Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике

Арабидзе Г.Г.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова МЗ РФ.

Абстракт

В обзорной статье приведены современные данные по патогенезу атеросклероза, теоретические предпосылки общности и тесной взаимосвязи иммуно-воспалительной и липидной теории развития данной патологии, возможности применения в медицинской практике современных методов диагностики атеросклероза и его субклинических проявления. Рассмотрены современные тенденции применения новых знаний о патогенезе атеросклероза в первичной и вторичной профилактике, медикаментозном лечении коронарной болезни сердца.

Ключевые слова: *атеросклероз, иммунология, цитокины, хемокины, лимфоциты, статины, воспаление, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.*

Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice.

Arabidze G. G.
A.I.Evdokimov's Moscow State Medical and Dental University

Abstract

This review describes the current data on the pathogenesis of atherosclerosis, the theoretical background of community and the relationship of immuno-inflammatory and lipid theory of this disease, the possibility of use in medical practice modern methods of diagnosis of subclinical atherosclerosis and its manifestations. The modern trends in the application of new knowledge on the pathogenesis of atherosclerosis in the primary and secondary prevention, drug treatment of the coronary heart disease.

Key words: *atherosclerosis, immunology, cytokines, chemokines, lymphocytes, statins, inflammation, coronary heart disease, acute coronary syndrome.*

Атеросклероз остается наиболее частой причиной заболеваемости и смертности в развитых странах, в том числе и в России. В исторической перспективе можно отметить определенные вехи в развитии теории патогенеза атеросклероза, начиная с 1883г. когда Жан Лобштейн ввёл в практику термин «arteriosclerosis». В 1904г. – Немецкий патолог Маршан обозначил термином arteriosclerosis дегенеративный процесс в интиме артерий. В 1908г. – российский ученый Александр Игнатовский впервые создал экспериментальную холестериновую модель атеросклероза на кролике находившимся на диете из молока и желтка яиц, а в 1913г. – Н.Аничков и С.Халатов воспроизвели данную модель путем добавления чистого холестерина в пищу кролика и впервые доказали холестериновую теорию развития атеросклероза. В середине 1970-х годов Рассел Росс выдвинул теорию развития атеросклероза, как локального воспалительного процесса в эндотелии артерий, и в 1999г. опубликовал программную статью в журнале The New England Journal of Medicine [87] открывшую иммунную эру в изучении атеросклероза.

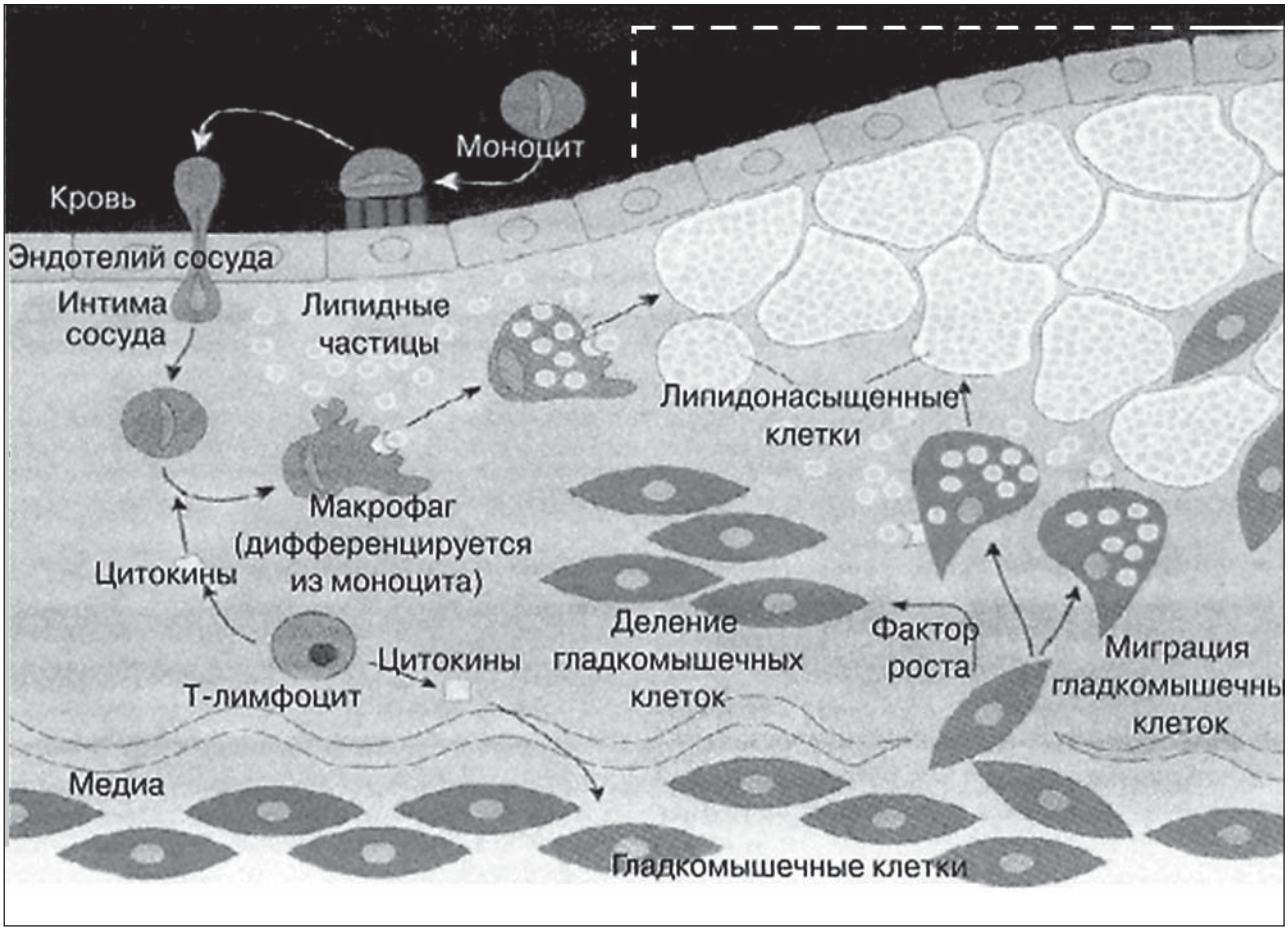
В настоящее время считается, что в основе развития атеросклеротического процесса в стенке сосуда лежит эндотелиальная дисфункция связанная с нарушением баланса между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин – PGI), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан А2, супероксид-анион) [70], а так же эндотоксимией приводящей к повреждению гликокаликса эндотелия, повышению проницаемости эндотелия для ативизированных макрофагов и апоптозу, аноикозу эндотелиоцитов с образованием дефектов в монослое. Одновременно происходит активация иммуно-воспалительных процессов в сосудистой стенке под влияние вторичных стимулирующих сигналов тесно связанных с факторами риска эндотелиальной дисфункции, способствующая запуску механизмов развития атеросклероза. Многие авторы в итоге рассматривают атеросклероз, как локальное воспаление стенок сосуда, являющееся результатом взаимодействия моноцитов с сосудистыми, эндотелиальными, и гладкомышечными клетками [4,19,56]. Воспаление является, по всей видимости, центральным на всех стадиях атеросклероза. По изученным данным в основе дальнейшего развития атерогенеза лежит эндотелиальная

активация в месте воспаления, с целью задержки проникновения циркулирующих моноцитов. Наиболее ранним клеточным дефектом при атерогенезе является, видимо, адгезия моноцитов и их миграция внутрь артериальной стенки[57]. Прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия, происходит вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул межклеточной адгезии ICAM-1 способствующих миграции активированных моноцитов (CD14+CD16+TLR4+ моноцит) к месту внедрения и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), E-и P-селектина [73]. Данные молекулы адгезии активируются, в свою очередь, транскрипционным ядерным фактором (NF)-каппа-B, что провоцирует активное внедрение моноцитов в местах воспаления сосудистой стенки, в том числе и под влиянием VLA-4 (CD49d/CD29, известного и под названием интегрина), являющегося лейкоцитарным рецептором VCAM-1. VLA-4 экспрессирован на поверхности большинства лейкоцитов, связывается с VCAM-1 и фибронектином. После активации лейкоцита хемокинами, секретируемыми эндотелиальными клетками в очаге повреждения, интегрин меняет конформацию и связывает VCAM-1 с высокой аффинностью, что приводит к адгезии лейкоцитов на повреждённом эндотелии [89]. Часть проникших в интиму моноцитов под влиянием лейкотреина LTB-4, моноцитарного колониестимулирующего (M-CSF), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего (GM-CSF) и других факторов, секретируемых клетками эндотелия, подвергаются дифференциации и пролиферации, экспрессируют скевенджер-рецепторы, и захватывая модифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) превращаются в макрофаги. Макрофаги, в свою очередь захватившие большое количество ЛПНП, превращаются в жировые или пенистые клетки [57]. При участии M-CSF также происходит появление фенотипа макрофагов, не трансформирующихся в пенистые клетки и в дальнейшем секретирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1b, фактор некроза опухоли (TNF 1-α)). Секретируемые ими хемоаттрактанты, например тромбоцитарный фактор роста, активируют гладкомышечные клетки, вызывая их миграцию из медии в интиму сосуда. Дальнейшие взаимодействия между воспалительными клетками эндотелия, экстрацелюлярным матриксом и сосудистыми клетками, в конечном счете, приводят к формированию атеросклеротического поражения. Некоторые из недавних результатов исследования атеросклероза на молекулярном уровне подтверждают роль макрофагов и цитокинов [55]. Безконтрольное накопление холестерина в макрофагах происходит именно в результате распознавания рецепторами макрофага (или скевенджер-рецепторами) – CD36 и SR-A модифицированных ЛПНП [53]. Недавние исследования показали, что может происходить поглощение ЛПНП модифицированных ферментом Фосфолипаза A2 (PLA2). Фосфолипаза A2 – входит в семейство ферментов, участвующих в гидролизе соединений сложных эфиров жирной кислоты глицерофосфолипидов, в результате которого образуются жирные кислоты и лизофосфолипиды. Секритируемая фосфолипаза A2 (sPLA2) имеет низкую молекулярную массу, что требуют каталитической активации с помощью Ca2+. В настоящее время, всего девять изоформ sPLA2 были обнаружены у людей (IB, IIA, IID, IIE, IIF, V, X, и XII) [40]. Форма V sPLA2 гидролизует фосфатидилхолин, большая часть которого включена в ЛПНП [111]. Гидролиз ЛПНП с помощью sPLA2 приводит к скоплению частиц ЛПНП на сосудистой стенке [111]. Частицы ЛПНП модифицируемые секретируемым эндотелием ферментом сфингмилиеназой (C-SMase) также скапливаются на сосудистой стенке, что и приводит к атерогенному накоплением липидов в артериальной стенке, и их проникновению в эндотелий. Известно также, что sPLA2-V и сфингомилиеназа были найдены и в атеросклеротических бляшках [111]. Экстрацелюлярный матрикс также играет важную роль в захвате гидролизованных ЛПНП с помощью sPLA2 [111]. Эти результаты заставляют прийти к заключению, что sPLA2 и сфингмилиеназа взаимодействуют с экстрацелюлярным матриксом, чтобы усилить захват и агрегацию ЛПНП [111,118]. Также в последнее время доказано участие и изоформы X sPLA2 в образовании гидролизированных ЛПНП [40]. Поглощение пенистыми клетками ЛПНП уменьшает способность этих клеток к миграции, что приводит к дальнейшему их скоплению (Рис.1).

