

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.13-004.6:617-089

### КЛЕТОЧНОПОСРЕДОВАННЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ В МЕХАНИЗМАХ ИНИЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ И ЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИИ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗКОЖНЫХ ВНУТРИКОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**Т.Н. МАЛОРОДОВА**  
**С.Ю. ГРИГОРОВА**  
**Ю.И. АФАНАСЬЕВ**

*Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет*

*e-mail: malorodova@bsu.edu.ru*

Обзор посвящен новым данным литературы, касающимся участия клеточного звена иммунитета, системы цитокинов в развитии атеросклеротического процесса и при проведении коронарной ангиопластики.

Ключевые слова: атеросклероз, рестеноз, Т-лимфоциты, НК-клетки, интерлейкин  $\beta$ , интерлейкин 6, интерлейкин 10, интерлейкин 18, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения большинства развитых стран, составляя до 40% всех случаев смерти. В 2007 году смертность от болезней системы кровообращения достигла 811 человек на 100 тыс. населения, при этом смертность от ишемической болезни сердца составила 607 тысяч человек [1].

Основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз. В настоящее время доминируют две теории развития атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и «липидно-инfiltrационная» теория. Многие крупные кооперативные исследования показали, что повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности является важным фактором риска, снижение которого ведет к замедлению прогрессирования, а в ряде случаев и к регрессу коронарного атеросклероза. Это было показано при проведении ангиографических исследований, что подтверждает липидно-инfiltrационную теорию [2].

В основе теории атерогенеза Рассела Росса «ответ на повреждение» представлено развитие атеросклеротической бляшки в результате повреждения эндотелия различными факторами. Такими факторами являются окись углерода, повышение артериального давления, эмоциональное или физическое перенапряжение и дислипидемия [3].

В целом, в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что обе гипотезы не противоречат друг другу и во многом дополняют одна другую [4]. Однако, роль иммунно-воспалительного компонента в патогенезе атеросклероза остается не полностью изученной.

Показано, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП) активируют макрофаги и Т-клетки [5]. При увеличении концентрации окисленных ЛНП увеличивается выработка антител [6]. Кроме того, антигенами при развитии атеросклеротической бляшки могут служить белки теплового шока 60 [7].

Выявлено, что окисленные ЛНП экспрессируют на макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках (ГМК), находящихся в бляшке, молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса [8].



Экспрессия МНС II класса на эндотелиальных и ГМК обусловлена также действием интерферона  $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ), вырабатываемого активированными Т-лимфоцитами [8]. При этом в культуре клеток ИНФ $\gamma$  ингибирует у крыс пролиферацию ГМК и их сократительных волокон [9].

Th1 клетки характеризуются выработкой фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), ИНФ $\gamma$  и активацией макрофагов [10]. Основными функциями ИНФ $\gamma$  являются: прямая антивирусная активность, активация макрофагов, стимуляция МНС II класса, регуляция синтеза изотипов иммуноглобулинов В-лимфоцитов, активация естественных киллеров (NK-клеток) [11]. Установлено, что Т-клетки бляшки продуцируют ИНФ $\gamma$ , что свидетельствует о преобладании Th1-клеточного ответа при атеросклерозе [6]. ИНФ $\gamma$  продуцируется и NK-клетками. Выявлено, что NK-клетки также вырабатывают TRAIL (TNF related apoptosis induced ligand), относящиеся к семейству фактора некроза опухоли [11]. Однако, к настоящему времени в полной мере, роль NK-клеток в развитии атеросклероза изучена недостаточно.

При исследовании субпопуляции CD4+CD25+ клеток, выявлено, что их количество у ApoE-KO мышей достоверно снижено ( $7,2 \pm 0,13\%$ ) по сравнению с мышами без атеросклеротического поражения ( $9,4 \pm 0,2\%$ ). При переносе CD4+CD25+ ApoE-KO мышам прогрессирование атеросклероза замедляется при сравнении с применением CD4+CD25- или раствора PBS. Однако, необходимо учитывать, что количество вводимых CD4+CD25+ клеток в приведенном эксперименте значительно больше их количества в периферической крови, что составляет от 2 до 5% от всех лимфоцитов [12]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований. Так, показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом количество CD4+CD25+ клеток снижено [13].

