

Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки

Д. Н. Нозадзе, А. В. Рвачёва, Е. И. Казначеева, И. В. Сергиенко
ФГБУ РКНПК МЗиСР РФ

Абстракт

В обзоре описывается роль моноцитов в формировании атеросклеротического поражения. Внедрение моноцита в сосудистую стенку и его дальнейшая трансформация регулируется большим количеством факторов, некоторые из которых рассматриваются в качестве потенциальной мишени медикаментозной терапии больных с атеросклерозом. В обзоре представлены такие факторы как хемокины, интегрин, селектины. Описывается участие других клеток в процессе атеросклероза – Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток. Представлены механизмы, за счёт которых поддерживается клеточный гомеостаз атеросклеротической бляшки. Рассматривается неоднозначная роль скавенджер рецепторов моноцитов. Продемонстрировано, что различные подклассы моноцитов играют разную роль в процессе формирования атеросклеротического поражения. Проводится параллель между подклассами моноцитов мышей и моноцитов человека. Проанализированы две важные характеристики этих клеток – пластичность и гетерогенность. **Ключевые слова:** CCR2⁺CX3CR1^{low} моноциты, CCR2-CX3CR1^{high} моноциты, атеросклеротическая бляшка, интегрин, селектины, скавенджер рецепторы, колониестимулирующий фактор.

Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques

D.N. Nozadze, A.V. Rvacheva, E.I. Kaznacheeva, I.V. Sergienko
Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

This review describes the role of monocytes in the formation of atherosclerotic lesions. Invasion of monocytes into the vascular wall and its further transformation is regulated by many factors, some of which are considered as a potential target of drug therapy in patients with atherosclerosis. In this paper, described the role of chemokines, integrins, selectins and such cells as T and B lymphocytes, dendritic cells in the process of atherosclerosis. We present the mechanisms by which cellular homeostasis is supported by an atherosclerotic plaque. It is demonstrated that different subclasses of monocytes play a different role in the formation of atherosclerotic lesions.

Keywords: CCR2⁺CX3CR1^{low} monocytes, CCR2-CX3CR1^{high} monocytes, atherosclerotic plaque, integrins, selectins, scavenger receptors, colony stimulating factor.

Известно, что атеросклероз является многофакторным прогрессирующим воспалительным заболеванием, с преимущественным поражением больших и средних артерий и характеризуется формированием и ростом атеросклеротической бляшки (АСБ) состоящей из липидов, кальцинированных участков, некротического ядра, гладкомышечных, эндотелиальных, иммунных и пенных клеток [1]. в 70-х годах атеросклероз описывался как каскад реакций в ответ на повреждение эндотелия. При этом эндотелиальная активация инициируется различными триггерами, такими как изменение реологии крови, модифицированные ЛНП, увеличение уровня гомоцистеина, бактериальные антигены. Наличие лейкоцитов в зоне атеросклеротического поражения, было выявлено в 1980 годы. [2]. в начале считали, что в АСБ содержатся только макрофаги, но в последствии было показано, что в АСБ также содержатся Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы и дендритные клетки. Это было доказано

не только в экспериментальных работах, проводимых на мышах, но и на артериях людей, умерших от ССЗ [3-5]. Использование моделей трансгенных мышей позволило исследователям непосредственно изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе развития атеросклероза [6]. Роль молекул клеточной адгезии, хемокинов, клеточных медиаторов и сигнальных молекул, ответственных за активацию лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, а также прогрессирование атеросклероза, описаны во многих работах [3-7].

Моноциты являются большими одноядерными зрелыми лейкоцитами, относящимися к подгруппе агранулоцитов. Их размер составляет 18-20 мкм. в норме в крови человека моноциты составляют 3-11% от общего количества лейкоцитов или 450 моноцитов в 1 мкл крови. Моноциты находятся в крови примерно 2-3 дня после выхода из костного мозга, а затем попадают в ткани, превращаясь в макрофаги. Они способны к амёбовидному

движению, к миграции (хемотаксис) и фагоцитозу. Моноциты могут фагоцитировать крупные частицы, откуда и происходит название макрофаги, в отличие от нейтрофилов и эозинофилов, являющихся микрофагами. Максимум активности моноциты проявляют в кислой среде, в которой нейтрофилы теряют свою активность. в очаге воспаления макрофаги фагоцитируют микробы, а также погибшие лейкоциты, поврежденные клетки воспаленной ткани, очищая очаг воспаления и подготавливая его для регенерации. За эту функцию макрофаги называют "дворниками организма". Кроме того, моноциты участвуют в формировании и регуляции иммунного ответа, выполняя функцию презентации антигена лимфоцитам и являясь источником биологически активных веществ, в том числе регуляторных цитокинов. Моноциты принимают участие и в свёртывании крови, вырабатывая прокоагулянты – тромбоксан, тромбопластины и фактор фибринолиза – активатор плазминогена [8,9]. Они являются короткоживущими и не обладают способностью к пролиферации [10]. Эти клетки определяются в костном мозге, печени, селезёнке, лёгких, лимфатических узлах. При различных заболеваниях их можно обнаружить и в других местах, например в стенке артерий.

Моноциты, проникая в ткани, «обновляют» макрофаги и дендритные клетки [11]. При вос-

палении в зоне повреждения моноциты крови мигрируют в лимфоидные и нелимфоидные ткани (рисунок 1).

Они поглощают токсичные молекулы и другие клетки за счет фагоцитоза (в частности, фагоцитируя и окисленные ЛНП), продуцируют воспалительные цитокины и превращаются в макрофаги, воспалительные дендритные и пенистые клетки [12,13]. Моноциты играют огромную роль в патогенезе атеросклероза проникая в интиму и субинтиму (рисунок 2) [14,15]. На их поверхности имеются рецепторы, благодаря которым они могут захватывать окисленные ЛНП и другие липиды [16].

Считается, что соприкасаясь с липидным содержанием АСБ, моноциты активируются и проникают в нее. На ранней стадии процесса они дифференцируются в пенистые клетки, формируя начальное поражение. Макроскопически это определяется как липидная полоска на интиме [17].

Развитие атеросклероза на ранних этапах характеризуется дисфункцией и активацией эндотелиальных клеток, что является триггером адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, а также увеличением таких липидных компонентов плазмы, как ЛНП. Хемотаксис моноцитов, поглощение ими липидов и их трансформация в пенистые клетки происходят уже на стадии формирования жировых полосок.

Рисунок 1. Формирование воспалительного ответа подклассами моноцитов $Gr1^-/Ly6C^{low}$ и $Gr1^+/Ly6C^{high}$. (Адаптировано из K.J. Woollard, F. Geissmann. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. Nat Rev Cardiol. 2010).