В результате данных процессов происходит постоянное внедрение моноцитарных клеток через эндотелий в сосудистую стенку, с превращением их в макрофагальные клетки под влиянием цитокинов и Т-лимфоцитов, а в дальнейшем, при насыщении липидами низкой плотности, и в пенистые (жировые или ксантомные) клетки, являющиеся основой образования атеросклеротических бляшек. Также происходит и миграция гладкомышечных клеток под влиянием цитокинов и Т-лимфоцитов с превращением их в жировые клетки. Часть из них под влиянием фактора роста усиливает гипертрофию сосудистой стенки. Известно также, что после внедрения модифицированного ЛПНП в стенку сосуда, «факторы риска» и эндотелиальная дисфункция способствует трансформированию модифицированного ЛПНП в аутоантиген с запуском аутоиммунной воспалительной реакции. Одновременно под влиянием стресса, бактериального белка теплового шока (HSP60/65) эндотелиальная клетка продуцирует собственные белки теплового шока HSP – стимулирующие иммунную систему для активации синтеза антител к белкам теплового шока Th2 клетками, но одновременно они стимулируют аутоиммунный воспалительный процесс через систему Th1 клеток продуцирующих цитокины. [15]

Обсуждая проблему атерогенеза необходимо вспомнить особенности иммунных факторов, играющих свою роль в этом процессе [2].

Рисунок 1. Дисфункция эндотелия сосуда → адгезия моноцитарных клеток → иммуно-воспалительный каскад → фаза пролиферации и организации атеросклеротической бляшки.



Т-лимфоциты – выработка цитокинов, клеточный иммунитет, регуляция иммунного ответа – несут дополнительные молекулы (СД4, СД8 и др) для взаимодействия с антигенпрезентирующей клеткой.

Т-хелперы (тип I) Th1 – продукция цитокинов и активация макрофагов с помощью цитокинов. Увеличение в эндотелии HLA класса II приводит к активации и миграции CD4+ Т-клеток хелперов, которые вовлечены в активацию моноцитов и макрофагов. Необычная субпопуляция CD4+Т-клеток, испытывающих недостаток в костимулирующей молекуле CD28 (CD4+/CD28−) активно продуцирует γ-интерферон (IFN-γ), тесно связана с разрывом атеросклеротической бляшки, сердечно-сосудистой заболеваемостью и атеросклеротическим воспалением. Увеличенные уровни CD4+/CD28 – Т клеток коррелируют с субклиническим атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией. Уровень этих клеток так же повышен у пациентов с острым коронарным синдромом и обычно отражает серьезность заболевания [30].

Т-хелперы (тип 2) Th2 – стимуляция иммунного ответа – продуцирование антител.

Активную роль в дальнейшем прогрессировании и усилении атерогенеза играют цитокины – белки выделяемые клетками, они регулируют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов; опосредуют развитие воспаления (провоспалительные интерликины и др. цитокины):

– ИЛ-1 – стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; повышает цитолитическую активность NK-клеток (Т лимфоцитов-естественных киллеров); способствует развитию лимфокинактивированных клеток-киллеров (LAK), стимуляция эндотелиальных клеток и высвобождение супероксид аниона в нейтрофилах – усиление оксидативного стресса, освобождение эндотелиина-1 (ЕТ-1) и ИЛ-6.

Forkhead box protein P3 (FoxP3+) – сигнальный белок, активирующий Т-лимфоциты.

– ИЛ-2 – [фактор роста (TcGF)] – активация моноцитов, стимуляция NK-клеток и Treg клеток.

– ИЛ-18 – стимулирует индукцию γ-интерферона клетками.

– ИЛ-4 – подавление функции макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО – α, ИЛ-6, подавление Th1 через активацию Th2, но усиливает миграцию нейтрофилов и колониестимулирующих факторов (M-CSF, GM-CSF), активирует VCAM-1.

– ИЛ-6 – синтез белков острой фазы воспаления (СРБ) гепатоцитами; стимулирует созревание мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов; способствует росту и дифференцировке Т-и В-лимфо-цитов, регулирует активацию ИЛ-1 и ФНО – α, увеличение

ИЛ-6 тесно связано с повышением уровня липопротеида(а) [Лп(а)] [116].
– ИЛ-9 – ингибитор моноцитарной активности, стимуляция выработки TGF-β в моноцитах, антиатерогенный фактор.
– ИЛ-10 – ингибитор синтеза цитокинов, противовоспалительный фактор. Уровень ИЛ-10 (0.67-1,13 pg/mL) был отмечен, как достоверно более низкий у больных с фатальным и не фатальным инфарктом, а также рефрактерной к лечению нестабильной стенокардией по сравнению с лицами без данных событий (1,33 – 1,67 pg/mL) (P=0,04) [10].
– ИЛ-12 – стимуляция синтеза γ-интерферона в Т-лимфоцитах.
– ИЛ-13 – продуцируется активированной Th2 – клеткой, способствует пролиферации и дифференцировки В-клеток, т.е. образованию антител к окисленным (модифицированным) частицам ЛПНП
– ФНО–α (TNFα – фактор некроза опухоли) – фактор роста и дифференцировки, активация моноцитов и макрофагов, нарушение регуляции гена SR-A, регуляция лимфоцитарного ответа.
– NFkB – ядерный фактор роста и транкскрипции – экспрессия на эндотелии молекул адгезии VCAM, ICAM, P-селектина, основной сигнальный путь активации цитокинового каскада.

Гамма-интерферон (IFN-γ) – активация, рост и дифференцировка Т-клеток; повышает поверхностную экспрессию антигенов I класса (MHC-рецептора) главного комплекса гистосовместимости (HLA) на клетках различных типов; повышает поверхностную экспрессию антигенов II класса HLA на антигенпрезентирующих клетках; индуцирует de novo экспрессию антигенов II класса HLA (MHC) на клетках различных типов; активирует макрофаги; стимулирует иммунную цитотоксичность.

Трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β) – стимулирует формирование внеклеточного матрикса; подавляет активность естественных киллеров; снижает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов – в основном антиатерогенный фактор, но способствует прогрессированию гломерулосклероза и туболоинтерстициального фиброза [112].

СД4+СД25+FoxP3+Treg лимфоцит – регуляция цитокинового ответа; продукция и стимуляция ИЛ-10 и TGF-β, антиатерогенная активность - ингибирование молекул адгезии, таких как сосудистые молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и провоспалительных цитокинов (хемоатрактантного белок моноцитов-1 и интерлейкина-6), подавление активации NFkB.

Остеопротегирин (OPG)/RANKL – активация воспаления и нестабильности бляшки, стимуляция выработки MCP-1 и MMP [71,75]. В Heart Study Copenhagen City, в исследовании у 5863 мужчин и женщин, группа с клиническими проявлениями атеросклероза (449 пациентов) имела достоверно более высокие средние уровни OPG, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (1773 против 1337 нг/л, p<0,001). В многомерной модели включающей факторы возраста, пола, индекса массы тела, артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, курения, скорости клубочковой фильтрации, высокочувствительного С-реактивного белка, OPG остался достоверно независимо связан с клиническими проявлениями атеросклероза (p<0,01) [75].

Металлопротеиназы–MMP-1, MMP-3, MMP-9 и MMP-10 деградация внеклеточного матрикса; усиление адгезии моноцитов, активация нестабильности бляшки.