При атеросклерозе установлена связь Th3 ответа с увеличенным в крови уровнем холестерина и триглицеридов у ApoE-KO мышей, находящихся на холестериновой диете, и C57BL/6J мышей, получающих полноксимер Р-407, с повышенным содержанием трансформирующего ростового фактора  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) и количеством TGF- $\beta 1$ +CD4+Th3 клеток в бляшках и печени в сочетании с возрастанием Th3-зависимых IgG2b к oxLDL [14].

Роль CD8 клеток при атеросклеротическом процессе изучена меньше. CD8 лимфоциты обнаружены в периферических отделах липидных полосок. При исследовании ФНО-подобных молекул CD137, вырабатываемых CD8-клетками и являющихся кофакторами взаимодействия Т-клеток, показано, что они связываются с CD137L молекулами макрофагов [15]. Взаимодействие CD137L с эндотелиальными клетками предопределяет активацию последних с экспрессией CD137. При этом индуцируется ослабление пролиферации гладко-мышечных клеток. Агонист CD137 у ApoE-дефицитных мышей вызывает усиление воспаления. Вакцинация мышей с дефектом рецептора к ЛНП анти-CD99-апоптотической вакциной приводит к 30%-ному увеличению CD8+CD69+ клеток (CD69 – гликопротеин, участвующий в ранней активации Т- и NK-клеток) и снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [16].

NKT-клетки участвуют в распознавании липидов и образовании атеросклеротической бляшки в контенте с МНС-подобным поверхностным белком CD1d [17]. При этом установлена роль ApoE и ЛНП в представлении антигенов NKT-клеткам [18].

Из цитокинов наибольшее значение при атеросклерозе придается интерлейкину 1 (ИЛ-1), интерлейкину 6 (ИЛ-6), интерлейкину 10 (ИЛ-10), интерлейкину 18 (ИЛ-18). ИЛ-1 может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции, усиливая продукцию других цитокинов, простагландинов, а также синтез коллагена и фибронектина, стимулируя фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывая дегрануляцию тучных клеток. Все это способствует экссудативной и пролиферативной составляющей воспалительной реакции [19, 20].

Основными клетками синтезирующими ИЛ-1 $\beta$  являются моноциты, макрофаги, фибробласты, Т-, В-лимфоциты, NK- и эндотелиальные клетки [19]. Регуляция уровня ИЛ-1 может осуществляться ФНО, вырабатываемого эндотелиальными и ГМК [21, 22].

ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитоактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты

ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1, ФНО $\alpha$ . Прежде всего, это участие в реализации иммунной воспалительной реакции. По-видимому, ИЛ-6 более чем два других флоготенных цитокина влияет на синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гаптоглобина, ингибитора протеиназы, фибриногена, липопротеина-а). Его действие на местные проявления воспаления аналогично действию ИЛ-1. Известно, что ИЛ-6 способствует как обострению хронических, так и переходу острых воспалительных процессов в хронические. Выделяясь несколько позже, чем ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 является цитокином завершающим развитие воспалительной реакции [19, 23, 24].

ИЛ-10 – противовоспалительный цитокин, выполняющий роль деактиватора циркулирующих моноцитов, являясь продуцентом активированных лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, ИЛ-10 относится к одному из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов и активации макрофагов. Он угнетает стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеинами и высвобождение металлопротеиназы из макрофагов, а также активирует синтез тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 моноцитами. Обнаружена обратная зависимость между уровнем ИЛ-10 и тяжестью стенокардии напряжения [25].