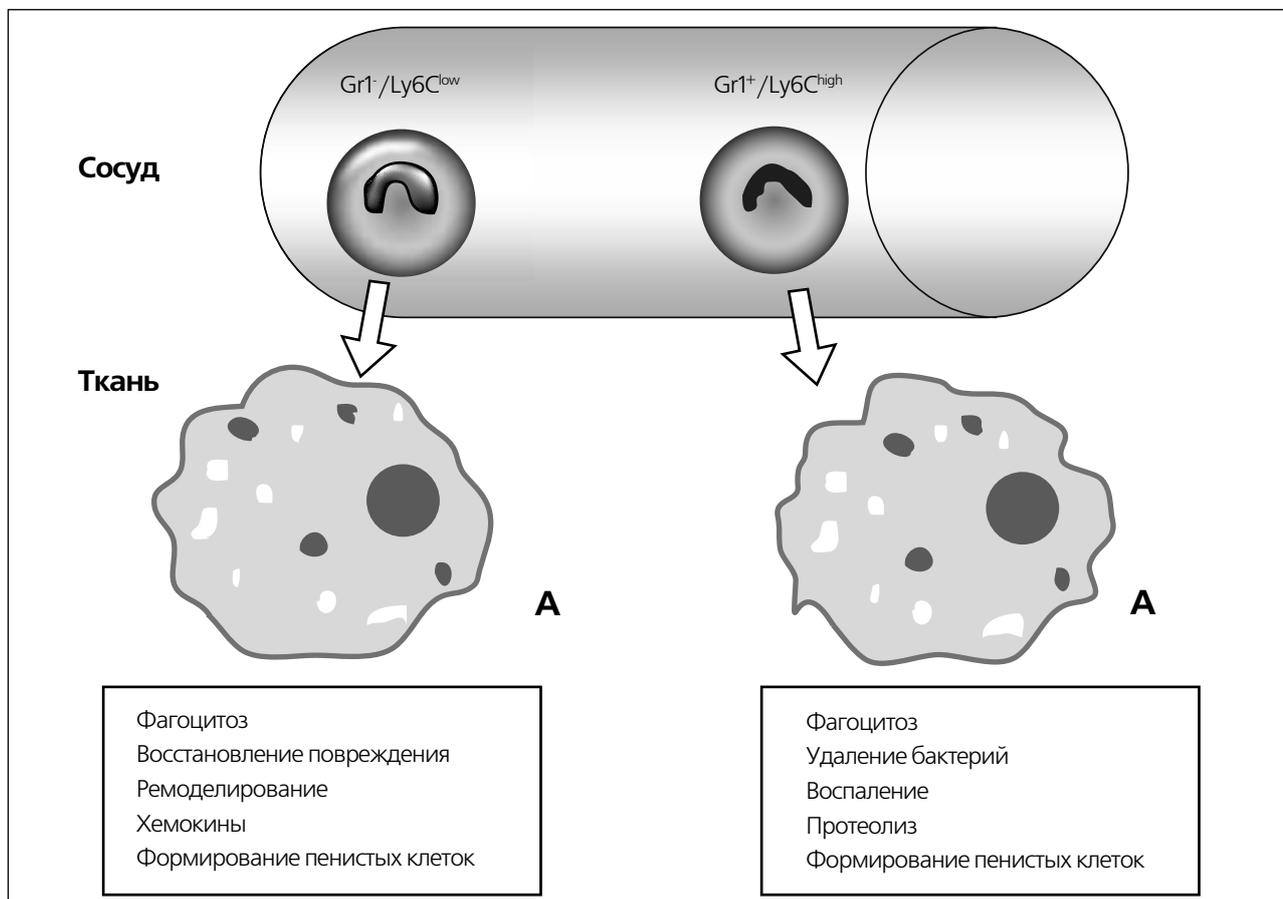
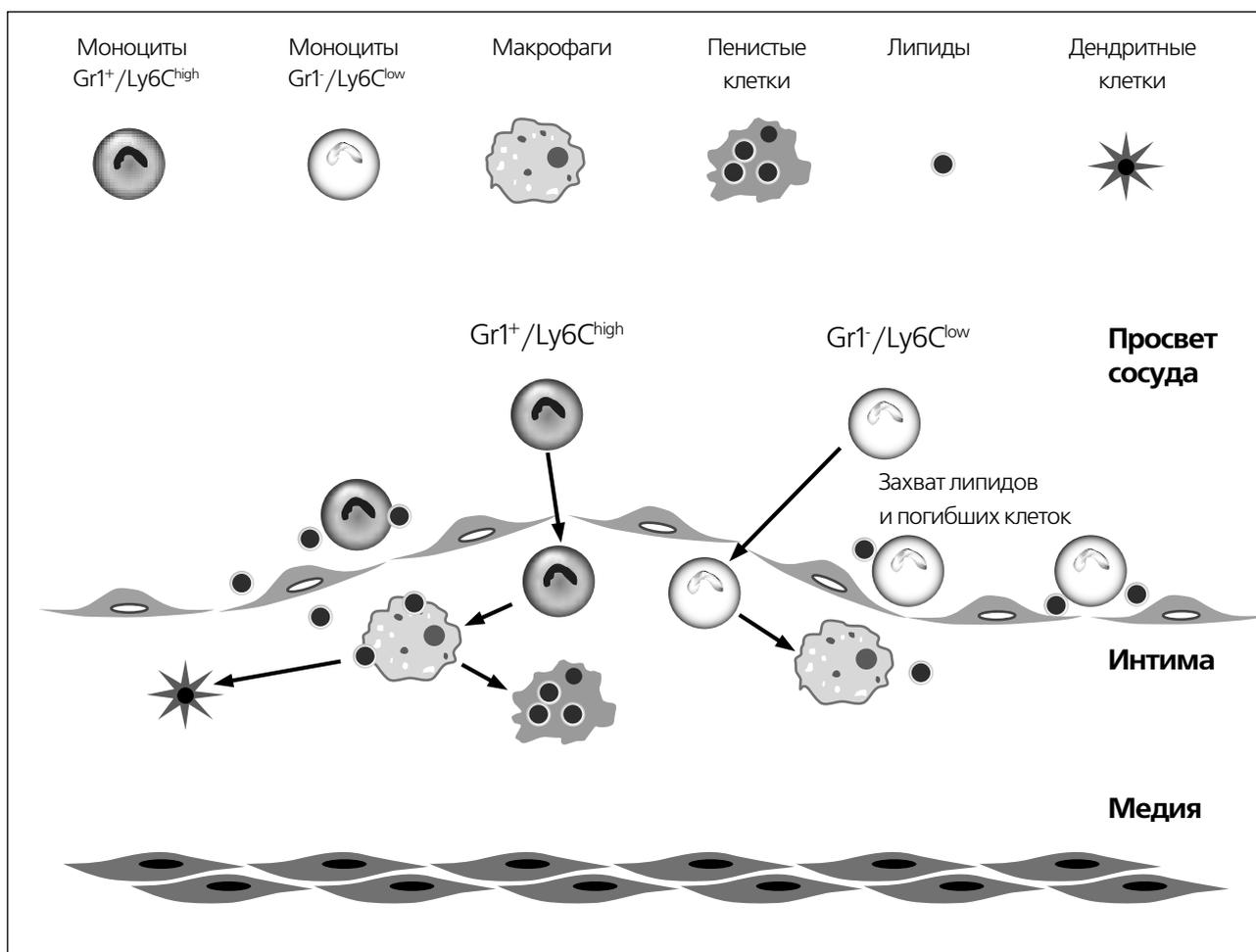


Рисунок 2. Участие моноцитов в формировании АСБ. (Адаптировано из K.J. Woollard, F. Geissmann. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. Nat Rev Cardiol. 2010).