Относительно недавно цитокины, отвечающие за хемотаксис, выделили в группу хемокинов [62]. Всего хемокинов свыше сорока, и их разделяют на четыре семейства. Самые крупные семейства – это α- и β-хемокины. В молекуле β-хемокинов имеются два прилежащих друг к другу цистеиновых остатка (CC), а у α-хемокинов эти остатки разделены еще одной аминокислотой (CXC). Как оказалось, хемокины выделяются практически любыми клетками, особенно в ответ на воспаление. Выработка хемокинов повышается под действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и TNF-1α) [14], лимфокинов (интерферон-γ и ИЛ-4) [31], бактериального липополисахарида и вирусной инфекции. Известно, что хемокины – отвечают за хемотаксис (миграцию) и связываются с рецепторами на клетках мишенях, регулируют процесс миграции антигенпрезентирующих клеток к лимфоцитам для запуска иммунного ответа (активации), а самих лимфоцитов к очагу воспаления [12]:
– MCP-1 (хемоатрактантный белок моноцитов-1) – хемотаксис (направленное движение клетки вдоль градиента движения хемотаксического фактора) и активация моноцитов, способствует их «прилипанию» и внедрению в эндотелий [12].
– MIP-1 α (макрофагальный воспалительный белок 1α) – усиление адгезии моноцитов к эндотелию – вырабатывается моноцитами и макрофагами при стимуляции эндотоксинами, Т-клетками.
– MIP-1β (макрофагальный воспалительный белок 1β) – усиление адгезии, стимуляция M-CSF, GM-CSF.
– MIF – макрофагальный миграционный ингибирующий фактор – вырабатываемый эндотелием цитокин-хемоатрактант моноцитов.
– ИЛ-8 – фактор активации нейтрофилов – ингибирует их адгезию и стимулирует хемотаксис нейтрофилов в эндотелий; повышает сродство моноцитов к клеткам эндотелия – провоспалительный фактор [12].
– Фракталкин (CX3CL1) – активация адгезии моноцитов и активация NK-клеток; индуцирование активации CX3CR-1 трансмембранного клеточного сигнального пептидного рецептора в пенистых и гладкомышечных клетках, что способствует их миграции в бляшку (только при атеросклерозе) [12].

RANTES (Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) продуцируется Т-клетками, индуцированными TNFα и ИЛ-1α – привле-

кает Т-клетки к месту воспаления, активирует NK – клетки.

Известно, что хемокины, например, моноцитарный хемоатрактант протеин-1 (MCP-1), интерлейкин-8, фракталкин (FKN) активно участвуют в патогенезе атеросклероза [12,61]. Под действием воспалительных цитокинов (ИЛ-1 и TNF-1α, интерферон-γ и ИЛ-12), бактериального липополисахарида и вирусной инфекции усиливается выработка хемокинов. Фермент, конвертирующий фактор некроза опухоли (TNF-α), способствует образованию растворимой формы одного из хемокинов – фракталкина, важнейшего хемоатрактанта для моноцитов и Т-лимфоцитов [32]. Липопротеинлипаза (ЛПЛ), продуцируемая макрофагами, хемокины – MCP-1 (или белок хемотаксиса моноцитов) активирующий моноциты и фракталкин секретируемый активными эндотелиальными клетками и так же активирующий моноциты активно способствуют образованию пенистых клеток [118]. По-видимому, воспаление и является той неспецифической, но стереотипной и универсальной реакцией эндотелия на повреждение, вызываемое столь разнообразными повреждающими факторами риска. Такой взгляд на патогенез атеросклероза объединяет популярную теорию «ответа на повреждение» и воспалительную теорию атерогенеза. Воспалению придается особое значение и в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки [5,13,24,59,63,86]. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) и увеличение липидного ядра (более 30 % объема бляшки) считаются важными факторами дестабилизации, приводящими к разрыву и развитию тромботических осложнений [24,60]. В пенистых клетках, перегруженных избыточным количеством модифицированных ЛПНП, запускаются механизмы апоптоза. Это приводит к программированной гибели клеток и высвобождению их содержимого в экстрацеллюлярное пространство, тем самым увеличиваются размеры липидного ядра. Было показано, что липидное ядро содержит наибольшее количество тканевого фактора, который активирует внешний путь свертывания крови и является одним из основных стимуляторов тромбообразования. Прочность покрышки атеросклеротической бляшки определяется в основном скоростью синтеза и разрушения коллагена. Синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса осуществляется гладкомышечной клеткой (ГМК), тогда как за его разрушение отвечают макрофаги. Привлечение и проникновение моноцитов в субинтимальное пространство связано с гуморальной активностью Т-лимфоцитов. Воспалительные клетки, инфильтрирующие бляшку (макрофаги, Т-лимфоциты, тучные клетки и другие), участвуют в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса путем фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов (активаторы плазминогена, матричные металлопротеиназы). Показано, что интерферон γ, синтезируемый Т-лимфоцитами, подавляет синтез коллагена в ГМК и активирует синтез металлопротеиназ, макрофагов [59]. Тучные клетки секретируют TNF-1α, который стимулирует синтез металлопротеиназ, а также протеолитические ферменты (триптазы и химазы), активирующие их. Эти клетки в основном обнаруживаются в местах повреждения атеросклеротической бляшки, причем их количество коррелирует с клиническим состоянием [48,52]. Цитокины также увеличивают продукцию коллагеназы и стромолизина ГМК. Перечисленные факторы могут вызвать истончение фиброзного покрытия и явиться причиной разрыва атеросклеротической бляшки. Контакт липидного ядра с тромбоцитами инициирует тромбообразование. Избыток цитокинов приводит к активации тромбоцитов и подавлению факторов фибринолиза в месте атеросклеротического поражения, увеличивая вероятность развития тромбоза.

На основании уже изученных иммунных механизмов развития атеросклероза можно сделать вывод о роли этих факторов в процессе атерогенеза – как проатерогенных или антиатерогенных, причем многие из них обладают двойственной функцией. (Таблица 1) Доказано, что эндотоксины, белки теплового шока (бактериальные [например Chlamydia pneumoniae]), модифицированные ЛПНП распознаются поверхностными Toll-like рецепторами макрофага (дифференцируется из CD14+CD16+TLR4+ моноцита – меньше 10% всех моноцитов) и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов макрофагом, запуская иммуно-воспалительный каскад [34,50]. Так же под влиянием этих антигенов (эндотоксина, белка теплового шока (HSP60/65), модифицированного ЛПНП) и после активации системы HLA на MHC-рецепторе Т-лимфоцита, антигенпрезентирующая клетка взаимодействует с CD4+Т-лимфоцитом (Th1), стимулируя выработку цитокинов. Превращение Th0-клетки под действие цитокинов в атеросклеротической бляшке в эффекторную Th1-клетку стимулирует выработку ей гамма-интерферона (IFN-γ), что повышает эффективность презентации антигенов и увеличивает синтез воспалительных цитокинов – ФНОα и интерлейкина-1 макрофагами и самой Th1 – клеткой. Антигенпрезентирующая клетка взаимодействует и с Treg клеткой активируя процессы подавления цитокинового каскада при участи продуцируемых Treg клеткой ИЛ-10 и TGF-β. Превращение Th0 клетки в Th2 под влиянием СД4+СД25+Treg клетки и связанной с ней ко-стимулирующей молекулы Forkhead box protein P3 (FoxP3+) [97], а также продуцируемых Treg цитокинов, способствует активации антиатеросклеротическое иммунных реакций – выработки антител к модифицированным (окисленным ЛПНП). При одновременном взаимодействии с антигенпрезентирующей клеткой, Th2 клетка продуцирует противоатерогенные цитокины, в том числе Ил-10, ИЛ-13, но одновременно продуци-

Таблица 1. Проатерогенные и антиатерогенные цитокины в атеросклеротическом иммунно-воспалительном каскаде [104].

Проатерогенные цитокины	Антиатерогенные цитокины
Ассоциированные с ФНОα:	
- ФНОα	
- Лимфотоксин-α (ФНОβ)	
- Остеопротегирин (OPG)	
- CD-40L	
Ассоциированные с ИЛ-1:	
- ИЛ-1	ИЛ-1 рецепторный антагонист
- ИЛ-18	ИЛ-18 связывающий белок
Класс 1 цитокинов:	
- ИЛ-2	
- ИЛ-4	ИЛ-4
- ИЛ-6	ИЛ-6 (?) (активация синтеза ИЛ-1; активация ФНО рецептор-1 блокирующий сигнал)
- ИЛ-12	
Класс 2 цитокинов:	
- IFNγ	ИЛ-9
Гематопоэтические факторы:	ИЛ-10
- M-CSF	ИЛ-13
Хемокины/хемокиновые рецепторы	
- ИЛ-8/CXCR2	
- MCP-1/CCR2	
-Фракталкин/CX3CR1	
- RANTES	
- MIF	
Ассоциированные с костной системой:	
-Остеопонтин (OPN); RANKL (рецептор активатор NFkB лиганда)	
-Семейство TGFβ – Активин А	TGFβ

рует цитокины двойственного назначения (ИЛ-4, ИЛ-6), регулирующих выработку эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов, например ограничивающих избыточное выделение ИЛ-1 [34] (Рис.2,3).