Как показали исследования, ИЛ-18 у людей и модельных животных играет неблагоприятную роль, являясь предиктором сердечно-сосудистой смерти у больных стенокардией. Он способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки. В эксперименте на крысах установлено, что ИЛ-18 значительно увеличивает иммунореактивность, повышает пролиферативные процессы в сосудистой стенке. Ингибирование ИЛ-18 с помощью крысиного анти-ИЛ-18-IgG снижало формирование неоинтимы на 27% ( $p < 0,01$ ), число пролиферирующих клеток, экспрессию мРНК, ИНФ $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также вызывало деактивацию ядерного фактора карра В в поврежденных артериях [26].

ФНО $\alpha$  принадлежит к весьма заметным факторам в процессе воспаления. Он продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия и тучными клетками. По спектру клеток мишеней и биологических эффектов ФНО $\alpha$  напоминает ИЛ-1 и ИЛ-6. Эффекты этого цитокина весьма разнонаправлены и могут различаться при разных концентрациях, хотя, в целом, его следует отнести к провоспалительной группе. Цитотоксическое действие ФНО $\alpha$  имеет комплексную природу. Обладая способностью индуцировать апоптоз, ФНО $\alpha$  вызывает генерализацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота. ФНО $\alpha$  влияет на эндотелий, усиливая экспрессию на нем молекул адгезии, активируя макрофаги, нейтрофилы, увеличивая секрецию простагландинов, оказывая хемотаксическое действие на различные клетки и обуславливая синтез белков острой фазы воспаления [27, 28].

CD40L относится к семейству ФНО. CD40 экспрессируется эндотелиальными клетками в ответ на взаимодействие с ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ . При взаимодействии CD40 с CD40L, вырабатываемого CD4-клетками, а так же некоторыми CD8+ клетками, происходит активация эндотелия. В процесс также вовлекаются макрофаги во взаимодействии с CD40 эндотелиальных клеток [11, 29]. CD40L, локализованный в атеросклеротической бляшке, увеличивает продукцию ИЛ-1. Экспрессия CD40L Т-клетками может вызывать экспрессию Р-селектина и высвобождение хемокина RANTES, который в свою очередь может увеличивать адгезию Т-клеток на эндотелии [30]. CD40L высвобождается также активированными тромбоцитами, локализованными в атеросклеротической бляшке [31, 32]. Они выявляются как изолированно, так и в пенистых клетках [33], в интиме или в местах эрозий или повреждений бляшки [32].

Тромбоциты являются участниками, как тромбообразования так и атерогенеза [34]. Они содержат хемокины CCL5 (RANTES), тромбоцитарный фактор 4, которые доставляются эндотелию и лейкоцитам, участвуя в атерогенезе [35]. Активированные тромбоциты высвобождают также цитокины (ИЛ-1 $\beta$  и sCD40L), оказывающие различное действие на атеросклеротическую бляшку [36]. Например, RANTES увеличивают содержание Т-клеток в бляшке и обладают проатеросклеротическим действием [31]. Тромбоцитарный фактор 4 ингибирует пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов, оказывая антиатеросклеротическое действие [37].



Клинически увеличение высвобождения CD40L или его экспрессия на поверхности тромбоцитов и Т-клеток ассоциируется с острым коронарным синдромом, в частности, с нестабильной стенокардией [38].

При нестабильной стенокардии выявляется повышение концентрации хемокинов: RANTES, CCL18, вырабатываемых дендритными клетками [39].

Последовательность событий при развитии атеросклеротической бляшки представляется следующим образом: CD4+ Т-клетки распознают антигены в составе МНС II класса макрофагов и дендритных клеток. При участии ИЛ-12, вырабатываемого дендритными клетками и макрофагами, происходит последующая их дифференцировка в хелперы Th1-типа, синтезирующие ИНФ $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и другие провоспалительные цитокины. Под действием ИНФ $\gamma$  МНС II класса экспрессируются не только макрофагами, но и эндотелиальными и ГМК. В этих условиях, возможно, возникает избыточный ответ Th1-типа, который может недостаточно контролироваться Т регуляторными лимфоцитами (CD4+ CD25+), что проявляется избыточной продукцией цитокинов (ИЛ-1, ФНО $\alpha$ ). В результате этого происходит, вероятно, гиперплазия одних клеток и апоптоз других. Не исключено возможное повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов либо НК-клеток в отношении эндотелиальных и пенистых клеток.