Начальные атеросклеротические повреждения (жировые полоски) по мере прогрессирования атеросклероза последовательно превращаются в АСБ за счет аккумуляции воспалительных клеток и межклеточных липидов с образованием ядра бляшки, окруженного покрышкой из гладкомышечных клеток и слоем матрикса богатого коллагеном (рисунок 2). Секреция цитокинов и факторов роста клетками АСБ и дальнейшее отложение компонентов межклеточного матрикса способствует утолщению стенки сосуда, прогрессии роста бляшки и стеноза артерии. Продолжение накопления клеток в АСБ и последующие процессы, стимулирующие ее апоптоз, ведут к формированию некроза ядра АСБ. в дальнейшем секреция матрикс – деградирующих протеаз и цитокинов макрофагами, может повреждать фиброзную покрышку, которая предотвращает контакт между кровью и содержимым АСБ [18]. При нарушении целостности покрышки содержимое бляшки проникает в кровь, что является триггером каскада коагуляции и тромбоза [19, 20].

Если центральное ядро зрелой АСБ некротизируется, в этом случае путем высвобождения проангиогенных факторов воспалительными клетками, или за счет гипоксии ткани запускается процесс

неоваскуляризации, который в дальнейшем способствует формированию *vaso vasorum* [21-24]. В экспериментальных работах показано, что возможен и обратный процесс – эмиграция макрофагов из бляшки. Это ведет к регрессии размеров бляшки [25,26]. в этом случае макрофаги попадают в лимфатический проток или артериальный кровоток [27].

Неоваскуляризация АСБ.

Выше были описаны пути проникновения лейкоцитов в АСБ непосредственно через эндотелий, однако существуют и альтернативные механизмы их проникновения через *vasa vasorum* [28]. Показано, что неоваскуляризация достаточно часто отмечается в быстро растущих бляшках. Ингибиторы ангиогенеза, такие как TNP470 или эндостатин могут значительно снижать как неоваскуляризацию АСБ, так и ее рост [29]. и наоборот, такие стимуляторы ангиогенеза как эндотелиальный фактор роста или никотин способствуют прогрессированию атеросклеротического поражения [30]. Таким образом, факторы, стимулирующие и ингибирующие ангиогенез, оказывают влияние на рост АСБ через ряд механизмов, считается, что стимуляция

ангиогенеза неизбежно введет к прогрессирующей атеросклероза. Наличие *vasa vasorum* резко увеличивает поступление лейкоцитов в АСБ [28].

Выживаемость бляшки.

К сожалению, АСБ, единожды возникнув, сохраняется на протяжении всей жизни человека. Этому способствуют механизмы, отвечающие за выживаемость АСБ. Исследования с использованием меченных моноцитов продемонстрировали, что их количество в стенке аорты положительно коррелирует с площадью атеросклеротического поражения [31]. Накопление моноцитов в АСБ определяется на всех этапах ее роста, их аккумуляция пропорциональна атеросклеротической массе, а выживаемость АСБ определяется экспрессией рецепторов к фракталкину [31,32]. Через этот хемокин в основном и осуществляется поддержание существования АСБ. Однако внутри бляшки лейкоциты также претерпевают изменения, имеются данные о пролиферации этих клеток внутри АСБ.

В поддержании гомеостаза АСБ важную роль отводят апоптозу. Существует доказательство того, что апоптоз может затормозить формирование АСБ. Однако гибель клеток в АСБ может способствовать её некрозу и дестабилизации [33]. Поэтому апоптоз может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на стабильность АСБ.

Пластичность и гетерогенность АСБ.

Для изучения клеток, входящих в состав АСБ, используются гистологические методы, исследования при помощи меченых лейкоцитов и лазерной микродиссекции [34-36]. в настоящее время активно изучаются механизмы превращения моноцитов в тканевые макрофаги АСБ.

Миграция моноцитов в ткани и их дифференциация в различные типы клеток, такие как воспалительные дендритные клетки или макрофаги, частично определяется воспалительной средой, в которой моноциты находятся, это окружение позволяет реализовать пластичность моноцитов. Значительную роль в этом процессе играют цитокины. Исследования *in vitro* показали, что такой цитокин, как гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, способствует дифференциации моноцитов в дендритные клетки, а макрофагальный колониестимулирующий фактор способствует дифференциации моноцита в макрофаг [10]. Таким образом, моноциты фенотипически изменяются под воздействием их микроокружения, что способствует реализации той, или иной функции моноцита. Кроме того, имеются различные подклассы моноцитов (гетерогенность популяции), которые также обладают различными функциями [37-40]. в ряде экспериментальных работ *in vivo* на мышах было показано,

что гетерогенность моноцитов необходима для реализации их эффекторной функции [8].

Подклассы моноцитов.

У циркулирующих в крови моноцитов имеется большое количество рецепторов, каждый из которых необходим для реализации той или иной функции моноцита. в настоящее время моноциты делят на два основных подкласса. Один подкласс это $Ly-6C^{high}$ (также называемые $Gr-1^{hi}$) и $CCR2^+CX3CR1^{low}$. Другой подкласс $Ly-6C^{low}$ (также называемые $Gr-1^{lo}$) и $CCR2 - CX3CR1^{high}$. Моноциты $CCR2^+CX3CR1^{low}$ мышей соответствуют моноцитам $CD14^{++}CD16^-$ человека, а моноциты $CCR2-CX3CR1^{high}$ мышей соответствуют $CD14^+CD16^+$ моноцитам человека [41,42]. Такое сложное название отображает наличие рецептора моноцита, который определяет его роль в процессе атеросклероза. Так, $CCR2$ – рецептор к MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), $CX3CR1$ – рецептор к фракталкину. Следовательно, $CCR2^+CX3CR1^{low}$ моноциты имеют высокую экспрессию рецепторов к MCP-1 и низкую к фракталкину, их ещё называют воспалительными. $CCR2-CX3CR1^{high}$ моноциты, напротив, имеют низкую экспрессию рецепторов к MCP-1 и высокую к фракталкину, их называют резидентными.

Хотя функциональные особенности данных подклассов моноцитов до конца не изучены, отмечено, что количество $Ly-6C^{high}$ моноцитов значительно увеличено у $apoE^{-/-}$ мышей с гиперхолестеринемией. При этом повышена выживаемость этих моноцитов и отсутствует их трансформация в $Ly-6C^{low}$ моноциты [43]. Одновременное ингибирование $CCL2$ (MCP-1), $CCR5$ и $CX3CR1$ у $apoE^{-/-}$ мышей снижает количество предшественников моноцитов в костном мозге и уменьшает количество циркулирующих в крови моноцитов, останавливая прогрессирование атеросклероза, несмотря на наличие гиперхолестеринемии. Размер атеросклеротического поражения коррелирует с количеством циркулирующих моноцитов, в частности, с $Ly-6C^{low}$ моноцитами, причём аккумуляция макрофагов в стенке артерий в основном вызвана влиянием хемокинов MCP-1 и фракталкина [44].

Регуляция функции моноцитов

Для циркулирующих через лимфоидные и не лимфоидные ткани $Gr1^+/Ly6C^{high} CCR2^+CX3CR1^{low}$ моноцитов основным хемоаттрактантом является моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1).

Другой подкласс моноцитов $Gr1^-/Ly6C^{low} CCR2-CX3CR1^{high}$ может включаться в изменённую стенку сосудов малого диаметра. в этом случае основным хемоаттрактантом является фракталкин. Этот феномен был продемонстрирован на венах и артериях малого диаметра в коже, мезентеральных сосудах, сосудах головного мозга

[45]. Gr1⁻/Ly6C^{low} моноциты движутся со средней скоростью 12 мкм/мин. Такая скорость позволяет им включаться в эндотелий под воздействием β 2-интегрина LFA1 (который содержит CD11a-CD18, также известный как α L 2) и за счет связывания фракталкина с рецепторами к нему. До конца остается не исследованным вопрос, проникают ли Gr1⁻/Ly6C^{low} в стенку крупных сосудов и участвуют ли они в удалении из стенки сосудов липидов, поврежденных клеток и иммунных комплексов. Важно установить, играют ли Gr1⁻/Ly6C^{low} моноциты ключевую роль в патогенезе воспалительных изменений стенки сосуда и могут ли они являться потенциальной мишенью медикаментозной терапии.

Таким образом, анализ результатов экспериментальных работ демонстрирует, что в дополнении к «пластичности» моноцитов существуют 2 подкласса моноцитов, циркулирующих в крови и играющих решающую роль в развитии воспаления.

Моноциты и макрофаги являются клетками, роль которых в развитие атеросклеротического поражения достаточно давно доказана. Gerrity с соавт. продемонстрировали, что макрофаги являются основными клеточными элементами АСБ [2]. Макрофаги обнаруживаются даже в жировых полосках, что доказано в клинических и экспериментальных исследованиях [46]. «Изъятие» моноцитов из кровотока с использованием клодроната (дихлорметиленибифосфат) ассоциируется со снижением скорости формирования АСБ у кроликов, что доказывает важнейшую роль моноцитов в развитии атеросклероза [47]. Stoneman с соавт. показали, что CD11b⁺ клетки являются критичными для атерогенеза, но при этом уже сформированная АСБ не уменьшается в объеме при снижении уровня этих клеток. Однако поскольку клодронат подавляет все подклассы макрофагов, данные этих экспериментальных работ не позволяют полностью ответить на вопрос о роли моноцитов в процессе атеросклероза. Кроме того, разные подклассы моноцитов зачастую имеют противоположные функции, поэтому одновременное снижение уровня всех подклассов моноцитов не позволяет изучать роль каждого из них.

Хотя известно, что при использовании диеты богатой холестерином у мышей развивается моноцитоз, роль каждого подкласса моноцитов в развитии атеросклероза на ранней стадии, а также в формировании нестабильной АСБ, не до конца понятна. Включение лейкоцитов в участок воспаления требует участия большого количества селектинов, молекул клеточной адгезии и хемокинов. Имеются отдельные работы, в которых описаны процессы, регулирующие хемотаксис Gr1⁻/Ly6C^{high} моноцитов, в отличие от хемотаксиса Gr1⁻/Ly6C^{low} моноцитов, который освещён более глубоко.

Доказано, что хемокины играют важнейшую роль в перемещениях и миграции лейкоцитов в зону атеросклеротического поражения [48,49].

в частности, в проникновении Gr1⁻/Ly6C^{high} моноцитов в АСБ основную роль играют рецепторы CX3CR1 (рецептор к фракталкину), CCR2 (рецептор к MCP-1), CCR5 (рецептор к RANGЕ). Это доказано экспериментальными работами, в которых было продемонстрировано, что у мышей CX3CL1⁻/CCR2⁻/ApoE⁻ и CX3CR1⁻/CCL2⁻/ApoE⁻ (тройное нокаутирование) резко снижается количество моноцитов и значительно уменьшается размер атеросклеротического поражения [50-52]. в процессе атеросклероза важную роль играет и хемотаксис Gr1⁻/Ly6C^{low} моноцитов, этот процесс в основном регулируется CCR5. Показано, что количество моноцитов данной подгруппы коррелирует с площадью атеросклеротического поражения у больных ИБС [50, 53]. CX3CR1 играет важную роль в адгезии к эндотелию Gr1⁻/Ly6C^{low} моноцитов мышей и CD16⁺ моноцитов человека [32,54,55]. Активация рецепторов (CCR2) к MCP-1 не только стимулирует проникновение моноцитов в сосудистую стенку, но и способствует их выходу из костного мозга [56]. Это подтверждается тем, что у мышей с CCR2⁻ значительно снижено общее количество моноцитов [51,56].

Селектины.

Селектины относятся к семейству молекул адгезии и являются одними из медиаторов атеросклероза [57]. L-селектин экспрессируется лейкоцитами (такими как Т-лимфоциты, натуральные киллеры и Gr1⁺/Ly6C^{high} моноциты) и регулирует включение лейкоцитов в эндотелий [58]. Примечательно, что Gr1⁻/Ly6C^{low} моноциты не экспрессируют L-селектин. Кроме того, специфическую функцию выполняют P-селектин и E-селектин, которые экспрессируются тромбоцитами и эндотелиальными клетками при атеросклерозе. Уровень эндотелиального селектина быстро повышается при переводе мышей на атерогенную диету [59]. P-селектин связывается со своим лигандом (P-selectin glycoprotein ligand-1 – [PSGL-1]), который экспрессируется моноцитами, нейтрофилами и лимфоцитами [60]. у мышей с дефицитом P-селектина отмечается меньшее количество макрофагов в АСБ и меньшее количество жировых полосок, чем у мышей с нормальным уровнем P-селектина [61].

E-селектин взаимодействует с PSGL-1 и CD44 у мышей, при уменьшении уровня E-селектина отмечается уменьшение площади атеросклеротического поражения [62,63]. Одновременное снижение уровня E-селектина и P-селектина значительно тормозит прогрессирование атеросклероза у мышей: скорость прогрессирования на ранней стадии снижается на 80%, на поздней – на 40% [64]. Кроме того имеется растворимая форма P-селектина (sP-selectin). Димеры sP-селектина появляются в результате расщепления P-селектина, они обладают провоспалительной активностью, активируя интегрины и увеличивая адгезию к эндо-

телию [65-67]. Не смотря на то, что повышенный уровень sP-селектина ассоциируется с увеличением частоты ССЗ и была показана его негативная роль в развитии инсульта (модель с прокоагулянтным фенотипом), до конца провоспалительные механизмы данного селектина остаются не выясненными [67,68]. An с соавт. показали, что Gr1⁻/Ly6C^{high} моноциты преимущественно аккумулируются в участках активированного эндотелия, а также в местах тромбообразования. Авторы отмечают, что экспрессия PSGL-1 коррелирует с экспрессией Gr1⁻/Ly6C^{high}. При этом P-селектин или E-селектин способствуют хемотаксису Gr1⁻/Ly6C^{high} моноцитов в участки воспаления эндотелия [69].

Интегрины.

Моноцитарные интегрины и молекулы адгезии являются основными факторами, способствующими адгезии моноцитов [15]. VLA4 ($\alpha 4$ -интегрин) и LFA1 ($\beta 2$ -интегрин) встраиваются в эндотелиальные сосудистые молекулы адгезии (VCAM-1) и в межклеточные молекулы адгезии (ICAM-1). Оба этих интегрин экспрессируются на циркулирующих моноцитах, но Gr1⁻/Ly6C^{low} моноциты в большей степени экспрессируют LFA1, чем Gr1⁻/Ly6C^{high} моноциты [10]. Экспрессия CD11c (также известного как αx -интегрин) отсутствует на моноцитах мышей, но определяется на моноцитах людей [10]. Особо важную роль играет LFA1 в адгезии Gr1⁻/Ly6C^{low} к эндотелию [54].

Доказано участие интегринов и молекул адгезии в формировании атеросклеротического поражения. При нарушении кровотока изменяется регуляция ICAM-1 и VCAM-1 [70]. Выделение провоспалительных цитокинов ведёт к увеличению уровня этих молекул адгезии [70]. Введение мышам с индуцированным атеросклерозом антител против ICAM-1 приводило к снижению инфильтрации зоны атеросклеротического поражения макрофагами [71]. Отсутствие ICAM-1 и/или CD18 приводит к уменьшению площади атеросклеротического поражения аорты [72]. Блокада взаимодействия молекулы адгезии VCAM-1 с интегрином VLA-4 уменьшает хемотаксис моноцитов в зону атеросклеротического поражения и уменьшает размер этого поражения [73]. Таким образом, эти работы продемонстрировали, что ICAM-1, VCAM-1 и их лиганды регулируют хемотаксис моноцитов в АСБ.

Влияние гемодинамики на включение лейкоцитов в АСБ.

Наиболее часто атеросклероз развивается в участках артерий с нарушенным кровотоком, а также в тех участках, где меняется реология крови, например в области бифуркации [74]. Нет единого мнения, почему именно в эти участки включаются моноциты, то есть, почему в этих областях наиболее выражен хемотаксис. Взаимодействие лейко-

цитов с артериальной стенкой индуцируется определёнными проатерогенными стимулами, такими как цитокины, интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли (TNF), курение, окисленные ЛНП, ангиотензин II [75, 76].

Снижение скорости кровотока в артериях в зонах турбулентности создаёт потенциальные условия для проникновения лейкоцитов в сосудистую стенку. АСБ возникают в участках артерий со сниженной скоростью кровотока [77]. Более того, моноциты продолжают проникать в АСБ, несмотря на общую высокую скорость кровотока, так как в данной области за счёт сужения просвета отмечается турбулентный кровоток. Следовательно, должны существовать и механизмы проникновения моноцитов в сосудистую стенку в условиях высокой скорости кровотока (то есть, на ранних стадиях формирования АСБ). Одним из таких механизмов является экспрессия фактора Виллебранта (ultra-large von Willebrand factor – ULVWF) активированными эндотелиальными клетками. Это ведёт к локальному связыванию тромбоцитов [78]. Образование таких структур, содержащих тромбоциты, связано с недостаточным расщеплением ULVWF металлопротеазами [78]. Именно в эти структуры могут включаться и лейкоциты, несмотря на высокую скорость кровотока [79]. Эти специфические стимулы и механизмы наряду с активацией эндотелия могут инициировать атерогенез.

В некоторых работах говорится, что гранулоциты, такие как нейтрофилы, могут тормозить включение моноцита в зону поражения. Патологические состояния, обусловленные дефектом нейтрофилов, предположительно ингибируют хемотаксис моноцитов, а также уменьшают количество моноцитов и макрофагов [80]. Gr1⁻/Ly6C^{low} моноциты могут включаться в стенку как артериол, так и венул у мышей [54].

Движение Gr1⁻/Ly6C^{low} моноцитов представлено в виде петель, волн, пересекающихся линий, которые не зависят от направления кровотока [54]. При этом механизмы хемотаксиса Gr1⁻/Ly6C^{low} моноцитов на ранних стадиях атеросклероза реализуются за счёт рецепторов к фракталкину и $\beta 2$ -интегринам. Моноциты CX3CR1^{high}(CD16⁺) у людей встраиваются в стенку артерий гораздо активнее, чем CD14⁺ моноциты, такая повышенная адгезия обусловлена взаимодействием фракталкина с его рецептором на поверхности моноцита CX3CR1^{high}(CD16⁺) [55].

Роль рецепторов скавенджеров в развитии атеросклероза.

Одна из основных функций лейкоцитов – удаление чужеродных агентов также играет определённую роль в формировании АСБ. На поверхности моноцитов (и макрофагов) находится большое количество рецепторов, в том числе так называемых рецепторов скавенджеров («мусорщиков»), которые обуславливают начальный и адап-

тивный иммунный ответ на стадии формирования атеросклеротического поражения. Наличие данных рецепторов позволяет макрофагу поглощать модифицированные ЛНП, что ведёт к образованию пенных клеток [16].

Среди большого количество рецепторов скавенджеров, различают рецепторы скавенджеры AI (SR-AI) и CD36 (класс в рецепторов скавенджеров), ответственные за утилизацию окисленных ЛНП [81].

Рецепторы CXCL16 экспрессируются макрофагами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами, а также стимулированными гладкомышечными и эндотелиальными клетками как у мышей, так и у человека. CXCL16 являются скавенджер рецепторами для фосфатидилсерина и окисленных липопротеинов [82]. CXCL16 начинает работать как хемокин, когда он отщепляется от клеточной мембраны под воздействием металлопротеиназы ADAM10. Рецептор к этому хемокину – CXCR6 – экспрессируется на различных подклассах интерстициальных лимфоцитов, NK клетках, моноцитах, дендритных клетках, подклассах CD4⁺ или CD8⁺ Т-лимфоцитов, подклассе Foxp3⁺ Т-лимфоцитов у человека [83].

То, что рецепторы скавенджеры являются проатерогенными, было показано в ряде экспериментальных работ, в которых не удавалось индуцировать атеросклероз у CD36^{-/-} apoE^{-/-} мышей (то есть не удаётся вызвать атеросклероз у «атеросклеротической линии» мышей, если нокаутировать их по гену, кодирующему выработку скавенджер рецепторов) [84]. Более того, у apoE^{-/-} мышей со снижением CD36 и SR-AI/II не было обратного развития АСБ по сравнению с CD36^{-/-} apoE^{-/-} мышами, что доказывает важную роль CD36 в развитии атеросклероза [85]. Однако имеются и прямо противоположные данные. Так, в другой работе показано, что у apoE^{-/-} мышей со снижением количества SR-AI и CD36 отмечалось увеличение атеросклеротического поражения аортального синуса с большим количеством пенных клеток в зоне поражения. Авторы делают вывод, что существует и альтернативный путь захвата липидов макрофагами [86].

В описание взаимоотношения между рецепторами скавенджерами и моноцитами/макрофагами не вносят ясности и работы, в которых утверждается, что в ответ на повышение окисленных ЛНП CD36 ингибируют миграцию моноцитов в сосудистую стенку [87].

Роль CXCL16 в формировании атеросклеротического процесса двояка. с одной стороны, удаление генетическим методом рецептора CXCR6 у мышей приводило к торможению атеросклероза и снижению количества Т-лимфоцитов, несущих этот рецептор в зоне повреждения эндотелия [88]. с другой стороны, имеется и прямо противоположный эффект – формирование АСБ усиливается у Ldlr^{-/-} мышей, у которых генетически удалён лиганд CXCL16, при этом усиливается хемотаксис

макрофагов в зону поражения [89]. Это противоречие может быть обусловлено тем, что CXCR6 является рецептором и для апоптотических клеток, фосфатидилсерина и окисленных ЛНП. Считается, что атеропротекторная функция CXCL16 всё же является доминирующей по сравнению с проатерогенной функцией, когда CXCL16 выступает в качестве хемоаттрактанта.

Влияние колониестимулирующего фактора (CSF-1) на функцию моноцитов и макрофагов в процессе формирования атеросклеротического поражения.

Колониестимулирующий фактор (CSF-1) регулирует выживаемость, дифференциацию, пролиферацию и миграцию моноцитов и макрофагов [90-95]. к воспалительным процессам, при которых активируется этот механизм, относят артриты, ожирение и атеросклероз [96]. CSF-1 играет важную роль и в атеросклеротическом поражении. Доказательством этого служат данные о том, что под влиянием окисленных липидов эндотелий начинает выделять CSF-1 [97,98]. Окончательным доказательством считают тот факт, что у мышей «нокаутированных» по гену, кодирующему выработку CSF-1 практически не удаётся вызвать атеросклероз [99-101].

Однако роль CSF-1 в развитии атеросклероза не до конца изучена. Во-первых, не ясно, каким образом CSF-1 участвует в формировании начального повреждения эндотелия. Имеется гипотеза, что, поскольку CSF-1 регулирует дифференциацию, пролиферацию и миграцию моноцитов, то уменьшение его концентрации тормозит эти процессы и моноциты не попадают в сосудистую стенку. Во-вторых, непонятно, какой уровень CSF-1 «запускает» процесс атеросклероза. в частности известно, что экспрессия CSF-1 на эндотелиоцитах резко возрастает под воздействием окисленных ЛНП и провоспалительных молекул (например, под воздействием бактериальных липополисахаридов). CSF-1 в большом количестве продуцируется атеросклеротически изменённым эндотелием человека, и очень мало – интактным эндотелием [102].

Поскольку дефицит CSF-1 значительно снижает вероятность развития атеросклероза, изучается возможность создания препаратов, блокирующих его выработку, которые могли бы использоваться для лечения атеросклероза. в частности, это ингибитор киназы рецептора CSF-1 (GW2580) [103]. Экспериментальная работа продемонстрировала, что при использовании GW2580 у мышей размер атеросклеротических поражений уменьшается на 40% по сравнению с мышами, у которых данный препарат не использовался. Высказывается мнение, что данное соединение является многообещающим для лечения и предупреждения атеросклероза [104]. в этой же работе показано, что высокая

концентрация CSF-1 при атеросклерозе обусловлена его продукцией сосудистой стенкой. Снижение выработки CSF-1 сосудистой стенкой и уменьшение его взаимодействия с рецепторами мононуклеарных фагоцитов или блокирование этих рецепторов замедляет прогрессирование атеросклероза.

Моноциты человека.

Изучение роли моноцитов в формирование атеросклеротического поражения в основном проводилось в экспериментальных работах на мышах. Однако функция моноцитов и макрофагов человека может несколько отличаться. Моноциты периферической крови человека имеют такую же гетерогенность, гранулярность, морфологию ядра, фенотипы и подклассы, как и моноциты мышей [105]. Первоначально моноциты человека были выделены за счет их способности экспрессировать CD14 (липополисахаридные рецепторы). Последовательная идентификация различных экспрессируемых антигенных маркеров позволила выделить CD16 (также известный как FcγRIII-CD32). Выделены два основных подкласса моноцитов человека: CD14^{high}CD16^{low} моноциты, «воспалительные», которые составляют 85-95% моноцитов у здоровых людей и CD14^{low}CD16^{high}, «резидентные», которые составляют 5-15% [106]. Эти подклассы моноцитов человека, подобно подклассам моноцитов мышей различаются по способности экспрессировать молекулы адгезии и рецепторы к хемокинам [8, 107, 108]. CD14^{high}CD16^{low} моноциты экспрессируют CCR2, CD62L и CD64, этот подкласс моноцитов человека ассоциируется с «воспалительным» подклассом моноцитов мышей. Напротив, CD14^{low}CD16^{high} моноциты в меньшей степени экспрессируют CCR2 (рецепторы к MCP-1) и содержит большое количество основного гистосовместимого комплекса II и CD32. Оба этих подкласса моноцитов человека экспрессируют рецепторы к фракталкину (CX3CR1), но CD14^{low}CD16^{high} моноциты экспрессируют их в большем количестве. Таким образом, отмечается выраженная гетерогенность в CD16⁺ популяции [8]. Показано, что в зоне атеросклеротического поражения коронарных артерий человека содержатся макрофаги различных подклассов, то есть имеет место гетерогенность [109]. у пациентов с ИБС имеется большее количество

CD14⁺CD16⁺ моноцитов, чем у здоровых добровольцев [110]. Более того количество CD14⁺CD16⁺ моноцитов отрицательно коррелирует с уровнем ЛВП и положительно – с уровнем атерогенных липидов. Концентрация CD14^{high}CD16^{low} моноцитов достигает пика в ранние сроки инфаркта миокарда и резко снижается при восстановлении кровотока инфаркт-связанной артерии. Таким образом, разные подклассы моноцитов обладают разными функциями.

Роль Т-лимфоцитов в атеросклерозе.

Говоря о клеточном воспалительном звене атеросклероза нельзя не сказать о роли Т-лимфоцитов, которые являются основной составляющей адаптивной иммунной системы, обнаруживаются в атеросклеротических бляшках и регулируют их рост и активность [111]. На ранних стадиях атеросклероза Т-лимфоциты вовлечены в его развитие, на более поздних стадиях они участвуют в дестабилизации атеросклеротической бляшки [112, 113]. Большинство из Т-лимфоцитов, которые обнаруживаются в АСБ, являются CD4⁺ Т-хелперами [114]. Детальный анализ CD4⁺ Т-лимфоцитов, содержащихся в зоне атеросклеротического поражения, показал наличие большого количества необычного подкласса лимфоцитов с отсутствием CD28 рецепторов и поэтому получивших название CD4⁺CD28^{null} [115]. CD28 – это рецепторы на поверхности Т-лимфоцитов, которые передают сигнал, полученный от таких молекул, как CD80 и CD86 [116, 117]. Недавние исследования показали, что CD4⁺CD28^{null} обуславливают нестабильность АСБ и, ответственны за возникновение сердечно-сосудистых осложнений [118].

Таким образом, представление о роли моноцитов в развитии атеросклероза претерпело существенные изменения в последние 10 лет. Известно, что они играют важную роль на всех стадиях атеросклеротического процесса, однако роль каждого из подклассов моноцитов различается в зависимости от стадии заболевания. Остаются не до конца выясненными механизмы их хемотаксиса и миграции, экспрессии ими различных рецепторов и взаимодействие их с другими иммунными клетками в АСБ. Все вышеизложенное диктует необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Список литературы.

1. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med* 1999;340:115–126.
2. Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Schwartz CJ. Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am. J. Pathol* 1979;95:775–792.
3. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol* 2006;6:508–519.
4. Galkina E, Ley K. Leukocyte influx in atherosclerosis. *Curr. Drug Targets* 2007;8:1239–1248.
5. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat. Rev. Immunol* 2008;8:802–815.
6. Heeneman S, Lutgens E, Schapira KB, et al. Control of atherosclerotic plaque vulnerability: insights from transgenic mice. *Front. Biosci* 2008;13:6289–6313.
7. Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, Tedgui A. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis. *J. Lipid Res* 2009;50(Suppl):S364–S369.
8. Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol* 2009;27:669–692.
9. Swirski FK, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science* 2009;325:612–616.
10. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003;19:71–82.
11. 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;86:398–408.
12. Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology* 2006;211:609–618.
13. Varol C, Yona S, Jung S. Origins and tissue-context-dependent fates of blood monocytes. *Immunol. Cell Biol* 2009;87:30–38.
14. Imhof BA, Aurrand-Lions M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat. Rev. Immunol* 2004;4:432–444.
15. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat. Rev. Immunol* 2007;7:678–689.
16. Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J. Lipid Res* 2009;50(Suppl):S282–S286.
17. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu. Rev. Immunol* 2009;27:165–197.
18. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol. Rev* 2005;85:1–31.
19. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005;46:937–954.
20. Primates P, et al. Cardiovascular surveys: manual of operations. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil* 2007;14(Suppl 3):S43–S61
21. Bjornbeden T, Levin M, Evaldsson M, Wiklund O. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1999;19:870–876.
22. Virmani R, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005;25:2054–2061.
23. Moulton KS, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003;100:4736–4741.
24. Shah PK. Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr. Opin. Lipidol* 2007;18:492–499.
25. Llodra J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004;101:11779–11784.
26. Feig JE, Quick JS, Fisher EA. The role of a murine transplantation model of atherosclerosis regression in drug discovery. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2009;10:232–238.
27. Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol* 2008;19:462–468.
28. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:2245–2252.
29. Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med* 1984;310:175–177.
30. Celletti FL, et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat. Med* 2001;7:425–429.
31. Swirski FK, et al. Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2006;103:10340–10345.
32. Landsman L, et al. CX3CR1 is required for monocyte homeostasis and atherogenesis by promoting cell survival. *Blood* 2009;113:963–972.
33. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005;25:2255–2264.
34. Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can. J. Cardiol* 2004;20 (Suppl B):24B–28B.
35. Swirski FK, Weissleder R, Pittet MJ. Heterogeneous in vivo behavior of monocyte subsets in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2009;29:1424–1432.

36. Trojan E, et al. Laser capture microdissection analysis of gene expression in macrophages from atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002;99:2234–2239.
37. Palframan RT, et al. Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues. *J. Exp. Med* 2001;194:1361–1373.
38. Qu C, et al. Role of CCR8 and other chemokine pathways in the migration of monocyte-derived dendritic cells to lymph nodes. *J. Exp. Med* 2004;200:1231–1241.
39. Randolph GJ, Beaulieu S, Lebecque S, et al. Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking. *Science* 1998;282:480–483.
40. Taylor PR, Gordon S. Monocyte heterogeneity and innate immunity. *Immunity* 2003;19:2–4.
41. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005;5:953–964.
42. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003;19:71–82.
43. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al. Ly-6C^{hi} monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007;117:195–205.
44. Combadiere C, Potteaux S, Rodero M, et al. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C^{hi} and Ly6C^{lo} monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2008;117:1649–1657.
45. Audoy-Remus J, et al. Rod-shaped monocytes patrol the brain vasculature and give rise to perivascular macrophages under the influence of proinflammatory cytokines and angiotensin-2. *J. Neurosci* 2008;28:10187–10199.
46. Napoli C, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest* 1997;100:2680–2690.
47. Ylitalo R, Oksala O, Yla-Herttuala S, Ylitalo P. Effects of clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J. Lab. Clin. Med* 1994;123:769–776.
48. Zernecke A, Sbagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2008;28:1897–1908.
49. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ. Res* 2004;95:858–866.
50. Combadiere C, et al. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C^{hi} and Ly6C^{lo} monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2008;117:1649–1657.
51. Saederup N, Chan L, Lira SA, Charo IF. Fractalkine deficiency markedly reduces macrophage accumulation and atherosclerotic lesion formation in CCR2^{-/-} mice: evidence for independent chemokine functions in atherogenesis. *Circulation* 2008;117:1642–1648.
52. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J. Clin. Invest* 2003;111:333–340.
53. Tacke F, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest* 2007;117:185–194.
54. Auffray C, et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science* 2007;317:666–670.
55. Ancuta P, et al. Fractalkine preferentially mediates arrest and migration of CD16⁺ monocytes. *J. Exp. Med* 2003;197:1701–1707.
56. Serbina NV, Pamer EG. Monocyte emigration from bone marrow during bacterial infection requires signals mediated by chemokine receptor CCR2. *Nat. Immunol* 2006;7:311–317.
57. Gregory JL, Morand EF, McKeown SJ, et al. Macrophage migration inhibitory factor induces macrophage recruitment via CC chemokine ligand 2. *J Immunol* 2006;177:8072–8079.
58. Lan HY, Bacher M, Yang N, et al. The pathogenic role of macrophage migration inhibitory factor in immunologically induced kidney disease in the rat. *J Exp Med* 1997;185:1455–1465.
59. Galis ZS, Khatiri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251–262.
60. Woollard KJ, Chin-Dusting J. Therapeutic targeting of P-selectin in atherosclerosis. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2007;6:69–74.
61. Johnson RC, et al. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. *J. Clin. Invest* 1997;99:1037–1043.
62. Katayama Y, et al. PSGL-1 participates in E-selectin-mediated progenitor homing to bone marrow: evidence for cooperation between E-selectin ligands and alpha4 integrin. *Blood* 2003;102:2060–2067.
63. Collins RG, et al. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Exp. Med* 2000;191:189–194.
64. Dong ZM, et al. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J. Clin. Invest* 1998;102:145–152.
65. Woollard KJ. Soluble bio-markers in vascular disease: much more than gauges of disease? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* 2005;32:233–240.
66. Woollard KJ, et al. Pathophysiological levels of soluble P-selectin mediate adhesion of leukocytes to the endothelium through Mac-1 activation. *Circ. Res* 2008;103:1128–1138.
67. Woollard KJ, et al. Raised plasma soluble P-selectin in peripheral arterial occlusive disease enhances leukocyte adhesion. *Circ. Res* 2006;98:149–156.
68. Kisucka J, et al. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke, and promote atherosclerosis. *Blood* 2009;113:6015–6022.

69. An G, et al. *P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on Ly-6C^{hi} monocytes and a major determinant for Ly-6C^{hi} monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice.* *Circulation* 2008;117:3227–3237.
70. Galkina E, Ley K. *Vascular adhesion molecules in atherosclerosis.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2007;27:2292–2301.
71. Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET. *Inhibition of alpha4 integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice.* *Circulation* 1998;97:75–81.
72. Nageb MF, et al. *Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1997;17:1517–1520.
73. Cybulsky MI, et al. *A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis.* *J. Clin. Invest* 2001;107:1255–1262.
74. Chatzizisis YS, et al. *Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior.* *J. Am. Coll. Cardiol* 2007;49:2379–2393.
75. Eriksson EE, Werr J, Guo Y, et al. *Direct observations in vivo on the role of endothelial selectins and alpha(4) integrin in cytokine-induced leukocyte-endothelium interactions in the mouse aorta.* *Circ. Res* 2000;86:526–533.
76. Alvarez A, et al. *Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II.* *Blood* 2004;104:402–408.
77. Caputo KE, Lee D, King MR, Hammer DA. *Adhesive dynamics simulations of the shear threshold effect for leukocytes.* *Biophys. J* 2007;92:787–797.
78. Chabuan AK, et al. *ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation.* *J. Exp. Med* 2008;205:2065–2074.
79. Bernardo A, et al. *Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor string support leukocyte tethering and rolling under high shear stress.* *J. Thromb. Haemost* 2005;3:562–570.
80. Soehnlein O, Lindbom L, Weber C. *Mechanisms underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment.* *Blood* 2009;114:4613–4623.
81. Hazen SL. *Oxidized phospholipids as endogenous pattern recognition ligands in innate immunity.* *J. Biol. Chem* 2008;283:15527–15531.
82. Wuttge DM, Zhou X, Sheikine Y, et al. *CXCL16/SR-PSOX is an interferon-gamma-regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:750–755.
83. Ludwig A, Weber C. *Transmembrane chemokines: versatile 'special agents' in vascular inflammation.* *Thromb Haemost* 2007;97:694–703.
84. Febbraio M, et al. *Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice.* *J. Clin. Invest* 2000;105:1049–1056.
85. Kuchibhotla S, et al. *Absence of CD36 protects against atherosclerosis in ApoE knock-out mice with no additional protection provided by absence of scavenger receptor AI/II.* *Cardiovasc. Res* 2008;78:185–196.
86. Moore KJ, et al. *Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice.* *J. Clin. Invest* 2005;115:2192–2201.
87. Park YM, Febbraio M, Silverstein RL. *CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima.* *J. Clin. Invest* 2009;119:136–145.
88. Galkina E, Harry BL, Ludwig A, et al. *CXCR6 promotes atherosclerosis by supporting T-cell homing, interferon-gamma production, and macrophage accumulation in the aortic wall.* *Circulation* 2007;116:1801–1811.
89. Aslanian AM, Charo IF. *Targeted disruption of the scavenger receptor and chemokine CXCL16 accelerates atherosclerosis.* *Circulation* 2006;114:583–590.
90. Tushinski R.J., Oliver I. T., Guilbert L.J., et al. *Survival of mononuclear phagocytes depends on a lineage-specific growth factor that the differentiated cells selectively destroy.* *Cell.* 1982;28: 71 – 81.
91. Stanley E. R., Guilbert L.J., Tushinski R.J., et al. *CSF-1—a mononuclear phagocyte lineage-specific hemopoietic growth factor.* *J. Cell. Biochem.* 1983, 21 : 151 – 159.
92. Kodama H, Yamasaki A, Nose M, et al. *Congenital osteoclast deficiency in osteopetrotic (op/op) mice is cured by injections of macrophage colony-stimulating factor.* *J. Exp. Med.* 1991, 173 : 269 – 272.
93. Sherr C. J., Rettenmier C. W., Roussel M. F. *Macrophage colony-stimulating factor, CSF-1, and its proto-oncogene-encoded receptor.* *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1988, 53 : 521 – 530.
94. Wang J. M., Griffin J. D., Rambaldi A, et al. *Induction of monocyte migration by recombinant macrophage colony-stimulating factor.* *J. Immunol.* 1988, 141 : 575 – 579.
95. Bober L. A., Grace M. J., Pugliese-Sivo C, et al. *The effects of colony stimulating factors on human monocyte cell function.* *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17 : 385 – 392.
96. Chitu V, Stanley E. R. *Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation.* *Curr. Opin. Immunol.* 2006, 18: 39 – 48.
97. Rajavashisth T. B., Andalibi A., Territo M. C, et al. *Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins.* *Nature* 1990. 344 : 254 – 257.
98. Rosenfeld M. E., Yla-Herttuala S., Lipton B. A, et al. *Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans.* *Am. J. Pathol.* 1992, 140: 291 – 300.
99. Qiao J. H., Tripathi J., Mishra N. K, et al. *Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice.* *Am. J. Pathol.* 1997, 150: 1687 – 1699.
100. Rajavashisth T. B., Qiao J. H., Tripathi S, et al. *Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice.* *J. Clin. Invest.* 1998, 101 : 2702 – 2710.
101. Smith J. D., Trogan E., Ginsberg M, et al. *Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor and apolipoprotein E.* *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1995: 8264 – 8268.
102. Clinton S. K., Underwood R., Hayes L, et al. *Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis.* *Am. J. Pathol.*, 1992, 140: 301 – 316.

103. Conway J. G., McDonald B., Parham J. et al. Inhibition of colony-stimulating-factor-1 signaling in vivo with the orally bioavailable cFMS kinase inhibitor GW2580. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005, 102: 16078 – 16083.
104. Shaposhnik Z., Wang X., Lusis A.J. Arterial colony stimulating factor-1 influences atherosclerotic lesions by regulating monocyte migration and apoptosis. *J. of Lipid Research*, 2010, V 51, p. 1962-1970.
105. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol* 2005;5:953–964.
106. Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 1989;74:2527–2534.
107. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J. Leukoc. Biol* 2007;82:244–252.
108. Weber C. Differential chemokine receptor expression and function in human monocyte subpopulations. *J. Leukoc. Biol* 2000;67:699–704.
109. Salomon RN, Underwood R, Doyle MV. et al. Increased apolipoprotein E and c-fms gene expression without elevated interleukin 1 or 6 mRNA levels indicates selective activation of macrophage functions in advanced human atheroma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1992;89:2814–2818.
110. Schlitt A. CD14+CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels. *Thromb. Haemost* 2004;92:419–424.
111. Jonasson L, Holm J, Skalli O. et al. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131–138.
112. Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989;135:169–175. 8.
113. Kballou-Laschet J, Caligiuri G, Groyer E. et al. The proatherogenic role of T cells requires cell division and is dependent on the stage of the disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:353–358.
114. Daugherty A, Rateri DL. T lymphocytes in atherosclerosis: the yin-yang of Th1 and Th2 influence on lesion formation. *Circ Res* 2002;90:1039–1040.
115. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL. et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100:2135–2139.
116. Acuto O, Michel F. CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nat Rev Immunol* 2003;3:939–951.
117. Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol* 2001;1:220–228.
118. Liuzzo G, Biasucci LM, Trotta G. et al. Unusual CD4^bCD28^{null} T lymphocytes and recurrence of acute coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1450–1458.