфоциты, но также встречаются дендритные клетки, нейтрофилы и натуральные киллеры. Роль различных типов клеток в формировании атеросклеротических поражений сосудов все еще продолжает изучаться. На начальных этапах формирования атеросклеротических изменений стенок сосудов принимают участие в основном клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги и дендритные клетки. Их активация приводит к инфильтрации субэндотелиального пространства Т- и В-лимфоцитами. Среди клеток адаптивного иммунитета в составе бляшек преимущественно преобладают CD8+ Т-лимфоциты. Дальнейшее изучение клеточного состава бляшек позволит прогнозировать стадию развития атеросклероза и исход вызываемых им осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротические бляшки, иммунный ответ, макрофаги, лимфоциты.

CELLULAR STRUCTURE OF ATHEROSCLEROSTIC PLAGUES

Saranchina Yu.V.¹, Dutova S.V.¹, Kilina O. Y.¹, Kulakova T.S.¹, Hanarin N.V.¹

¹Federal State-Funded Educational Institution of Higher Professional Education «Katanov Khakass State University», Abakan, e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru

Atherosclerosis is the cause of population mortality in Russia and around the world. The problem of atherosclerosis is studied from different angles and still some questions of atherogenesis are not fully disclosed. The study of atherosclerotic plaques is one of the promising areas of research. The purpose of this article is analysis of modern data about the composition and the basic functions of immunocompetent cells composing the plaque. Search results of fundamental and clinical research was conducted in the databases PubMed and RISC. The article mainly focuses on data obtained in the last two years, which are represented mainly in foreign publications. The overview provides a list of immunocompetent cells comprising atherosclerotic plaques, and discusses their role in atherogenesis. It is shown that the cellular composition of plaques is heterogeneous: the predominant population are macrophages and lymphocytes, but there are also dendritic cells, neutrophils and natural killer cells. The role of different types of cells in the formation of atherosclerotic vascular lesions is still to be studied. Cells of innate immunity such as macrophages and dendritic cells play a major role in the initial stages of formation of atherosclerotic changes of the vessel walls. They activate T - and b-lymphocytes, which infiltrate the subendothelial space of blood vessels. CD8+ T-lymphocyte dominated among cells of adaptive immunity in the composition of the plaques. Further study of the cellular composition of plaques can predict the stage of development of atherosclerosis and outcome of the complications caused by them.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaques, immune response, macrophages, lymphocytes.

Основными причинами смертности и инвалидизации трудоспособного населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Для снижения данных показателей необходимо проводить своевременную профилактику и выявлять маркеры

атеросклеротических поражений сосудов (АПС) в донозологический период. В связи с этим изучение иммунопатогенеза атеросклероза (АС) является актуальной проблемой.

В последнее десятилетие появляется все больше данных, доказывающих, что АС могут быть поражены не только коронарные артерии, но и другие сосудистые бассейны: сонные артерии и артерии нижних конечностей. При этом показано, что существует большое количество больных, у которых регистрируются признаки одновременного поражения АС двух и более сосудистых бассейнов. В данном случае речь идет о мультифокальном АС (МФА).

Частота выявления проявлений МФА, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах (от 13,5% до 94%), что объясняется разнообразием методов выявления, большим количеством критериев как атеросклеротического поражения артерий, так и самого МФА, а также различной клинической характеристикой пациентов [2]. В России проявления МФА выявляются чаще, чем в развитых странах Европы и Северной Америки [3].

В связи с тем, что проблема АС изучается с различных сторон, уже достигнуты огромные успехи в области его профилактики и лечения [4; 5]. Но, несмотря на это, специалисты в области современной кардиологии до сих пор сталкиваются с атеросклеротическими поражениями различных сосудистых бассейнов, которые могут протекать как с ярко выраженной симптоматикой, так и в латентной форме [6; 7].