В настоящее время для лечения больных ИБС широко используют коронарную ангиопластику. Одной из основных проблем этого вида лечения является развитие рестеноза.

При изучении морфологических изменений при развитии рестеноза в исследовании Andrew Farb, et al. (1999) выявлены признаки образования тромбов, инициация воспалительного ответа и формирования неоинтимы. Тромбоцитарные тромбы зарегистрированы в 72-80% в первые 10 суток после стентирования, в период до 30 суток их частота составляет 24%, не обнаружены тромбоцитарные тромбы через 30 суток после стентирования. Фибриновые тромбы регистрируются в первые 11 суток, начиная с 12 суток частота выявления фибриновых тромбов уменьшается. Неоинтима, представленная ГМК и богатого протеогликанами межклеточным матриксом, обнаруживается с 11 дня после ангиопластической реваскуляризации. Развитие неоинтимы более выражено при стентировании в условиях повреждения меди или бляшки [40].

Frid MG et al. (1997) выявили 4 фенотипических варианта клеток меди артерии, которые различались по продукции специфических белков, и по способности к росту. Малая концентрация миозина и высокий уровень а-актина в клетках ассоциируют с замедлением роста ГМК [41].

Развитие острого воспаления выявляется в 79% случаев в первые 30 дней после стентирования. Воспалительные клетки преимущественно располагаются в липидном ядре и поврежденной меди. Хроническое воспаление, морфологическим субстратом которого являются макрофаги и лимфоциты, обнаруживается в любые сроки после стентирования, чаще позднее 12 дней после вмешательства [40]. Однако, роль различных субпопуляций лимфоцитов при возникновении рестеноза не нашла отражения в литературных источниках.

Известно, что на частоту развития рестеноза влияют морфологические особенности стеноза и строения сосуда. Выделяют 4 типа стеноза сосудов [42]. Чаще возникает рестеноз в сосудах типа С, которые характеризуются длинной более 2 см, чрезвычайно изогнутым проксимальным концом, чрезвычайно ангулированным (более 90 град.), вовлечением крупной боковой ветви, выраженной извитостью проксимального отдела до стеноза. Также частота рестеноза резко увеличивается у больных сахарным диабетом [43].

Возможной моделью развития атеросклероза и рестеноза может быть 3D in-vitro модель коронарных сосудов человека, которая представляет поликарбонатную мембрану, представленную с одной стороны культивированными человеческими эндотелиальными клетками коронарных сосудов, с другой – ГМК. Их взаимодействие с моноцитами и лимфоцитами индуцируется одновременной активацией ФНО $\alpha$ . Результат проведенных исследований показывают, что моноциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и пенетрируют через мембрану на сторону ГМК. После взаимодействия с моноцитами регистрируется пролиферация ГМК, причем более выраженная при одновременной стимуляции ФНО $\alpha$ , а также при взаимодействии CD4+ клеток и ФНО $\alpha$  [44].

Установлено, что после проведенного стентирования увеличивается уровень ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  [45]. Концентрация СРБ, ИЛ -6, ФНО $\alpha$  не в полной мере отражает пространственность атеросклеротического поражения. У лиц с однососудистым поражением концентрация СРБ составила 5 мг/л, двухсосудистым – 12,9 мг/л, трехсосудистым – 10,5 мг/л. У пациентов с рестенозом концентрация СРБ достоверно увеличивалась через 7-10 дней после стентирования с 5 мг/л до 15,1 мг/л. ИЛ-6 также увеличивался после ЧКВ у пациентов с двух- и многососудистым поражением и через 7-10 дней. Кроме того, уровень СРБ более 9 мг/л был значимым предиктором возвратной стенокардии [46].