В инициации процесса атеросклероза большое значение имеет взаимодействие молекул CD-40 с их лигандом на тромбоцитах, что приводит к воспалительному активированию клеток эндотелия и через увеличение продукции тканевого фактора усиливает коагулирующую способность крови. Молекула CD-40 экспресируется на клетках эндотелия, макрофагах, а её лиганд CD-154 (CD-40L) – на активированных Т-клетках, тучных клетках и базофилах. По своей структуре молекула CD-40 гомологична рецепторам TNF-α, CD-36, Fas-рецептору (рецептору сигналов к индукции апоптоза). Взаимодействие CD-40 с лигандом может также вызвать продукцию тканевого фактора в моноцитах/макрофагах, тучных клетках. Активация CD-40 и CD-40L системы стимулирует продукцию Th1 лимфоцитами и макрофагами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза; а также экспрессию и выделение матриксных металлопротеиназ. Более выраженная и глубокая экспрессия CD-40 и CD-40L наблюдается в поврежденных или склонных к разрыву бляшках, особенно в макрофагах и Т-лимфоцитах, локализующихся в участках воспаления [39] (Рис.3).

Особо важна роль С-ретивного белка (СРБ) в развитии и поддержании воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке. СРБ в основном синтезируется гепатоцитами под влиянием ИЛ-6, однако может также продуцироваться альвеолярными и присутствующими в атеросклеротической бляшке макрофагами, лимфоцитами и является высокочувствительным маркёром воспаления и тканевой деструкции [2]. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов,

Рисунок 2. Иммунно-цитокиновый каскад при атеросклерозе [104]. (Мас.-активированный макрофаг; ЕС- эндотелиальная клетка; SMC – гладкомышечная клетка).

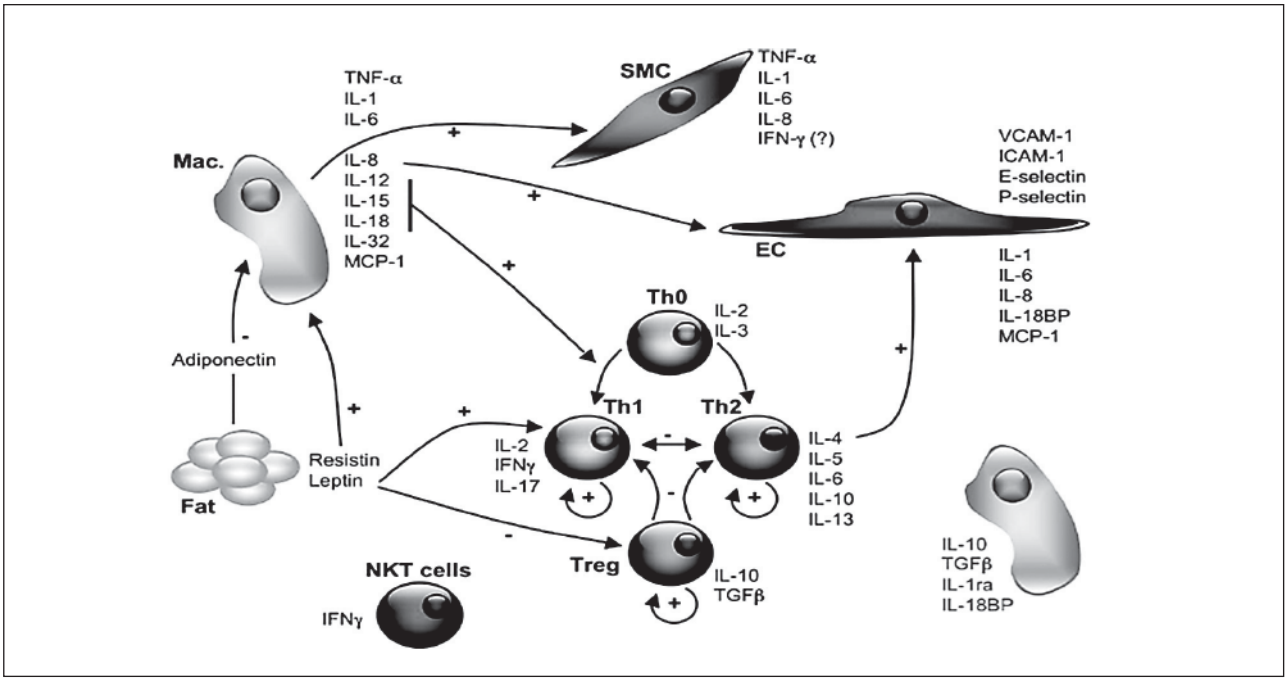
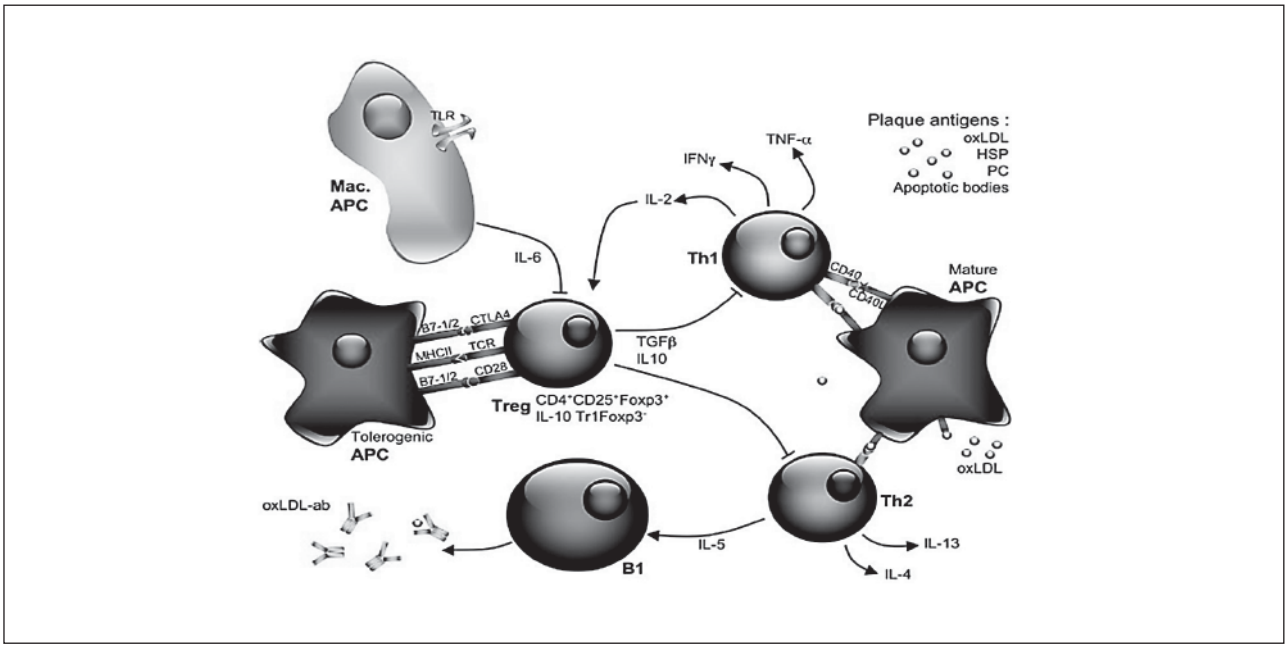


Рисунок 3. Лимфоцитарно-цитокиновая активация в патогенезе атеросклероза [104] (Мас.APC- Антигенпрезентирующая клетка-макрофаг; MatureAPC- антигенпрезентирующая клетка, осуществляющая презентацию модифицированных ЛПНП Th1 и Th2 лимфоциту ; Tolerogenic APC – антигенпрезентирующая клетка, активирующая Т-регуляторную клетку-лимфоцит).



стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию MCP-1. СРБ поддерживая системное и локальное хроническое воспаление, одновременно является вторичным триггером обострения воспалительного процесса в бляшке. [28, 34]. СРБ и провоспалительные цитокины способны индуцировать продукцию протромботических факторов и факторов хемотаксиса, которые, в свою очередь, стимулируют активацию тромбоцитов. После активации тромбоциты способны связываться с моноцитами и эндотелиальными клетками и также стимулировать их к освобождению протромботических и провоспалительных факторов. Особая роль в активации коагуляционного каскада связана с освобождением

под влиянием СРБ и цитокинов фактора Виллебранда, тромбаксана А2, тканевого фактора, лиганда CD-40 на тромбоцитах. Проведенное недавно исследование показало тесную взаимосвязь с достоверной и положительной корреляцией, а также резкое количественное увеличение СРБ и тканевого фактора в пораженных коронарных артериях и в бляшках пациентов с ОКС [77]. Так же была показана достоверная взаимосвязь сочетанного увеличения показателей СРБ и тканевого фактора с выраженностью ангинозного болевого синдрома в подгруппе пациентов с ОКС [77]. Два исследования с проведением морфологических и гистохимических анализов бляшек после их атерэктомии из пораженных коронарных сосудов продемонстрировали значительно выше среднего процент СРБ в бляшках у пациентов с ОКС при сравнении с пациентами со стабильной стенокардией. [46, 68]. В известном исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) у изначально здоровых мужчин и женщин (8 901 пациент в каждой из групп сравнения) при дальнейшем наблюдении была выявлена тесная взаимосвязь уровня риска развития ИБС и конечных точек (инсульты, инфаркты, смерть) и уровня показателей ХЛ ЛПНП и hsСРБ. У пациентов с уровнем ХЛЛПНП>70 mg/dL и/или hsСРБ ⩾ 2mg/L отношение шансов развития кумулятивной конечной точки было значительно и достоверно выше (HR 0.64, 95% ДИ 0.49-0.84), чем у пациентов с уровнем ХЛ ЛПНП < 70 mg/dL и hsСРБ < 2 mg/L (HR 0.35, 95% ДИ 0.23-0.54) (p<0,001) [78]. На основе данных полученных в эпидемиологическом исследовании у 25 тысяч здоровых женщин в возрасте 45 лет и выше, была предложена шкала риска развития тяжелых сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта,и т.д) в течение ближайших 10 лет – шкала риска Рейнольдса [20]. Шкала Рейнольдса применима для лиц не имеющих клинических проявлений атеросклероза и основана всего на 8 показателях – возраста, пола, общего холестерина, холестерина ЛПВП, курения, систолического артериального давления, высокочуствительного СРБ (hsСРБ) и выявления в анамнезе у родителей коронарных событий в возрасте до 60 лет, с расчетом риска в процентах: низкий риск – <5%, увеличение риска до среднего 5-10%, увеличение риска до высокого 10-20%, высокий риск ⩾ 20%[20]. Чувствительность данной шкалы сравнима в оценке риска с Фрамингеймской шкалой при отсутствии в анамнезе сахарного диабета. [82,20].