Одним из ключевых направлений изучения патогенеза АС является изучение структуры атеросклеротических бляшек (АСБ), которое осуществляется с помощью инструментальных и лабораторных методов. Посредством инструментальных методов (внутрисосудистое ультразвуковое исследование, различные виды томографии: позитронно-эмиссионная [8; 9], магнитно-резонансная [10], мультиспиральная компьютерная [11; 12]) происходит установление местоположения, визуализация, оценка риска дестабилизации и разрыва бляшки.

На сегодняшний день уже достаточно хорошо изучен состав АСБ, в который входят: гладкомышечные, эндотелиальные, иммунные и пенистые клетки [13]. Данные результаты были получены с помощью лабораторных методов, основными из которых являются иммуногистохимическое исследование и проточная цитометрия. При этом состав иммунных клеток, входящих в состав АСБ, в различных публикациях освещен фрагментарно. В связи с этим **целью** данного обзора является анализ современных данных о составе и основных функциях иммунокомпетентных клеток, входящих в состав АСБ.

Материалы и методы

Для получения данных о клеточном составе АСБ был выполнен поиск результатов фундаментальных и клинических исследований в базах данных PubMed и РИНЦ. Поиск

проводился по ключевым словам: «атеросклероз», «атеросклеротическая бляшка», «лимфоциты», «макрофаги», «нейтрофилы», «культивирование клеток», «эндартерэктомия», и охватывал период с 2000 по 2017 год. В анализируемом периоде прослеживается динамика изучения клеточного состава АСБ. Всего было просмотрено более 100 публикаций. Из них было отобрано 49 источников, которые легли в основу данного обзора. В обзоре литературы преимущественно уделяется внимание данным, полученным в течение двух последних лет (2016-2017 годы), которые представлены в основном в зарубежных публикациях.

1. Виды иммунокомпетентных клеток, формирующих АСБ

Проведенный анализ литературы показал, что клеточный состав бляшек достаточно разнообразен. При этом все популяции клеток по функциональному значению и времени появления в очаге поражения можно разделить на две группы: клетки врожденного и адаптивного иммунитета (таблица).

Клетки, входящие в состав АСБ*

Кластеры дифференцировки (маркеры)	Клетки врожденного иммунитета
M1 (CD 68) и M2 (CD 163)	Макрофаги
CD66b	Гранулоциты
CD16,CD56	Натуральные киллеры (NK–клетки)
CD1a, CD1c, CD1d и молекул CD83, CD80, CD86 и DC-SIGN	Дендритные клетки
Кластеры дифференцировки (маркеры)	Клетки адаптивного иммунитета
CD3+ CD4+	T–лимфоциты хелперы (T-helper cells, Th1)
CD3+ CD8+	T–лимфоциты киллеры (Th2)
CD19	B-лимфоциты
CD4+CD25+	T-регуляторы, T-супрессоры (Th3)
CD57+ CD8+	Натуральные киллеры T-лимфоциты (Natural Killer T-cell, NKT–клетки)

Примечание: *по данным Leroyer A.S. et. al., 2007 [14], Ж.-Ш. Гривель и др., 2012 [15], Profumo E. et. al., 2013 [16], Бобрышев Ю.В. и др., 2013 [17], Рагино Ю.И., 2012 [18], Шишкина В.С. и др., 2014 [19], Воробьева Д.А. и др., 2014 [20], Shalhoub J. et. al., 2016 [21], Karadimou G. et. al., 2014 [22].

Наличие лейкоцитов в зоне атеросклеротического поражения было выявлено уже в 80-е годы XX века [9]. Согласно результатам ранних исследований считалось, что в АСБ содержатся только макрофаги, но позже было показано, что в них также находятся T- и B-лимфоциты, нейтрофилы и дендритные клетки [23; 24]. Согласно существующей воспалительной теории атерогенеза ключевыми клетками, формирующими АСБ, являются макрофаги и лимфоциты [9].

В реализации воспалительного процесса наряду с иммунными клетками принимают участие эндотелиальные клетки (ЭК) кровеносных сосудов. Они способны запускать воспаление, определять его место, степень выраженности и длительность [25].