По-видимому, повышенная концентрация ИЛ-1 $\beta$  при стабильной ИБС и инфаркте миокарда играет определенную роль в образовании неоинтимы после проведения стентирования, поскольку в эксперименте обнаружена протекторная значимость рецепторного антагониста данного цитокина при возникновении рестенозов у мышей [47].

НК-клетки, вырабатывающие TRAIL, могут выступать в качестве защитного фактора при рестенозе [48]. Однако, в настоящее время роль НК-клеток в развитии атеросклероза и рестеноза изучена недостаточно.

В целях профилактики развития рестеноза применяются стенты, элюирующие паклитаксел, сиролимус, зотаролимус, эверолимус [49].

Механизм действия паклитаксела заключается в ингибировании клеток в фазе G2 и M-фазе клеточного цикла путем влияния на микротрубочки, которые становятся неспособными к деполимеризации, что приводит к ингибированию репликации клеток [50]. Паклитаксел усиливает синтез фактора некроза опухоли, что приводит к апоптозу клетки [51].

В исследовании TAXUS-I показано, что частота рестенозов через 6 месяцев при применении паклитаксел-элюирующих стентов по сравнению с металлическими стентами составила от 0 до 10% [52]. В TAXUS-IV через 6 месяцев после вмешательства частота рестеноза при применении стентов с паклитакселом обнаружена в 7,9%, а при применении металлических стентов – в 26,6% [53].

В отличие от циклоспорина и такролимуса сиролимус слабо влияет на продукцию цитокинов. Сиролимус не влияет на фосфатазу кальциневрина, но ингибирует RAFT1/FRAP, ассоциирующий с прогрессией G1 клеточного цикла клеток молочной железы. Потенциальным иммуносупрессивным эффектом сиролимуса является прямое ингибирование T-клеток путем блокирования активации p70 s6 киназы, необходимой для индукции mPDK для образования белков рибосомой. При использовании сиролимуса показана возможность повреждения эндотелиальных клеток [54].

Применение стентов, высвобождающих сиролимус, дексаметазон или их комбинации, по сравнению металлическими стентами сопровождалось уменьшением через 7 дней пролиферации неоинтимы на 60% и 50%, соответственно. Через 28 дней средняя площадь неоинтимы составила 2,47 $\pm$ 1,04 мм<sup>2</sup> при применении сиролимус-элюирующих стентов, при комбинации сиролимуса и дексаметазона – 2,42 $\pm$ 1,04 мм<sup>2</sup>, при использовании металлических стентов – 5,06 $\pm$ 1,88 мм<sup>2</sup>, дексаметазон элюирующих стентов – 4,31 $\pm$ 3,21 мм<sup>2</sup> (p<0,001) [55].

В исследовании SIRIUS продемонстрирована низкая частота развития рестенозов при применении сиролимус-элюирующих стентов по сравнению с металлическими стентами (соответственно 3,2% и 35,4%, p<0,001) [56], а частота повторных вмешательств вследствие развившегося рестеноза по данным проекта ARTS II составила 8,5% в год [57].

Механизм действия зотаролимуса аналогичен сиролимусу. Отличием является его большая липофильность, с чем связаны фармакокинетические отличия. Он быстро связывается с тканями, его системный эффект незначительный [58].

В исследовании ENDEAVOR II частота развития рестеноза при применении зотаролимус-элюирующих стентов Endeavor через 8 месяцев составила 9,4%, при применении металлических стентов – 33,5%. Обращает на себя внимание снижение эффективности стентов Endeavor при установке их в сосуды диаметром менее 2,5 мм. Частота рестеноза в этом случае составила 18,2% при диаметре 2,5 мм, 4,6% - при диаметре 2,5-3,0, 6,0% - при диаметре более 3 мм. При использовании металлических стентов в по-



добной ситуации частота рестеноза была значительно выше – 38,6% ( $p=0,0037$ ), 35,1% ( $p<0,0001$ ) и 27,1% ( $p=0,0006$ ) соответственно [59].