Анализируя данные множества исследований, посвящённых анализу различных маркеров иммуно-воспалительной реакции у больных с ИБС и ОКС можно выделить наиболее значимые показатели, соответствующие высокому риску развития заболеваемости и сердечно-сосудистых осложнений [45,81,84,96] (Таблица 2).

• В исследовании ABC – «Health, Aging and Body Composition study» (2225 пациентов в возрасте 70-79 лет без клинического проявления сердечно-сосудистых заболеваний – наблюдение 3,6 года) показано достоверное возрастание риска развития ИБС и сердечной недостаточности (СН) как при увеличении одного иммуно-воспалительного маркера, так и при сочетании увеличения 2 и 3-х показателей: увеличение риска развития ИБС было связано с достоверным увеличение ИЛ-6 (ОШ-1,27; 95% ДИ 1,10-1,48); и ФНОα (ОШ-1,22; 95% ДИ 1,04-1,43); а риск развития СН был связан с достоверным увеличением СРБ (ОШ-1,48; 95% ДИ 1,23-1,78) [17].

• В другом исследовании – A to Z trial (Aggrastat-to-Zocor) повышение уровня МСР-1 (уровень 3 и 4 квартилей) при сравнении 4244 пациентов с ОКС и 3600 пациентов через 3 месяца после развития ОКС, было достоверно связано с риском смерти и сочетанием конечных точек – смерть/инфаркт миокарда (p<0,01) [22].

• В исследовании проведенном на 6595 пациентах без острых коронарных событий в анамнезе, в рамках West of Scotland Coronary Prevention Study 1989-1995 гг., была выявлена достоверная связь между уровнем показателей СРБ, ЛП-ФЛА2 и лейкоцитов (по квинтилям) и риском развития сердечно-сосудистых событий – развитием инфаркта миокарда и летального исхода как первого события (у 503 пациентов) и срочной коронарной реваскуляризации (у 77 пациентов). При проведении многофакторного анализа наиболее тесная и достоверная связь с первичными острыми сердечно - сосудистыми событиями выявлена для СРБ и ЛП- ФЛА2 (Фибриноген – ОШ 1,04 (95% ДО 0,92-1,17), p=0,53; Лейкоциты – ОШ 1,15 (95% ДО 1,02-1,31), p=0,03; СРБ – ОШ 1,21 (95% ДО 1,06-1,39), p=0,004; ЛП – ФЛА2 – ОШ 1,19 (95% ДО 1,07-1,33), p=0,002) [18].

• В финском проспективном исследовании, проведенном в 1992-2006 г.г. [107] у 6051 мужчин и женщин в возрасте 25-64, после внесения поправок на обычные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, СРБ показал достоверную связь с риском развития ИБС у мужчин (ОШ 2,39, 95% ДО 1.08-5.28, при сравнении четвертой и первый квартили). ФНОα также был достоверным предиктором развития ИБС у мужчин, но связь была нелинейной (ОШ 2,21, 95% ДО 1.18-4.14, при сравнении трех верхних квартилей с первой квартилью). При многофакторном анализе, СРБ и ФНОα оказались достоверными предикторами всех сердечно-сосудистых событий и общей смертности среди мужчин [107].

• В исследовании Edinburgh Artery Study у 1592 мужчин и женщин в возрасте 55-74 лет и проводимом в течении 12 лет, ИЛ-6 показал достоверную связь с развитием периферического атеросклероза после 5 лет наблюдений (p⩽0,001) по динамике лодыжечно-плечевого индекса [108]. К 12 году

Таблица 2. Маркёры воспаления и кардиоваскулярный риск [35,44,66,76,79,80, 83,91].

Факторы риска ИБС	Первичная профилактика ССЗ	Вторичная профилактика
Лейкоциты:		
Низкий риск		6,6x10^9/л (ОКС) [91]
Средний риск		6,6x10^9/л (ОКС)[91]
Высокий риск	6,7-6,8 2x10^9/л [66]	8,2x10^9/л (ХИБС)[35] 10,1x10^9/л (ОКС)[91]
С–реактивный белок (СРБ)		
Очень низкий риск	0,5 mg/l [80]	до 2 mg/l [79
Низкий риск	0,5-1 mg/l [80	2,5 mg/l [44]
Средний риск	1-3 mg/l [80]	<3 mg/l (ОКС) [80]
Высокий риск	>3 mg/l [80]	3-7,44 mg/l (ОКС) [80]
Очень высокий риск	>10 mg/l [80]	7,44 mg/l (ОКС) [80]
Интерлейкин–6		
Высокий риск	>1,5-3,19 pg/ml [83]	>1,5-3,19 pg/ml [83]
Моноцитарный (макрофагальный) колониестимулирующий фактор (M–CSF)		
Высокий риск		950 pg/ml (ОКС) [76] 800 pg/ml (ХИБС)[44]

наблюдений уже СРБ (p⩽0,01), ИЛ-6 (p⩽0,001) и ICAM-1 (p⩽0,01) были достоверно связаны с развитием периферического атеросклероза независимо от исходного лодыжечно-плечевого индекса, наличия других факторов сердечно-сосудистого риска и наличия предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний[108].

• В Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS) исследование липидных (ХЛ, ХЛ-ЛПНП) и имунных факторов риска (hsСРБ, лейкоцитов и гаптоглобина) у 65 050 женщин и мужчин в течении 11,8 лет (Стокгольм, Швеция) показало их тесную взаимосвязь с развитием инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [Major (atherosclerotic) Cardiovascular Event (MACE)] [41], а также, с резким достоверным увеличением риска развития данных состояний (от 1,5 до 2,7 раза), в зависимости от сочетания повышения по уровням иммунных маркеров (разделенных на 3 группы – 0,1,2-ю по множественной регрессионной модели Cox) и увеличения по квартилям уровня общего холестерина.

На основании анализа ряда многоцентровых исследований иммуно-воспалительных «факторов риска» развития ИБС и ОКС, можно отметить высокую чувствительность некоторых из данных показателей, как предикторов заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при многофакторном анализе [17,18,22,28,42,107,108]. (Таблица 3).

В исследовании опубликованном в 2009 г, у 65 пациентов с ОКС (22 пациента) и со стабильной стенокардией (43 пациента), которым проводилось лечение 5 различными статинами [77], при сравнении с пациентами которым не проводилось данное лечение, были выявлены достоверно более низкие уровни экспрессии СРБ (3,5% без статинов и 0,9% на статинах), тканевого фактора (TF) (6,8% без статинов и 1,1% на статинах) (маркеров иммуно-воспалительной реакции и атеротромбоза) в интиме сосуда у больных с ОКС (p<0.01). У больных со стабильной стенокардией отмечены достоверно более низкие уровни экспрессии только TF (1,1% без статинов и 0,05% на статинах, p=0.01) [77]. Данные показатели были получены при помощи гистохимического исследования после коронарной атероктомии [77]. Известно что противоспалительный эффект статинов обусловлен в том числе и стимуляцией сигнального фактора транскрициии Lung-Kruppel–like factor 2 (LKLF/KLF2) что приводит к активации эндотелиальную NO-синтазы и тромбомодулина, стимулирует профибринолитическую и антикоагулянтную активность протеина С, ингибирует провоспалительные и протромботические эффекты экспрессии генов сосудистых молекул клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [94]. KLF2 регулирует Т клеточной дифференцировку и активацию, подавляет провоспалительную активность моноцитов. Исследования показали, что на данный момент препараты из группы статинов могут применяться, как при первичной, так и при вторичной профилактике атеросклероза, в том числе и для подавления иммуно-воспалительной

Таблица 3. Изученные комбинации маркёров иммуно-воспалительной реакции и кардиоваскулярного риска [17,22,44].

Множественные факторы риска (изученные комбинации)	Прогноз заболеваемости и прогноз смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)
С-реактивный белок (СРБ) >3,39 mg/l + TNF-альфа (Фактор некроза опухоли) >2,6 pg/ml	Высокочувствительные предикторы общей сердечно-сосудистой заболеваемости, ИБС и общей смертности у мужчин (обследовано 2225 чел. в ABC исследовании) [17]
Увеличение MCP-1 (3-4 квартили-230 250 pg/ml) + BNP(мозговой натриуретический пептид) >80 pg/ml + СРБ (уровни более 4-ой квартили)	Относительный риск смерти у больных с ОКС – возрастает в 7,2 раза (A-Z исследование) [22]
СРБ >2,5 mg/l + TNF-альфа >3,6 pg/ml + Интерлейкин-6 >2,3 pg/ml	Относительный риск заболеваемости ИБС – 2,13 (ABC исследование) [17]
СРБ >2,5 mg/l + M-CSF >814 pg/ml	Абсолютный риск события связанного с ХИБС – 75% [44]

реакции в стенке сосуда и атеросклеротической бляшке [103,21,99,27,115,64,54,79].