С одной стороны, активация эндотелия приводит к защите и восстановлению поврежденных сосудов. Но, с другой стороны, в результате гиперпродукции медиаторов воспаления развивается эндотелиальная дисфункция. В результате этого повышается проницаемость сосудистой стенки, что приводит к накоплению аполипопротеин В-содержащих липопротеинов, которые взаимодействуют с внеклеточным матриксом. Данный комплекс способствует задержке липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в стенке сосудов с последующей их модификацией с помощью активных форм кислорода. Окисленные формы ЛНП стимулируют ЭК к синтезу хемокинов и молекул адгезии для привлечения и трансмиграции моноцитов крови, которые, проникая в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги [26].

1.1. Клетки врожденного иммунного ответа

Основная функция макрофагов заключается в поглощении токсичных молекул и поврежденных собственных клеток, которое сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов [27]. В реализации АПС макрофаги играют огромную роль [28; 29]. Благодаря наличию на их поверхности рецепторов они могут захватывать окисленные ЛНП и другие липиды, что приводит к их активации и последующей дифференцировке в пенные клетки [30]. Данный процесс лежит в основе формирования начального очага поражения стенок сосудов. Макроскопически этот процесс определяется как липидная полоска на интиме [31-33].

В современных исследованиях показано, что макрофаги, входящие в состав АСБ, неоднородны по своей популяции. Так, в публикациях встречаются сведения о том, что в состав бляшек входят два фенотипа макрофагов: M1 (CD 68) и M2 (CD 163), но в зависимости от характера поражения доминирует только один тип клеток [19; 22].

Функциональная активность макрофагов обоих типов определяется спектром продуцируемых цитокинов. Было показано, что в липидных пятнах/полосах и атеромах обнаружено повышение лиганда хемокина CC24 (chemokine C-C ligand, CCL24), что свидетельствует о повышении функциональной активности макрофагов типа M2, которые способствуют хронизации процесса. Также преобладание в АСБ макрофагов фенотипа M2 обеспечивает репарацию ткани и тем самым способствует ее стабилизации [19; 22].

Высокие уровни продукции лиганда хемкина CC3 (chemokine C-C ligand, CCL3) в фиброатеромах свидетельствуют о преобладании в них макрофагов типа M1. Эти клетки обеспечивают острый воспалительный процесс, который приводит к дестабилизации фиброзной покрышки и ее возможному разрыву [19; 34].

Таким образом, существенное влияние на процессы формирования, стабилизации АСБ или на развитие осложненного атеросклеротического поражения оказывает баланс между функциональной активностью M1 и M2 субпопуляций макрофагов.

Высокие уровни M2 типа макрофагов - моноцитов при АС также были обнаружены в периферической крови. В работе Zhuang J. с соавторами (2017) указывается на то, что в крови больных на разных стадиях АС наблюдается преобладание M2 над дендритными клетками [35].

Кроме лимфоцитов и макрофагов в составе АСБ встречаются и нейтрофилы [36]. Указывается на то, что они принимают участие в формировании АСБ на ранних стадиях и способствуют хемотаксису некоторых субпопуляций моноцитов. Обсуждается роль нейтрофилов в разрыве АСБ. Так, было показано, что в нестабильной АСБ в месте ее эрозии и в извлеченных тромбах, образовавшихся в результате разрыва фиброзной покрышки, обнаруживается большое количество нейтрофилов. Результаты некоторых исследований позволяют считать, что чем больше нейтрофилов входит в состав АСБ, тем тяжелее протекает ишемическая болезнь сердца [37]. В работе Li T. с соавторами (2017) показано, что у пациентов со смешанными бляшками при высоком нейтрофильно-лимфоцитарном коэффициенте наблюдается более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [38].

В качестве одной из гипотез механизмов разрыва бляшек рассматривается версия об участии в этом процессе лимфоцитов - натуральных киллеров (NK - Natural killer cells), которые были обнаружены в АСБ человека и мыши. Они, вероятно, вызывают гибель клеток и развитие некроза, что приводит к потенциальному разрыву бляшек [39]. Роль NK-клеток в реализации АПС продолжает изучаться.

Одним из ключевых этапов в исследовании атерогенеза является обнаружение дендритных клеток в пораженных АС стенках сосудов. Основной функцией дендритных клеток является захват и презентация антигенов. Они способны поглощать различные антигены и представлять их в комплексе с молекулами МНС (Main Hystocompatibility Complex) I и II классов для Т-лимфоцитов [40].

По своему происхождению дендритные клетки делятся на две основные субпопуляции в зависимости от клетки-предшественника: миелоидные и лимфоидные дендритные клетки. Первый тип клеток способен экспрессировать на своей поверхности кластер дифференцировки (Cluster of differentiation, CD) CD11c, толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) 2-5 типов. При активации соответствующими антигенами (в основном бактериальными) миелоидные дендритные клетки синтезируют интерлейкин 12 (IL-12), что сопровождается поляризацией иммунного ответа по Th1-типу (T-helper cells 1). В отличие от

миелоидных, лимфоидные дендритные клетки несут на поверхности TLR7 и TLR9 рецепторы. В ответ на активационные сигналы этот тип клеток посредством продукции IL-4, IL-10 и интерферонов альфа и бета (INF α и INF β) запускает образование Th2-типа клеток, участвующих в гуморальном иммунном ответе [41].

В стенках сосудов, пораженных АС, регистрировалось наличие дендритных клеток преимущественно миелоидного происхождения. При этом в периферической крови концентрация данных клеток была статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об активной миграции дендритных клеток в очаг воспаления. Также отмечено, что увеличение числа дендритных клеток связано с дестабилизацией АСБ [42].

Так же как и для макрофагов, триггером для активации дендритных клеток являются окисленные ЛНП, которые стимулируют выработку ими молекул CD40 [40]. Показано, что в АСБ эти молекулы встречаются в большом количестве. Результаты исследований Mach F. с соавторами (1998) продемонстрировали, что антитела нейтрализуют молекулу CD40, что приводит к уменьшению роста АСБ и изменению ее качественного состава [43].

В литературе встречаются сведения о возможности использования дендритных клеток в качестве иммуномодуляторов при АС. Это предположение основано на том, что активированные дендритные клетки подавляют Th1-тип клеток и не дают развиваться клеточному иммунному ответу [44].

Следовательно, в реализации воспалительной реакции в стенках сосудов ключевую роль играют не только макрофаги, но и дендритные клетки.

Таким образом, клетки врожденного иммунного ответа являются обязательными участниками атерогенеза. При этом их активность может быть обусловлена модификацией эпигенома миелоидных клеток в результате длительного взаимодействия с окисленными ЛНП. Данный процесс лежит в основе непрерывности преактивации иммунных клеток и, как следствие, способствует формированию еще одного механизма иммунной памяти у клеток врожденного иммунитета [45].

1.2. Клетки адаптивного иммунного ответа

Проведенный анализ литературы показал, что в состав АСБ входят Т-лимфоциты (преимущественно субпопуляций CD3+CD4+ и CD3+CD8+). Также были обнаружены, но в меньшем количестве В-лимфоциты [14-16; 20; 22]. Основная функция Т-лимфоцитов заключается в реализации клеточного иммунного ответа в бляшке, в то время как В-лимфоциты ответственны за продукцию антиатеросклеротических антител [46].

Было выявлено, что клеточный состав АСБ отличается от состава иммунных клеток крови и характеризуется большим содержанием CD8+ Т-лимфоцитов, и они более

активированы, чем CD4+, так как для них характерна экспрессия высокого уровня маркеров активации - CD25, CD38 и человеческих лейкоцитарных антигенов, связанных с локусом D (Human Leukocyte Antigens D Related, HLA-DR) [15]. Описанные различия в клеточном составе АСБ наблюдались в зависимости от типа бляшек. Так, в работе Leroyer A.S. с соавторами (2007) было показано, что в составе «асимптомных» или «стабильных» бляшек содержится больше лимфоцитов, макрофагов, гранулоцитов и эндотелиальных клеток, чем в «нестабильных» или «симптомных» [18].

Основной субпопуляцией CD4+ клеток в АСБ являются Th1-лимфоциты. Вероятно, за счет синтеза INF γ и фактора некроза опухоли- α они оказывают проатерогенный эффект. Также в составе АСБ были обнаружены Т-хелперы, синтезирующие IL-17. Продукция данного цитокина усиливает иммунный ответ. В литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что именно Th1- и Th17-лимфоциты способствуют прогрессированию АС [47].

В составе бляшек также были обнаружены регуляторные Т-лимфоциты (Treg). Результаты исследований, проведенных Xue-Mei L. с соавторами (2017), показали, что в АСБ мышей наблюдается снижение количества этих клеток, что свидетельствует об их важной антиатеросклеротической роли [48].

В развитии АСБ также указывается на роль НКТ-клеток. Они принимают участие в атерогенезе на ранних стадиях, продуцируя IFN- γ , привлекают в очаг поражения другие клетки и запускают активацию Th1- и Th2-типов иммунного ответа. Считается, что данный тип клеток приводит к повышению синтеза аутоантител против окисленных ЛНП, что сопровождается осложнением атеросклеротического поражения. Также известно, что НКТ-клетки продуцируют IL-18, который способствует дестабилизации АСБ, повышая пролиферативные процессы в стенке сосуда. Кроме того, НКТ-клетки, наряду с макрофагами и дендритными клетками, распознают окисленные ЛПН и представляют их в комплексе с МНС-подобным поверхностным белком CD1d [49].

Обнаружение в составе АСБ иммунокомпетентных клеток свидетельствует о том, что в стенках сосудов происходит местное воспаление. Вероятно, это можно объяснить тем, что антигены, ответственные за активацию Т-клеток, имеют вирусное или внутриклеточное происхождение (например, белки теплового шока или продукты перекисного окисления липидов), что вызывает активацию локального иммунного ответа [15].

Заключение

Таким образом, проблема АС и вызываемых им осложнений на сегодняшний день является одной из наиболее обсуждаемых в развитии ССЗ. Современная теория атерогенеза базируется на представлении о том, что АС - это хронический воспалительный процесс,

развивающийся локально в артериальной стенке на фоне накопления окисленных липопротеидов, обладающих антигенными свойствами [47]. Последующий процессинг этих молекул вызывает активацию клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета, что сопровождается инфильтрацией стенки различными видами лейкоцитов. При этом разные типы клеток могут обладать как провоспалительным и проатерогенным эффектом, так и выступать в качестве протективных. При этом преобладающий тип клеток определяет выраженность и направленность воспалительного процесса.

Обнаружение в составе АСБ всех видов иммунокомпетентных клеток еще раз подчеркивает воспалительный характер АС. Среди них особую роль играют макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, а также НКТ-клетки, как патологические факторы начального звена атеросклеротических изменений стенок сосудов. Дальнейшее изучение клеточного состава бляшек и его корреляция с показателями периферической крови позволит в дальнейшем прогнозировать стадию АСБ и исход вызываемых ими осложнений.

Результаты получены в рамках выполнения гос. задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ).

Список литературы

1. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) / Бубнова М.Г. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 4 (96). - С. 1-84.
2. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клиничко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения / Р.Ф. Акберов, А.З. Шарафеев, М.К. Михайлов и др. – Казань: Идел-Пресс, 2008. – 214 с.
3. Факторы риска и предикторы значимого прогрессирования атеросклероза у больных с хронической ишемией нижних конечностей / Н.С. Носенко, Е.М. Носенко, Л.В. Дадова и др. // Терапевт. арх. – 2010. – № 10. – С. 56–60, 112.
4. Cooke P.J., Wilson M.A. Biomarkers of peripheral arterial disease // J. Am. Coll. Cardiol, 2010, vol. 55, no 19, pp. 2017–2023.
5. Взаимосвязь между структурными изменениями атеросклеротических бляшек каротидных артерий и инфарктом миокарда / В. Гайгалайте [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 21–25.
6. Одномоментные хирургические вмешательства на коронарном и каротидном бассейнах в лечении мультифокального атеросклероза / Э.Р. Чарчян [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 9. – С. 46–51.

7. Волькова М.А. Возрастные аспекты течения мультифокального атеросклероза у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2015. – 140 с.
8. Морфологические особенности атеросклеротических бляшек в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца / М.Г. Митрошкин [и др.] // Кардиологический вестник. – 2013. - № 8 (1). – С. 35-40.
9. Нозадзе Д.Н. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. - № 3. – С. 4-10.
10. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А.И. Ершова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. - № 6. – С. 56-63.
11. Структурные изменения атеросклеротических бляшек по данным мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении / Н.А. Барышева // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. - № 4. – С. 5-14.
12. Количественная оценка поляризационных характеристик атеросклеротических бляшек коронарных артерий на разных стадиях развития / Е.В. Губарькова // Современные технологии в медицине. – 2015. - № 7 (4). – С. 39-49.
13. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки / Д.Н. Нозадзе, А.В. Рвачева, Е.И. Казначеева и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. - № 3. - С. 25-36.
14. Leroyer A.S., Isobe H., Lesèche G. et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques // Journal of the American College of Cardiology, 2007, vol. 49 (7), pp. 772-777.
15. Новый метод анализа клеточного состава атеросклеротических бляшек / Ж.-Ш. Гривель [и др.] // Креативная кардиология. – 2012. - № 1. – С. 26-40.
16. Profumo E., Buttari B., Tosti M.E. et al. Plaque-infiltrating T lymphocytes in patients with carotid atherosclerosis: an insight into the cellular mechanisms associated to plaque destabilization // J Cardiovascular Surg (Torino), 2013, vol. 54 (3), pp. 349-357.
17. Бобрышев Ю.В. Дендритные клетки и их потенциальная значимость для иммунотерапии атеросклероза / Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. - № 4. – С. 4-15.
18. Рагино Ю.И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений // Атеросклероз. – 2012. - № 8 (1). – С. 61–64.

19. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека / В.С. Шишкина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. - № 4. – С. 62-70.
20. Иммунологический анализ атеросклеротических бляшек человека в системе культивирования ex vivo / Д.А. Воробьева [и др.] // Кардиология. – 2016. - № 56 (11). – С. 78-85.
21. Shalhoub J., Viiri L.E., Cross A.J. et al. Multi-analyte profiling in human carotid atherosclerosis uncovers pro-inflammatory macrophage programming in plaques // *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, vol. 115, no. 5, pp. 1-9.
22. Karadimou G., Folkersen L., Berg M. et al. Low TLR7 gene expression in atherosclerotic plaques is associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events // *Cardiovascular Research*, 2017, vol. 113, pp. 30–39.
23. Galkina E., Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis // *Curr. Drug Targets*, 2007, vol. 8, pp. 1239–1248.
24. Weber C., Zernecke A., Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models // *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, pp. 802–815.
25. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2014, vol. 306 (3), pp. 317-25.
26. Ruparelia N., Chai J.T., Fisher E.A., Choudhury R.P. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies // *Nat Rev Cardiol.*, 2017, vol. 14 (3), pp. 133-144.
27. Varol C., Yona S., Jung S. Origins and tissue-context-dependent fates of blood monocytes // *Immunol. Cell Biol.*, 2009, vol. 87, pp. 30–38.
28. Geissmann F. et al. Blood monocytes: distinct subsets, how they relate to dendritic cells, and their possible roles in the regulation of T-cell responses // *Immunol. Cell Biol.*, 2008, vol. 86, pp. 398–408.
29. Ley K., Laudanna C., Cybulsky M.I., Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated // *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 7, pp. 678–689.
30. Greaves D.R., Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges // *J. Lipid Res.*, 2009, vol. 50 (Suppl), pp. S282–S286.
31. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 27, pp. 165–197.
32. Fuijkschot W.W., Morrison M.C., Zethof I.P.A. et al. Lps-Induced Systemic Inflammation does not Alter Atherosclerotic Plaque Area or Inflammation in Apoe3*Leiden Mice in the Early Phase Up to 15 Days // *Shock*. 2017. doi: 10.1097/SHK.0000000000001026. [Epub ahead of print].

33. Gisterå A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis // *Nat Rev Nephrol.*, 2017, vol. 13 (6), pp. 368-380.
34. Vyoma K. Patel, Helen Williams, Stephen C.H. Li et al. Medbury Monocyte inflammatory profile is specific for individuals and associated with altered blood lipid levels // *Atherosclerosis*, 2017, vol. 263, pp. 15-23.
35. Zhuang J., Han Y., Xu D. et al. Comparison of circulating dendritic cell and monocyte subsets at different stages of atherosclerosis: insights from optical coherence tomography // *BMC Cardiovasc Disord.*, 2017, vol. 18, no. 17 (1), pp. 270.
36. Сергиенко И.В. Влияние хемокинов на формирование атеросклеротического поражения за счет регулирования функции лейкоцитов / И.В. Сергиенко, Д.Н. Нозадзе, Е.И. Казначеева // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2012. - № 3. - С. 37-47.
37. Woudstra L., Biesbroek P.S., Emmens R.W. et al. Lymphocytic myocarditis occurs with myocardial infarction and coincides with increased inflammation, hemorrhage and instability in coronary artery atherosclerotic plaques // *Int J Cardiol.*, 2017, vol. 1, no. 232, pp. 53-62.
38. Li T., Gu C., Wang F. et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Presence of Noncalcified or Mixed Coronary Atherosclerotic Plaques // *Angiology*, 2017, doi: 10.1177/0003319717718330.
39. Kyaw T., Tipping P., Toh B.H., Bobik A. Killer cells in atherosclerosis // *Eur J Pharmacol.*, 2017, vol. 5, pp. S0014-2999 (17)30321-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.009.
40. Дендритные клетки в атерогенезе: идентификация и патофизиологическая значимость / Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // *Патогенез.* - 2013. - Т. 11, № 1. - С. 6-15.
41. Bobryshev Y.V. Dendritic cells and their role in atherogenesis // *Lab Invest.* - 2010. - Vol. 90. - P. 970-984.
42. Shi H. Ge J., Fang W. et al. Peripheral-blood dendritic cells in men with coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.*, 2007, no. 100, pp. 593-7.
43. Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза / А.М. Карпов [и др.] // *Internal Medicine Cardiology Rheumatology.* – 2015. - № 8 (109) - 9 (110). – С. 4-8.
44. Hermansson A., Johansson D.K., Ketelhuth D.F. et al. Immunotherapy with tolerogenic apoli protein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice // *Circulation*, 2011, no. 123, pp. 1083-91.
45. Christ A., Bekkering S., Latz E., Riksend N.P. Long-term activation of the innate immune system in atherosclerosis // *Seminars in Immunology*, 2016, vol. 28, pp. 384–393.
46. Карагодин В.П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины - роль в атерогенезе / В.П. Карагодин, Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // *Патогенез.* – 2014. – Т. 12. - № 1. – С. 21-35.

47. Особенности показателей Т-клеточного иммунитета при атеросклерозе сонных артерий / А.К. Осокина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2016. - № 1. – С. 52-57.
48. Xue-Mei L., Jie C., Xuan D. et al. Changes in CD4+CD25+ Tregs in the pathogenesis of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice // Exp Biol Med (Maywood), 2017, vol. 242 (9), pp. 918-925.
49. Gijs H.M. van Puijvelde, J. Kuiper NKT cells in cardiovascular diseases // European Journal of Pharmacology, 2017, vol. 816, pp. 47-57.