После стентирования, вероятно, происходит активация Т-клеток, их дифференцировка в Th1-клетки, выброс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО), которые индуцируют рост ГМК на фоне сниженной функции Т регуляторов (CD4+CD25+). В результате наблюдается развитие неоинтимы. В этом процессе, возможно, принимают участие CD8- и NK-клетки.

Таким образом, не вызывает сомнения участие лимфоцитов в развитии рестеноза. Однако, на сегодняшний день недостаточно изучена роль CD4+, CD8+, NK-клеток как в развитии атеросклероза, так и в возникновении рестеноза после проведенного стентирования, что может быть предметом дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Чазов, Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов // *Терапевтический архив*. - 2008. - № 8. - С.11-15.
2. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi, et al. // *JAMA*. - 2006. - 295. - p. 1556-1565.
3. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis / R. Ross, J.A. Glomset. // *N Engl J Med*. - 1976. - 295. - p. 369-377.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) [Электронный ресурс] / Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) <http://www.cardiosite.ru/articles/Article.aspx?articleid=10046&rubricid=13> (26.05.2011).
5. Frostegard, J. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein / J. Frostegard, R. Wu, R. Giscombe, et al // *Arterioscler Thromb*. - 1992. - 12. - p. 461-467.
6. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein / S. Stemme, B. Faber, J. Holm, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1995. - 92. - p. 3893-3897.
7. Increased expression of heart shock protein 65 coincides with a population of infiltrating T lymphocytes in atherosclerotic lesions of rabbits specially responding to heart shock protein / Q. Xu, R. Kleindienst, W. Waitz, et al. // *J Clin Invest*. - 1993. - p. 92. - 3893-3897.
8. Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth cells in human atherosclerosis / L. Jonasson, J. Holm, O. Skalli, et al. // *J Clin Invest* 1985. - 76. - p. 125-131.
9. Gamma interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia expression in vivo and in vitro / G.K. Hanson, L. Jonasson, J. Holm, et al. // *Circulation* 1988. - 63. - p. 712-719.
10. Hansson, G. K. Atherosclerosis—An immune disease: The Anitschkov Lecture 2007 / G. K. Hansson // *Atherosclerosis*. - 2009. - p. 202-210.
11. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // СПб.: Фолиант, 2008 г. – 552 с.
12. Role of Naturally Occurring CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Experimental Atherosclerosis / A. Mor, D. Planer, G. Luboshits, et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2007. - 27. - p. 893.
13. Altered status of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes / A. Mor, G. Luboshits, D. Planer, et al. // *Eur Heart J*. - 2006. - 27. - p. 2530-2537.
14. Zhou, X. Hypercholesterolemia leads to elevated TGF-beta1 activity and T helper 3-dependent autoimmune responses in atherosclerotic mice / X. Zhou, T.P. Johnston, D. Johansson // *Atherosclerosis*. - 2009. - 204. - p. 381-387.
15. Watts, T.H. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses / T.H. Watts // *Annu Rev Immunol*. - 2005. - 23. - p. 23-68.
16. Wanrooij, E. J. Vaccination against CD99 inhibits atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice / E. J.van Wanrooij, P. deVos, M.G. Bixel // *CardiovascRes*. - 2008. - 78. - p. 590-596.
17. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis / E. Tupin, A. Nicoletti, R. Elhage, et al. // *J Exp Med*. - 2004. - 199. - p. 417-422.
18. Apoptin-mediated pathway of lipid antigen presentation / P. vanderElzen, S. Garg, L. Leon, et al. // *Nature*. - 2005. - 437. - p. 906-910.
19. Ярилин, А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин // М.: Медицина, 1999. – 608 с.



20. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis / C.F. Moyer, D. Sajuhi, D. Tulli, S.K., et al. // *Amer. J. pathology.* – 1991. – vol.138 – p951-996.
21. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque / P. Libby, G. Sukhova, R.T. Lee, et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. - 2 Suppl. - p. S9–S12.
22. Schonbeck, U. Ligation of CD40 activates interleukin 1 $\beta$ -converting enzyme (caspase-1) activity in vascular smooth muscle and endothelial cells and promotes elaboration of active interleukin 1 $\beta$  / U. Schonbeck, F. Mach, J.Y. Bonnefoy // *J Biol Chem.* – 1997. - 272. - p. 19569–19574.
23. IL-6 family of cytokines and and gp130 / T. Kishimoto, S. Akira, M. Narazaki et al. // *Blood.* – 1995. - Vol. 86. - p 1243–1254.
24. Genetics of inflammation and risk coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D.J. Brull, S.E. Humphries, et al. // *Eur Heart J.* - 2000. - 21. - p. 1574-1583.
25. Catalytic oligodeoxynucleotides define a key regulatory role for early growth response factor-1 in the porcine model of coronary in-stent restenosis / H.C. Lowe, R.G. Fahmy, M.M. Kavurma, et al. // *Circ Res.* – 2001. - 89. - p. 670-677.
26. Neutralization of interleukin-18 inhibits neointimal formation in a rat model of vascular injury / P. Maffia, G. Grassia, P. Meglio, et al. // *Circulation.* – 2006. - 114. - p. 430-437.
27. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life / M. Yoshizumi, M.A. Perrella, J.C. Burnett, et al. // *Circ Res.* – 1993. – 73. - p. 205-209.
28. Генетические факторы в формировании механизмов эффективного функционирования пораженных атеросклерозом коронарных сосудов после успешно проведенной эндоваскулярной интервенции. Отчет проект РНП 2.1.1. 2342 № гос. Регистрации 01.2.006. 12185, 2007, С. 37-42.
29. Translational Mini-Review Series on Immunology of Vascular Disease: Inflammation, infections and Toll-like receptors in cardiovascular disease / J.R. Ward, H.L. Wilson, S.E. Francis, et al. // *Clin Exp Immunol.* - 2009. - 156. - p. 386-394.
30. Cutting edge: T cell trigger CD40-dependent platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification / S. Danese, C. de la Motte, C. Reyes, et al. // *J. Immunol.* - 2004. - 172. – p. 2011-2015.
31. Internalization of CD40 regulates its signal transduction in vascular endothelial cells. / Y. Chen, J. Chen, Y. Xiong, et al. // *Res Commun.* – 2006. - 345. - p. 106-117.
32. CD40 ligand is selectively expressed on CD4<sup>+</sup> T cells and platelets: implications for CD40–CD40L signaling in atherosclerosis / K. Büchner, V. Henn, M. Grafe, et al. // *J. Pathol.* – 2003. – 201. – p. 288-295.
33. Sevitt, S. Platelets and foam cells in the evolution of atherosclerosis. Histological and immunohistological studies of human lesions / S. Sevitt // *Atherosclerosis.* – 1986. – 61. – p. 107-115.
34. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 340. - p. 115-126.
35. Von Hundelshausen, P. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease / P. Von Hundelshausen, C. Weber // *Circ. Res.* – 2007. - 100. - p. 27-40.
36. Gawaz, M. Platelets in inflammation and atherogenesis / M. Gawaz, H. Langer, A. E. May // *J. Clin. Invest.* – 2005. - 115. - p. 3378-3384.
37. Platelet factor 4 inhibits proliferation and cytokine release of activated human T cells / J. Fleischer, E. Grage-Griebenow, B. Kasper, et al. // *J. Immunol.* – 2002. - 169. - p. 770-777.
38. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes / P. Aukrust, F. Müller, T. Ueland, et al. // *Circulation.* – 1999. - 100. – p. 614-620.
39. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms / A.O. Kraaijeveld, S.C. de Jager, W.J. de Jager, et al. // *Circulation.* - 2007. – 116. – p. 1931–1941.
40. Farb, A. Pathology of Acute and Chronic Coronary Stenting in Humans / A. Farb, G. Sangiorgi, A.J. Carter // *Circulation.* - 1999. - 99. - p. 44-52.
41. Smooth muscle cells isolated from discrete compartments of the mature vascular media exhibit unique phenotypes and distinct growth capabilities / M.G. Frid, A.A. Aldashev, E.C. Dempsey, et al. // *Circ Res.* – 1997. - 81. - p. 940–952.
42. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) / S.C. Smith, T.E. Feldman, J.W. Hirshfeld, et al. // *Circulation.* - 113. - p. e166-286.
43. Коробов, В.В. Сравнительные результаты коронарного стентирования и баллонной ангиопластики в зависимости от типа стенозов коронарных артерий / В.В. Коробов, Р.Ф. Акберов, А.З. Шарафеев // *Альтернативная медицина.* - 2006. - №3. - С.17-19.
44. Leukocyte attack in a 3D human coronary in-vitro model / R. Voisard, S. Voglic, R. Baur, et al. // *Coron Artery Dis.* 2001. - 12. - p. 401-411.