В настоящее время существует несколько новых возможных путей медикаментозного лечения в фазе активизации иммуно-воспалительного каскада при атеросклерозе [8]:

1. Антиген-специфическая иммунизация:

Блокирующие антитела к ЛПНП/модифЛПНП – разрабатываются методы применения [8,98,69]. В исследовании проведенном в Швеции, у наблюдавшихся 75 больных ИБС с фатальным и не фатальным инфарктом миокарда при сравнении с контрольной группой из 148 лиц с отсутствием проявлений ИБС, без отличий в обеих группах по возрасту, полу, всем известным факторам риска и ассоциированным заболеваниям выявление низкого уровня антител anti-p45 IgG к аполипопротеину B-100 было связано с достоверно более выраженной частотой атеросклеротических стенозов сонной артерии (12,5% и 5%, p=0,006) [29].

В настоящее время проходит III фазу клинических испытаний REGN727/SAR236553 – высокоаффинное полностью человеческое антитело, вводимое подкожно, действующее на PCSK9 (протеин-конвертаза субтилизин/кексин тип 9) и приводящее к блокированию его связывания с рецепторами ЛПНП. Доказано, что PCSK9 регулирует активность рецепторов ЛПНП (LDLRs) – связываясь с ними в печени, он не позволяет, особенно при избыточности продукции PCSK9 мутирующим геном, активно утилизировать ЛПНП гепатоцитами, что приводит к последующей деградации рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцита и гиперхолестеринемии. Одним из возможных объяснений этого, казалось бы, бесполезного цикла регулирования является то, что PCSK9 может выступать в качестве "тормоза", чтобы замедлить поглощение холестерина, и снизить количество LDLRs после того как они усвоили ЛПНП. PCSK9 может потенциально предотвратить чрезмерное накопление холестерина в гепатоците, предотвращая выделение LDLRs на поверхность клетки. Статины могут увеличивать уровень PCSK9, в связи с уменьшением под их воздействием холестерина в гепатоцитах, что является обоснованием совместного их применения с блокирующим антителом к PCSK9 [117]. В рамках основного анализа эффективности проведенного исследования 2-ой фазы, 8 недель терапии у 92 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и с уровнем холестерина ХЛ-ЛПНП⩾ 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), получавших различные дозы аторвастатина (10 и 80 мг), дополнялось п/к введением антител к PCSK9 150 мг раз в 2 недели. Продолжительность наблюдения за пациентами в рамках анализа безопасности в данном исследовании составило 16 недель. При применении 10 мг. аторвастатина в комбинации с REGN727/SAR236553 достигалось 67%-ное снижение среднего уровня ЛПНП, по сравнению с пациентами, получавшими только аторвастатин в дозировке 80 мг, у которых отмечалось 17%-ное снижение (p<0,001) после 8 недель лечения; также отмечено снижение медианы ЛП(а) на 31% (на 80 мг аторвастатина+SAR236553) и на 2,7% с плацебо [102,90].

В исследование эффективности еще одного блокатора PCSK9, также моноклонального антитела AMG145 вводимого п/к в дозе 70 мг, 105 мг или 140 мг, при сравнении с плацебо 1 раз в 2 недели, а также в дозе 280 мг, 350 мг или 420 мг 1 раз в 4 недели при сравнении с плацебо и эзитимибом (по 45 пациентов в каждой группе) (MENDEL), отмечено достоверное снижение концентрации ХЛ- ЛПНП (с ровня 3,7 ± 0,6 ммоль/л) наиболее выраженное на дозе препарата 140 mg – 50,9% при применении п/к 1 раз в 2 недели. Сравнении проводилось с плацебо п/к 1 раз в 2 недели (снижение на 3,7%), и с плацебо п/к 1 раз в 4 недели (снижение на 4,5%); а также с эзитимибом – снижение всего на 14,7% (p<0,001). Пациентам одновременно проводилось лечение статинами. [51].

В другом исследовании (LAPLACE-TIMI 57) при сравнение тех же дозировок препарата AMG145 п/к, (так же 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели – всего 10 нед.) с плацебо у 631 пациента (от 78 до 80 пациентов в каждой группе) к 12 неделе наблюдения отмечено достоверное снижение ХЛ-ЛПНП с концентрации в среднем 2,2 ммоль/л (достигнутой на терапии статинами или статином+эзитимиб) наиболее выраженное, до 66,1%, в группе введения п/к 1 раз в 2 недели ($p<0,0001$ при сравнении с плацебо) [36].

2. Активация спецефических Treg CD4+ CD25+ моноклональными человеческими антителами к CD3 [101] или введение минимальных количеств TREGs [65]. В РФ разработан метод культивирования аутологичных СД4+СД25+ FoxP3+Treg выделенных методом магнитной селекции и полностью идентичных нативным Treg [3]. Данный метод прошел испытания с положительным эффектом у больных рассеянным склерозом [3]. По всей видимости, этот метод также может быть апробирован у больных с атеросклеротическим поражением сосудов.

3. Блокада ИЛ-18 – в экспериментальном исследовании на кроликах однократное в/в введение 10 мкг. ИЛ-18 связывающего белка (IL18-BP) по сравнению с физ.раствором было достоверно связано с меньшей толщиной комплекса интим-медиа и большим диаметром сосудистого просвета грудной аорты при наблюдении в течение 4 месяцев [58], что может служить прогностическим маркером уменьшения сердечно-сосудистого риска [100].

4. ИНГИБИТОРЫ ФНО α (TNF α -фактор некроза опухоли). Препараты Ифликсимаб (Римикейд)-3-10 мг/кг/сут в/в кап 2-6-8-ю недели, Адалимумаб (Хумира) 40 мг п/к 1р/нед, Голимумаб (Симпони), Этарнецепт(Энбрел) (блокатор рецепторов к TNF α) 25 мг п/к 1р/2нед., Цертолизумаба пэгол (Симзия) – эффективность данных препаратов не доказана, но отмечено относительное снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом [92], отсутствие увеличения смертности на монотерапии (ОШ 0,39 с 95% ДИ 0,19-0,82) и сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,63 с 95% ДИ 0,27-1,43) [47]. Возможна активация хронической инфекции (особенно туберкулезной). Исследования RECOVER, RENAISSANCE и RENEWAL доказали отсутствие увеличения смертности у больных с сердечной недостаточностью на Этарнецепте [25]. В небольшом норвежском исследовании 2009 г. применение у 16 пациентов Адалимумаба, у 13 Этарнецепта, и у 6 Ифликсимаба в течение 3 мес. привело к достоверному снижению скорости пульсовой волны в аорте (−0.50±0.78 m/s по сравнению с плацебо 0.05±0.54 m/s, P=0.002, без связи с возрастом и полом (коэффициент регрессии (CI)=−0,485, p=0,003) [9], что можно рассматривать, как фактор снижающий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [67]. В этом же исследовании отмечено и достоверное снижение СРБ на фоне терапии [9].

5. БЛОКАДА ИЛ-1. Препарат АНАКИНРА/ КИНЕРЕТ/ РАЛЕЙКИН – зарегистрирован в РФ в инъекционной форме 100 мг – рекомбинантный антагонист рецепторов к ИЛ-1. В исследовании 2007 г. применение 150 мг. п/к в сут. у 23 больных с ИБС и ревматоидным артритом привело к достоверному снижению ИЛ-6 с 10,4 до 3,8 pg/ml; СРБ с 11,6 до 2,7 мг/л; эндотелиина (ЭД-1) с 2,8 до 1,7 pg/ml ($p<0,01$) на 30 день [43]. В пилотном исследовании [VCU-ART] Pilot Study у больных инфарктом миокарда с подъёмом ST, введение в течение 14-и дней 100 мг п/к привело к достоверно более низкому КДО и увеличению ФВ по сравнению с плацебо ($p=0.033$), что было также достоверно связано с уровнем СРБ [7]. Закончилось исследование MRC-ILA-HEART Study (Medical research council interleukin-1 receptor antagonist – HEART study) – плацебо контролируемое введение 100 мг препарата Анакинра (Amgen) п/к у182 пациентов (средний возраст 61 год) с ОКС без подъема ST; начало введения – до 48 часов от развития синдрома, контроль в течение 14 дней, с оценкой hs-СРБ, тропонина, фактора Виллебранда и других биомаркеров в 1, 7, 14 и 30 день заболевания [72]. Предварительные оценки результатов не показали эффективности данной терапии [72].

Препарат КИНАКИНУМАБ (ИЛАРИС) – проводится плацебо контролируемое исследование Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) у 17200 больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, с назначением 50, 100 или 300 мг./сут. в течение 3 месяцев и с наблюдением в течение 4 лет [85].

6. ПРЕПАРАТ Устекинумаб (СТЕЛАРА) – человеческие моноклональные антитела класса Ig G1 блокирующие ИЛ-12 и ИЛ-23 предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12Rβ1, таким образом блокируя активацию NK клеток, дифференциацию и активацию CD4+T-клеток (введение п/к 45-90 мг.- в 1-ую и 4-ую неделю и в дальнейшем каждые 12 недель) – исследования III фазы PHOENIX 1, PHOENIX 2 и PHOENIX ACCEPT на 3117 пациентах с псориазом показало отсутствие значимых сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,42 или 0,36 случаев на 100 пациентов в год в течение 4 лет наблюдений) [33], хотя известно, что псориаз тесно связан с увеличением (в 1,8 раза) риска развития коронарного атеросклероза и ИБС – исследование у 9473 пациентов с проведением коронарографии [11].

7. Блокада ИЛ-6 – препарат АКТЕМРА (ТОЦИЛИЗУМАБ) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1 – вводится в/в кап. в дозе 8 мг/кг в течение как минимум 1 час, 1 раз в 4 недели [26] – может усилить риск активизации латентной инфекции и увеличить продукцию печенью общего холесте-

рина и ХЛ-ЛПНП на 44% [38] с одновременной блокадой эффектов статинов через систему CYP3A4 (у 15-25% пациентов), но достоверно снижает уровень Лп(а) [93], и также достоверно снижает скорость пульсовой волны в аорте (с 8.2±1.2 до 7.0±1.0 m/s, p<0.001 по тесту Вилкоксона) на фоне терапии и наблюдения в течении 6 месяцев (16 женщин с ревматоидным артритом без сердечно-сосудистых событий, возраст 32-61 год) [74], что может рассматриваться, как значимый маркер снижения сердечно-сосудистого риска [110]. Отмечено достоверное увеличение эндотелий – зависимой вазодилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией (с 3.3±0.8 до 5.2±1.9 %, p=0.003 по тесту Фридмана и p=0.021 по тесту Вилкоксона), без изменения АД [74], что является положительным прогностическим фактором в уменьшении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [49].

8. Блокада «сигнальных» стимулирующих факторов: – CD40/CD40L – проводятся исследования препарата M90- рекомбинантные химерные антитела к CD40L на Т-лимфоцитах и макрофагах [88], но отмечено увеличение агрегации тромбоцитов, тромбозов и тромбоэмболий у больных с СКВ – вероятно увеличение экспрессии лиганда CD40 на тромбоцитах [114].

9. Блокада MCP-1 – подавление миграции лейкоцитов препаратом содержащим пептидный фрагмент 65-76 С-концевой последовательности MCP-1 (PX). В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК проводится клиническое исследование II фазы препарата Инграмон у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, стабильной стенокардией на фоне стентирования и у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ [6].

10. Ингибиция лейкотриинового «сигнала» – 5-липооксигеназы /5-LO активирующего белка или, другое название, FLAP. Исследуется применение 750 мг. DG-031 (FLAP ингибитор) у больных с инфарктом миокарда – отмечено снижение на 25% СРБ (95%, ДИ 5%-40%; P=0,02) по сравнению с плацебо к 4 неделе лечения [37].

11. Дарапладип – спецефический ингибитор ЛП-ФЛА2 – в исследовании The Integrated Biomarker and Imaging Study-2 при применении в дозе 160 мг/сут в течении 12 мес. при сравнении с плацебо отмечено снижение уровня ЛП-ФЛА2 на 66% и СРБ на 20%, но не было выявлено достоверных изменений атеросклеротической бляшки при радиочастотном спектральном анализе во время внутрикоронарного ультразвукового обследования и с применением т.н. виртуальной гистологии - ivus пальпографии [95].

Таким образом, несмотря убедительные достижения в течение последних 20 лет в теоретическом и клиническом обосновании тесной взаимосвязи патофизиологических механизмов иммуновоспалительного и липидного генеза развития и прогрессирования атеросклероза, в настоящее время практическая медицина только начинает применять полученные научные данные в современных методах профилактики и терапии атеросклероза, его клинических проявлений.

Список литературы.

1. *Арабидзе Г.Г.,Ипатов А.И.,Полякова О.В. и др. Аполипопротеин В-100 и липопротеид(а) как факторы риска развития острого инфаркта миокарда. Клиническая фармакология и терапия. 2005;5:87-89.*
2. *Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. Пер. с английского. М.:Бином. Лабораторные знания, 2007.- 320 с.: ил.-(Наглядная медицина).*
3. *Караулов А.В. Лекция: новые медицинские технологии в иммунологии. Вестник Медси. 2012;15:6-19.*
4. *Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. Сердце. 2003; Т.2, 4(10): 190-192.*
5. *Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? Укр. кардіол. журн. 2002; 5: 45-49.*
6. *Потехина А.В., Проваторов А.И., Арефьева Т.И.и др. Влияние противовоспалительного пептидного препарата инграмон на содержание белков острой фазы воспаления и хемокинов в крови больных после коронарного стентирования. Тер.архив. 2010;82(11):58-63.*
7. *Abbate A., Kontos MC, Grizzard JD et all. Interleukin-1 Blockade With Anakinra to Prevent Adverse Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot Study). American Journal of Cardiology. 2010;Vol.105;Iss.10:1371-1377.*
8. *Amitesh Aggarwal, Safal Singh. New er antiatherosclerosis treatment strategies. Heart Asia 2011; 3:26-30.*
9. *Angel K, Aarrestad S.Provan, Løvdahl H. Gulseth, et all. Tumor Necrosis Factor-α Antagonists Improve Aortic Stiffness in Patients With Inflammatory Arthropathie. Hypertension. 2010;55:333-338.*
10. *Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, et all. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. //Am Heart J. 2002; 144(5):811-817.*
11. *Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, et al. Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. The American Journal of Cardiology. 2012; Vol.109;7:976-980.*
12. *Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland T, Oie E, Otterdal K, Gullestad L, Damas JK. Chemokines and Cardiovascular Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:1909-1919.*

13. *Ault KA, Cannon CP, Mitchell J et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-2 trial. Thrombolysis in myocardial infarction. J Amer Coll Cardiol. 1999;Vol. 33:634-639.*
14. *Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin 8 and related chemotactic cytokines –CXC and CC chemokines. Adv. Immunol. 1994;55:97–179.*
15. *Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. Atherosclerosis 2008;201:17-32*
16. *Boekholdt S. Matthijs, Robbert J. de Winter, John JP Kastelein. Inhibition of Lipoprotein-Associated Phospholipase Activity by Darapladib: Shifting Gears in Cardiovascular Drug Development: Are Antiinflammatory Drugs the Next Frontier? Circulation. 2008;118:1120-1122.*
17. *Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. Circulation. 2003; 108 (19):2317–2322.*
18. *Chris J Packard, O'Reilly Denis SJ. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as an Independent Predictor of Coronary Heart Disease. N Engl J Med 2000;343:1148-1155.*
19. *Combadiere C, Potteaux S, Gao J, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in CX3CR1/apolipoprotein E double knockout mice. Circulation 2003;107:1009-1016.*
20. *Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. Circulation 2012; 125 (14):1748-56.*
21. *Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. Circulation 2001;103:926-933.*
22. *de Lemos JA, Morrow DA, Blazing MA, et al. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial. J Am Coll Cardiol. 2007;50(22):2117-24.*
23. *Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ,et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. Am J Cardiol. 2008;101:51F–57F*
24. *Davies MJ. Coronary disease: The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart. 2000;Vol.83: 361-366.*
25. *Douglas L Mann, John JV, McMurray Targeted, et all. Anticytokine Therapy in Patients With Chronic Heart Failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) Circulation 2004(vol.109);13:1594-1602.*
26. *Emery P, Keystone E, Tony HP, et all. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516-1523*
27. *Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. Statins for atherosclerosis -- as good as it gets? N Engl J Med 2005;352:73-75.*
28. *Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J Cardiol 2001;88(2):112–117.*
29. *Fredrikson G, Schiopu A, Berglund G et all. Autoantibody against the amino acid sequence 661–680 in apo B-100 is associated with decreased carotid stenosis and cardiovascular events. Atherosclerosis 2007;Vol.194; Issue 2:e188-e192*
30. *Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2009;11:217*
31. *Garcia-Zepeda EA, Combadiere C, Rothenburg ME et al. Human monocyte chemoattractant protein (MCP)-4 is a novel CC chemokine with activities on monocytes, eosinophils and basophils induced in allergic and nonallergic inflammation that signals through the CC chemokine receptors (CCR)-2 and -3. J. Immunol. 1996;157:5613–5626.*
32. *Garton KJ, Gough PJ, Blobel CP, et al. Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (ADAM17) mediates the cleavage and shedding of fractalkine (CX3CL1). J Biol Chem 2001;276:37993-38001.*
33. *Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et all. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. // Lancet 2009; 21;373(9664): 633-40.*
34. *Göran K Hansson. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Diseasem. N Eng J of Med 2005;Vol. 352:1685-1695.*
35. *Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. Stroke. 2004;35:1147–1152.*
36. *Giugliano Robert P, Desai Nihar R, Kohli Payal et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. The Lancet, Early Online Publication, 6 November 2012 doi:10.1016/S0140-6736(12)61770*
37. *Hakonarson H., Thorvaldsson S., Helgadottir A. et all. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 2005;293:2245-2256.*
38. *Hansel B, Bruckert E. Lipid profile and cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: effect of the disease and of drug therapy. Ann Endocrinol 2010;71:257–263*
39. *Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. J Clin Invest. 1997;19: 23-27.*
40. *Hanasaki K, Yamada K, Yamamoto S, et al. Potent Modification of Low Density Lipoprotein by Group X Secretory Phospholipase A2 is Linked to Macrophage Foam Cell Formation. J Biol Chem 2002;277:29116-29124.*
41. *Holme Ingar, Aastveit Are H, Hammar Niklas, et al. Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65,005 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). Atherosclerosis 2010;213:299–305.*
42. *Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Lekakis J, et al. Myocardial Ischaemia induces interleukin 6 and tissue factor production in patients with coronary artery disease. A dobutamine stress echocardiography study. Circulation. 2005;112:3272–3279.*

43. *Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation. 2008;117:2662–2669.*
44. *Ikonomidis I, Lekakis J, Revela I, et al. Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26:1618–1624.*
45. *Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J, et al. Inflammatory and non-invasive vascular markers: The multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. Atherosclerosis 2008;Vol. 199;1:3-11.*
46. *Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 2003;91:287–292.*
47. *Jeffrey D Greenberg, Joel M Kremer, Jeffrey R Curtis, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2011;70:576-582.*
48. *Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture FREE. J Amer Coll Cardiol 1998;Vol32:606-612.*
49. *Karatzis NE, Ikonomidis I, Vamvakou GD, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. Am J Cardiol. 2006;98:1424–1428.*
50. *Kashiwagi Manabu, Imanishi Toshio, Ozaki Yuichi et al. Differential expression of Toll-like receptor 4 and human monocyte subsets in acute myocardial infarction. Atherosclerosis 2012;Vol.221;1:249-253.*
51. *Koren Michael J, Scott Rob, Kim Jae B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. The Lancet, Early Online Publication, 6 November 2012 doi:10.1016/S0140-6736(12)61771-1*
52. *Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation 1995;Vol.92:1084-1088.*
53. *Kunjathoor, V.V., Febbraio, M., Podrez, EA., et al. Scavenger Receptors Class A-I/II and CD36 Are the Principal Receptors Responsible for the Uptake of Modified Low Density Lipoprotein Leading to Lipid Loading in Macrophages. J Biol Chem 2002;277:49982-49988.*
54. *Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. // Nat Med 2000; 6:1399-1402.*
55. *Laukkanen J, Lehtolainen P, Gough PJ, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of a secreted form of human macrophage scavenger receptor inhibits modified low-density lipoprotein degradation and foam-cell formation in macrophages. Circulation 2000; 101(10): 1091-1096.*
56. *Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. // N Engl J Med. 1991; 325: 997–1001.*
57. *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.*
58. *Li JM, Eslami MH, Rohrer MJ, et al. Interleukin 18 binding protein (IL18-BP) inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury in an atherosclerotic rabbit model. J Vasc Surg. 2008;47(5):1048-1057.*
59. *Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;Vol. 91: 2844-2850.*
60. *Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. Circulation 2000;Vol.101:2883-2888.*
61. *Ludwig A, Berkhout T, Moores K, et al. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN-g and TNF-a and is modulated by metalloproteinase activity. J. Immunol. 2002;168:604-612.*
62. *Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. New Engl J Med 1998;338:436–445.*
63. *Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2002;Vol.4. (Suppl.B):8-13.*
64. *McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;363:2015-2021.*
65. *Mallat Z, Ait-Oufella H, Tedgui A. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med. 2007;17:113-118.*
66. *Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med. 2005;165:500–508*
67. *Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, et al. The Rotterdam Study Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. Circulation. 2006;113:657–663.*
68. *Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HW, et al. Colocalisation of intraplaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. J Clin Pathol.2006;59:196–201*
69. *Michael Jan, Shu Meng, Natalie C Chen et al. Inflammatory and Autoimmune Reactions in Atherosclerosis and Vaccine Design Informatics. J Biomed Biotechnol 2010;V.2010:459798.*
70. *Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol. 2002;40:505–551*
71. *Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. Rheumatology 2009;48(1):11-22*
72. *Morton AC, Foley C, Rothman A. Investigation of IL-1 inhibition in patients presenting with non-ST elevation myocardial infarction acute coronary syndromes (the MRC ILA Heart Study). Heart 2011; 97;Supl.1:A13*

73. Mosig S, Rennert K, Krause S, et al. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL. FASEB J. 2009;23:866-874.
74. Protogerou A, Zampeli E, Fraqiadaki K. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2011;Vol. 219; Iss. 2:734-736.
75. Rasmus Mogelvang, Sune H Pedersen, Allan Flyvbjerg et al. Comparison of Osteoprotegerin to Traditional Atherosclerotic Risk Factors and High-Sensitivity C-Reactive Protein for Diagnosis of Atherosclerosis. Amer J Card 2012;Vol.109;4: 515-520
76. Rallidis LS, Zolidaki MG, Manioudaki HS, et al. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin 6 and macrophage colony stimulating factor in severe unstable angina. Clin Cardiol. 2002;25:461–466.
77. René P Andriéa, Bauriedelad G, Braunb P, et al. Increased expression of C-reactive protein and tissue factor in acute coronary syndrome lesions: Correlation with serum C-reactive protein, angioscopic findings, and modification by statins. Atherosclerosis 2009;Vol. 202;Iss.1:135-143.
78. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-2207
79. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005;352:20–28.
80. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of framingham risk scores. Circulation. 2004;109:1955–1959
81. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation. 1998;97(5):425–428.
82. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008;118(22):2243-51
83. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of IL-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation. 2000;101:1767–1772.
84. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA. 2001;285(19):2481–2485.
85. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Am Heart J. 2011;162(4):597-605.
86. Robbins M, Topol EJ. Inflammation in acute coronary syndromes. Acute coronary syndromes E.J. Topol. – 2nd ed., revised and expanded. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 1-31.
87. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115–126.
88. Robles-Carrillo Liza, Meyer T, Hatfield M. Anti-CD40L Immune Complexes Potently Activate Platelets In Vitro and Cause Thrombosis in FCGR2A Transgenic Mice. The Journal of Immunology. 2010;vol. 185;3:1577-1583
89. Rose DM, Alon R, Ginsberg MH. Integrin modulation and signaling in leukocyte adhesion and migration. Immunol. Rev.2007;218:126–134
90. Roth EM, McKenney JM, Pharm D, et al. Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. N Engl J Med October 31, 2012
91. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 substudy. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1761–1768.
92. Sarah L Westlake, Alexandra N Colebatch, Janis Baird, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology 2011;50(3):518-531.
93. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of Inhibition of Interleukin-6 Signalling on Insulin Sensitivity and Lipoprotein (A) Levels in Human Subjects with Rheumatoid Diseases. PLOS One. 2010;5(12):e14328.
94. Sen-Banerjee S, Mir S, Lin Z, et al. Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. Circulation 2005;112:720-726.
95. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al. for the Integrated Biomarker and Imaging Study-2 Investigators. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. Circulation. 2008;118:1172–1182.
96. Shankar A, Mitchell P, Rochtchina E, et al. The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: population-based cohort study. Atherosclerosis. 2007;192:177–183.
97. Shaolin He, Ming Li, Xuming Ma, et al. CD4+CD25+Foxp3+Regulatory T Cells Protect the Proinflammatory Activation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2010;30:2621-2630
98. Shovmana O, Zandman-Goddarda G, ShereraY, et al. A immune tolerance as a strategy for treatment of atherosclerosis. Drug Disc Today. 2005;2:207-211.
99. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1524-1534.
100. Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou, et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle aged men without cardiovascular disease. J Hum Hypertens. 2006;20:273–279.
101. Steffens S, Burger F, Pelli G, et al. Short-term treatment with anti-CD3 antibody reduces the development and progression of atherosclerosis in mice. Circulation. 2006;114:1977-1984.

102.Swergold G, Biedermann S, Renard R. REGN727/SAR236553, a fully human proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) monoclonal antibody: effects on safety and lipid and lipoprotein profiles when administered subcutaneously. J Am Coll Cardiol 2011; 57:2023.

103.Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1712-1719.

104.Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev 2006;86:515-581.

105.Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol.1997;17(10):2167–2176.

106.TsimikasS, TsironisL. D, Tselepis AD. New Insights Into the Role of Lipoprotein(a)-Associated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007;27:2094-2099.

107.Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. Thromb Haemost 2006;95(3):511–518.

108.Tzoulaki I, MurrayGD, LeeAJ, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. Circulation. 2005;112(7):976–983.

109.Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, et al. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Am Heart J. 2005;149:606–612.

110.Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. Eur Heart J. 2005;26:2657–2663.

111.Wooten-Kee RC, Boyanovsky BB, Nasser MS, et al. Group V sPLA2 Hydrolysis of Low-Density Lipoprotein Results in Spontaneous Particle Aggregation and Promotes Macrophage Foam Cell Formation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004;24:762-767.

112.Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular diseases. Kidney Int 1996;49:461-469.

113.Yang K, Li D, Luo M, et al. Generation of HSP60-specific regulatory T cell and effect on atherosclerosis. Cell Immunol.2006;243: 90–95.

114.Yazdany J, Davis J. The role of CD40 ligand in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;vol. 13;5:377-380.

115.Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. Nature 2002;420:78-84.

116.Yun KA, Lee W, Min WK, et al. Discrepancy of interleukin-6 levels between end-stage renal disease patients and patients with acute-phase response with increased lipoprotein(a) concentrations. Scand J Clin Lab Invest. 2004;64:223–228.

117.Zhang Liwen, McCabe Timothy,Condra Jon H, et al. An Anti-PCSK9 Antibody Reduces LDL-Cholesterol On Top Of A Statin And Suppresses Hepatocyte SREBP-Regulated Genes. Int J Biol Sci. 2012;8(3): 310–327.

118.Zerbinatti CV, Gore RW. Uptake of modified low-density lipoproteins alters actin distribution and locomotor forces in macrophages. Am J Physiol. 2003; 284:C555-61