45. Parmar, J.H. Percutaneous transluminal angioplasty of lower limb arteries causes a systemic inflammatory response / J.H. Parmar, M. Aslam, N.J. Standfield // *Ann Vasc Surg.* - 2009. - 23. - p. 569-576.
46. Афанасьев, Ю.И. Генетические аспекты иммуновоспалительного синдрома в клинике ИБС / Ю.И. Афанасьев, А.В. Кузубова, С.Ю. Григорова // *Клинико-лабораторный консилиум.* - 2010. №2-3. - С. 19-24.
47. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury / K. Isoda, M. Shiigai, N. Ishigami, et al. // *Circulation.* - 2003. - 108. - p. 516-518.
48. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes / G. Liuzzo, J.J. Goronzy, H. Yang, et al. // *Circulation.* - 2000. - 101. - 2883-2888.
49. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin, et al. // *Eur Heart J.* - 2010. - 31. - p. 2501-2555.
50. Schiff, P.B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells / P.B. Schiff, S.B. Horwitz // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 1980. - 77. - p. 1561-1565.
51. Rowinsky, E. K. Paclitaxel (Taxol) / E.K. Rowinsky, R. C. Donehower // *N Engl J Med.* - 1995. - 332. - p. 1004-1014.
52. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions / E. Grube, S. Silber, K.E. Hauptmann, et al. // *Circulation.* - 2003. - 107. - p. 38-42.
53. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease / G.W. Stone, S.G. Ellis, D.A. Cox, et al. // *N Engl J Med.* - 2004. - 350. - p. 221-231.
54. Uchida, Y. Endothelial cells covering coronary stents are frequently damaged / Y. Uchida, Y. Fujimori // *Circulation.* - 2006. - 114. - p. 591.
55. Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Mode / T. Suzuki, G. Kopia, S.I Hayashi, et al. // *Circulation.* - 2001. - 104. - p. 1188-1193.
56. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery / J.W. Moses, M.B. Leon, J.J. Popma, et al. // *N Engl J Med.* - 2003. - 349. - p. 1315-1323.
57. Arterial Revascularisation Therapies Study. II. Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions / P.W. Serruys, A.T. Ong, M-C Morice, et al. // *Eurointervention* 2005. - 1. - p. 147-156.
58. Hamilos, M. Interference of Drug-Eluting Stents With Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion / M. Hamilos, J. Sarma // *Circulation: Cardiovascular Interventions.* - 2008. - 1. - p. 193-200.
59. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial / J. Fajadet, W. Wijns, G.J. Laarman, et al. // *Circulation.* - 2006. - 114. - p. 798-806.

## **CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN ATHEROSCLEROTIC PROCESS DEVELOPMENT AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION**

**T.N. MALORODOVA**  
**S.Y. GRIGOROVA**  
**Y.I. AFANASEV**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: malorodova@bsu.edu.ru*

The review is devoted to the new data of the literature, concerning cellular immunity link and cytokines system participation in atherosclerotic process development and in coronary angioplasty carrying out.

Key words: an atherosclerosis, restenosis, T - lymphocytes, NK -cells, interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6, interleukin 10, interleukin 18, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ .