

## РОЛЬ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

В. А. НАГОРНЕВ, В. С. РАБИНОВИЧ

Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург,

В статье представлены данные, касающиеся клеточно-молекулярных аспектов развития иммунного воспаления в сосудистой стенке при атерогенезе. Обобщены результаты собственных исследований и представлены данные литературы по изучению механизмов адгезии негранулярных лейкоцитов на эндотелии, роли макрофагов и Т-клеток в модификации апопротеин В-содержащих липопротеидов, продукции и секреции клетками интимы при атерогенезе провоспалительных цитокинов и белков острой фазы. Рассматривается концепция, позволяющая оценивать атерогенез, как местный очаг иммунного воспаления в стенке артерий.

**Ключевые слова:** атерогенез, иммунное воспаление, цитокины, модификация апопротеин- В-содержащих липопротеидов.

В течение 25 лет в лаборатории атеросклероза им. Н. Н. Аничкова разрабатываются вопросы иммуноморфологии атеросклероза. Последовательное изучение проблемы аутоиммунных процессов, как факторов становления и развития атеросклероза, привело нас к заключению, что атеросклеротическое поражение артерий следует рассматривать с позиций развития иммунного воспаления *in situ*.

В последние годы увеличилось число исследований, касающихся клеточно-молекулярных аспектов формирования иммунновоспалительного процесса при атерогенезе [3, 19, 35, 36 и др.]. Переоценке ряда ключевых положений патогенеза атеросклероза с этих позиций способствуют по меньшей мере четыре события. 1. Установление факта, что перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности (мЛПНП), образующиеся в сосудистой стенке, приобретают аутоантигенные свойства [2, 30]. 2. Обнаружение в крови и особенно в сосудистой стенке аутоантител к мЛПНП и иммунных комплексов, заключающих мЛПНП в качестве антигена [1, 2, 19]. 3. Скопление негранулярных лейкоцитов (моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов) в интиме и адвентиции сосудов с атеросклеротическими поражениями [37]. 4. Экспрессия клетками атеросклеротических поражений артерий генов, кодирующих антигены главного комплекса гистосовместимости II класса (аллели -DB, -DP, -DQ) (35).

Присутствие Т-клеток и моноцитоприсходящих макрофагов делает обоснованным предположение, что антигенная презентация и иммунная активация могут протекать в очагах атеросклеротического поражения артерий. Центральное место любого воспаления занимает адгезия на поверхности эндотелия лейкоцитов крови, что является отражением сложных клеточно-молекулярных взаимодействий. Вписываются ли начальные стадии атерогенеза в это представление?

Как показало проведенное нами исследование с использованием сканирующей (СЭМ) и трансмиссионной (ТЭМ) электронной микроскопии, в самых начальных стадиях формирования атеросклеротических поражений артерий у человека отсутствуют признаки повреждения и десквамации эндотелия, хотя и возможно развитие серозно-фибринозного отека отдельных эндотелиальных клеток и субэндотелиального слоя.

В зоне липидных пятен и пограничных с ними макроскопически неизмененных сегментов артерий эндотелиальные клетки находились в функционально активном

состоянии, экспрессировали антигены II класса и продуцировали интерлейкин-1 (ИЛ-1). Как правило эти реакции протекали преимущественно в эндотелиальных клетках, локализованных в аорте и коронарных артериях в местах (устях) отхождения боковых ветвей, где, как известно, в первую очередь образуются липидные пятна (так называемые "голубые зоны" – интенсивно воспринимающие синьку Эванса). Обычно в этих же местах наблюдали очаговую адгезию моноцитов и лимфоцитов. Ранее проведенное нами исследование показало, что именно через голубые зоны эндотелия в первую очередь происходит прохождение в сосудистую стенку апопротеин В-содержащих липопротеидов [4].

Неясным остается вопрос: фиксированные на эндотелии лейкоциты обязательно мигрируют в интиму, или только часть клеток проходит через эндотелиальный барьер? Анализ количественного соотношения клеток, фиксированных на эндотелиальной поверхности и присутствующих в субэндотелиальном слое, позволяет высказать предположение, что только часть клеток проникает в интиму. По-видимому, это связано с интенсивностью продукции хемоадгезивных молекул эндотелием и прочностью их связывания с лигандом лейкоцитов.

Недавно обобщены результаты опытов по идентификации, характеристике и клонированию множественных гликопротеинов поверхности клеточных мембран, которые имеют прямое отношение к механизму адгезивного взаимодействия клеток эндотелия со специфическими лигандами или контррецепторами на лейкоцитах [10, 15, 24].

Селектины, два из которых обнаружены на эндотелии (Е- и Р- селектин) и один на лейкоцитах (L- селектин) в значительной степени определяют адгезию I. Установлено, что такие провоспалительные цитокины как ИЛ-1 и фактор некроза опухоли (ФНО), так же как и бактериальный эндотоксин, воздействуют на эндотелиальные клетки, стимулируя последние к экспрессии лейкоцито-адгезивных молекул [11].

Сосудистые эндотелиальные клетки являются мишенью для ФНО и отвечают на этот цитокин рядом функциональных и морфологических перестроек, способствующих очаговой адгезии и активации лейкоцитов [31]. Хотя механизмы этого ответа неизвестны, показано, что данный процесс осуществляется при участии эндотелиальных рецепторов к ФНО. Выделены два рецептора: 55 кД и 75 кД [13]. Показано, что рецептор 75 кД является поверхностным и связывает ФНО, который путем эндоцитоза переносится в окаймленных везикулах вглубь эндотелиальных клеток, стимулируя экспрессию хемоадгезивных молекул [12].

Переокисно-модифицированные в сосудистой стенке липопротеиды (мЛПНП) сами непосредственно не оказывают подобного воздействия на эндотелий, но в процессе паракринной регуляции через активацию ИЛ-1 $\beta$  и ФНО могут также включаться в этот процесс. На этом феномене построена цитокиновая гипотеза патогенеза атеросклероза [23]. Согласно этой гипотезе ЛПНП, проникающие в интиму, подвергаются первой незначительной модификации (ммЛПНП) под воздействием эндотелиальных клеток. МмЛПНП индуцируют эндотелий к продукции ИЛ-1 $\beta$ , который стимулирует экспрессию лейкоцито-адгезивных молекул, что приводит к адгезии в этих зонах моноцитов и лимфоцитов. В артериальной интиме моноциты дифференцируются в макрофаги с экспрессией сквенджер-рецепторов и провоспалительных цитокинов. Активированные макрофаги при участии цитокинов вызывают переокисную модификацию ммЛПНП с образованием мЛПНП.

Е-селектин, часто описываемый под названием эндотелиальной лейкоцито-адгезивной молекулы-1 (ELAM-1), интенсивно продуцируется эндотелиальными клетками, покрывающими липидные пятна и атеросклеротические бляшки [17], что позволило

авторам выдвинуть "атеро-ELAM" гипотезу. Согласно этой гипотезе лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие отражает специфические изменения в адгезивных особенностях эндотелиальной поверхности, включающих продукцию молекул ELAM, которые вырабатываются при атеросклеротическом процессе. Такой подход к атерогенезу позволил рассматривать атеросклеротическое поражение артерий как хроническую воспалительную реакцию.

Поскольку продукция в эндотелиальных клетках ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 рассматривается как важный маркер экспрессии эндотелием лейкоцитоадгезивных молекул, мы провели иммуноморфологический анализ указанных цитокинов [26]. Было установлено, что наряду с очаговой продукцией в эндотелиальных клетках, покрывающих липидные пятна и бляшки, ИЛ-1 $\beta$  происходит интенсивная выработка ИЛ-8. В отдельных зонах эндотелиальных клеток мы выявляли продукцию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 при отсутствии в субэндотелиальном слое фиксированных мЛПНП. Нельзя исключить, что и в этих случаях продукция цитокинов связана с циркулирующими в крови мЛПНП. Возможна также и другая версия, а именно - роль вирусной (аденовирусной) инфекции в активации данной реакции.

P-селектин, который также относится к трансмембранным гликопротеинам, в процессе атерогенеза может продуцироваться эндотелиальными клетками [21].

L-селектин обнаружен на большинстве циркулирующих в крови лейкоцитах. Вклад L-селектина в атерогенез не ясен. Возможно, что его роль активно проявляется после адгезии лейкоцитов на эндотелии, обеспечивая более прочное связывание клеток крови с сосудистой поверхностью.

Большую роль в клеточно-молекулярных реакциях адгезии играют мембранные (эндотелиальные) иммуноглобулины (IgCAM), включающие ICAM-1, ICAM-2, VCAM/INCAM-110. Мембранный иммуноглобулин, связывающийся с интегрином клеток крови, играет ключевую роль в адгезии и трансмиграции лейкоцитов. Подобно E-селектину, межклеточная адгезивная молекула (ICAM-1) экспрессируется только в активированном провоспалительными цитокинами сосудистом эндотелии.

Выделен кДНК клон из цитокин-активированных эндотелиальных клеток, который кодирует шесть - Ig домена, обуславливающих адгезию лимфоцитов [29]. Молекула, кодируемая посредством этой кДНК, была обозначена как сосудистая клеточная адгезивная молекула-1 (VCAM-1). Из цитокин-активированных эндотелиальных клеток, экспрессирующих VCAM-1, был выделен и клонирован рецептор для лимфоцитарного интегрин (межклеточная адгезивная молекула-110 (INCAM-110) [34].

Эндотелиальная VCAM-1 была определена как молекула, обеспечивающая адгезию моноцитов и лимфоцитов, но не нейтрофилов, через связывание с  $\alpha 4 \beta 1$ -интегрином [28]. VCAM-1 участвует в адгезии различных типов лимфоцитов, включая и связывание В-клеток [16]. Идентификация и степень экспрессии VCAM-1 при атерогенезе позволили высказать предположение, что VCAM-1, вероятно, является основной адгезивной молекулой, включающейся в процесс миграции негранулярных лейкоцитов в интиму при формировании липидных пятен [15, 33]. По-видимому, этим объясняется, почему при атерогенезе происходит избирательная адгезия и последующее трансэндотелиальное прохождение моноцитов и лимфоцитов. Эндотелиальные адгезивные молекулы VCAM-1 и INCAM-1 связываются с интегринными, присущими только негранулярным лейкоцитам.

Таким образом, в сосудистой стенке создается очаг иммунного воспаления, вероятно, поддерживаемый саморегуляцией. На основании полученных данных и анализа литературы, мы полагаем, что развитие этого процесса происходит по следующей схеме:



1. Модифицированные ЛПНП (неоантиген), циркулирующие в крови, или аутоиммунный комплекс, включающий последние, вызывает продукцию в эндотелиальных клетках ИЛ-1 $\beta$ , который обеспечивает экспрессию генов, ответственных за выработку хемоадгезивных молекул, что создает условия для адгезии и миграции в интиму негранулярных лейкоцитов. Перекисно-модифицированные ЛПНП, но не нативные или модифицированные путем ацетилирования, вызывают 6-10кратное увеличение ИЛ-1 $\beta$  [23].

2. Нативные или ммЛПНП (возможно и мЛПНП) инфильтрируют сосудистую стенку. Параллельно локально активированные в интиму моноциты/макрофаги, находящиеся в контакте с Т-лимфоцитами, генерируют супероксидный анион [O<sub>2</sub><sup>-</sup>], гидроксильный радикал (ОН<sup>\*</sup>), усиливают выработку H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а также активно продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО), обеспечивая перекисное окисление ЛПНП. Кроме того, медиаторы воспаления (ФНО и интерферон- $\gamma$ ) индуцируют аргинин-зависимую продукцию NO, которая также способствует перекисному окислению ЛПНП.

3. Перекисно-модифицированные ЛПНП (образование аутоантигена *in situ*), так же как и провоспалительные цитокины, стимулируют клетки эндотелия (через продукцию ИЛ-1 $\beta$  и экспрессию антигенов II класса) к еще более интенсивной экспрессии лейкоцито-адгезивных молекул.

4. Хемоаттрактанты обеспечивают специфическое связывание негранулярных лейкоцитов, которые, проникая в сосудистую стенку, замыкают патологический процесс.

После адгезии моноциты и лимфоциты активно проникают через эндотелий в интиму и включаются в атерогенез различными путями. Морфологические и иммуноморфологические методы позволяют анализировать этот процесс. Первым на роль лейкоцитов в атерогенезе обратил внимание Н. Н. Аничков [7], который показал, что пенистые клетки, составляющие ядро бляшек, образуются из моноцитов крови, мигрирующих в сосудистую стенку и захватывающих липиды. Специфические медиаторы активации клеток *in vivo* в субэндотелиальном пространстве неизвестны. Предполагается что они могут включать локально образовавшиеся мЛПНП, фрагменты тканевых матриксных белков и цитокины.

В ряде исследований, используя моноклональные антитела к поверхностным антигенным маркерам различных типов клеток, присутствующих в интиме артерий, осуществлен количественный анализ клеточного состава атеросклеротических поражений различной степени выраженности [20]. Показано, что в липидных пятнах у лиц молодого возраста негранулярные лейкоциты составляют около 70% от общей популяции клеток [37]. В краевых отделах и атеросклеротических бляшках Т-клетки и макрофаги составляют 40% от общей популяции клеток [20].

Анализ моноцитов макрофагов в интиме артерий при атерогенезе позволил нам описать три типа (фенотипа) макрофагов: 1) макрофаги, трансформирующиеся в пенистые клетки; 2) макрофаги, не трансформирующиеся в пенистые клетки и включающиеся в реакции иммунного воспаления; 3) цитотоксические макрофаги [25]. По-видимому, оценка макрофагальной клеточной популяции, присутствующей в атеросклеротических поражениях артерий, с позиций ее гетерогенности неслучайна и является результатом применения современных морфологических методов исследования.

Первый фенотип представлен моноцитами/макрофагами, которые проникают в зону отложения и/или образования *in situ* мЛПНП, участвуют в сквэнджер-захвате последних и трансформируются в пенистые клетки. Этот тип клеток хорошо изучен и не нуждается в дополнительных комментариях. Второй и третий фенотипы представлены популяцией клеток, которые локализованы в поверхностных и глубоких отделах атеросклеротических бляшек и не трансформируются в пенистые клетки, хотя и находятся



в окружении последних. Эти клетки включаются в реакции иммунного воспаления, продуцируя широкий спектр цитокинов и факторов роста (таблица 1).

Таблица 1.

Цитокины в сосудистой стенке при атерогенезе: клеточные источники и эффект.

Цитокин	Клеточный источник	Эффект
IL-1	Э, Мк, ГМК, Т-клетки	Стимуляция экспрессии адгезивных молекул в Э; стимуляция Т-клеток; регулятор экспрессии цитокинов; медиатор продукции белков "реакции острой фазы"; повышает активность PDGF
IL-2	Т-клетки	Стимуляция макрофагов; пролиферация Т-клеток; дифференциация В-клеток
IL-3	Т-клетки	Пролиферация макрофагов
IL-4	Т-клетки	Пролиферация Т-клеток; активация В-клеток
IL-5	Т-клетки	Пролиферация В-клеток
IL-6	Мк, ГМК, Э, Т-клетки	Стимуляция Т- и В-клеток; стимуляция пролиферации, созревания и продукции антител В-клетками
IL-8	Э, Мк, ГМК	Хемотаксис лимфоцитов
TNF- $\alpha$	Мк, Э, ГМК, Т-клетки	Индукция продукции IL-1; индуцирует реализацию M-CSF, GM-CSF; индуцирует продукцию и реализацию IL-6, IL-8 в Э; индуцирует экспрессию ELAM-1 в Э; ингибирует экспрессию МНСII; ингибирует липопротеинлипазу в ПК; цитотоксический эффект
IFN- $\gamma$	Т-клетки	Индукция экспрессии антигенов МНСII; активирует макрофаги; подавляет синтез и секрецию липопротеинлипазы в ПК; ингибирует экспрессию IAM-1 в Э; подавляет пролиферацию ГМК
M-CSF	Мк, Э, ГМК, Т-клетки	Пролиферация, дифференцировка и активация Мк; стимуляция экспрессии генов скэвенджер-рецепторов
MCP-1	Мк, ГМК, Э	Моноцитарный хемотаксис

Пояснения: Мк- макрофаг; Э- эндотелиальная клетка; ГМК- гладкомышечная клетка; ПК- пенная клетка; МНСII – главный комплекс гистосовместимости II класса

Установлено, что мЛПНП и различная вариация провоспалительных цитокинов могут стимулировать клетки сосудистой стенки к экспрессии генов макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [14]. Этот цитокин относится к факторам дифференцировки и пролиферации клеток, поддерживая функциональную жизнеспособность макрофагов в атероматозном ядре [36]. Показано, что M-CSF может также регулировать некоторые метаболические процессы в пенных клетках и, в частности, стимулировать экспрессию генов скэвенджер-рецепторов [14].

В покрышке атеросклеротических бляшек 12% макрофагов участвует в делении. Макрофаги являются высокодетерминированными клетками и трудно представить возможность их пролиферации в тканях и, в частности, в сосудистой стенке. Нужны особые условия, чтобы вызвать их деление *in situ*. Сначала описанный нами феномен пролиферации

макрофагов в очагах атерогенеза вызывал сомнение. Позднее появились работы, показывающие, что генерация макрофагами в местах образования мЛПНП супероксидных анионов, а также экспрессия M-CSF активированными клетками интимы, вероятно, являются теми условиями, которые обеспечивают дифференцировку и пролиферацию клеток в атеросклеротических поражениях. Используя моноклональные антитела против ядерных белков делящихся макрофагов, ряд авторов подтвердил описанный нами феномен пролиферации макрофагов в очагах атерогенеза [18].

В богатой макрофагами зоне атеросклеротических бляшек, окружающей некротическое ядро, 24% клеток экспрессирует моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), в поверхностном отделе фиброзных бляшек – 8% (в нормальных артериях < 0.1%) [27]. Увеличение MCP-подобной активности и MCP-1 мРНК документированы в супернатантах культуры эндотелиальных клеток, стимулированных сывороткой, обогащенной мЛПНП [9]. Эти исследования показывают потенциальную роль MCP-1 в рециркуляции моноцитов в сосудистую стенку, в места отложения мЛПНП и развития иммунного воспаления.

Наряду с ЛПНП и клетками воспаления, при атерогенезе в интима артерий наблюдается очаговое скопление IgG, фибриногена и белков "острой фазы" воспаления, к которым в первую очередь относятся С-реактивный белок (СРБ) и стрессорный белок (hsp65). Концентрация СРБ в первые 24-48ч воспалительной реакции повышается в 100-2000 раз [5]. Поскольку основным продуцентом СРБ являются гепатоциты, мы провели иммуногисто-химический анализ печени. Оказалось, что действительно в печени в начальных стадиях жировой дистрофии в гепатоцитах происходит интенсивная продукция ФНО- $\alpha$  и СРБ.

Функция СРБ проявляется в узнавании как инфекционных агентов, так и поврежденных клеток и продуктов их распада. Восстановлению тканевого повреждения способствует прямая СРБ опсонизация и СРБ-зависимая активация комплементарных и опсонизирующих факторов. Высказывается гипотеза [6], что взаимодействие ЛПНП с СРБ является важным звеном в патологии системы клеточного иммунитета. Авторы полагают, что ЛПНП плазмы вступают во взаимодействие с лимфоцитами, несущими мембранную форму СРБ (СРБ<sup>+</sup> клетки), функционирование которых связано с явлением иммуносупрессии.

Хотя в последнее время много пишут о вкладе белка hsp65 в иммунные реакции, протекающие в сосудистой стенке после ее повреждения, имеются только экспериментальные убедительные данные [38], в которых показана роль этого белка в индукции воспалительного процесса *in situ* при атерогенезе.

Обнаружение макрофагов и Т-клеток в бляшках, еще не дает основание утверждать, что они иммунологически активны. Этот вопрос может быть решен при анализе белков которые экспрессируют активированные лейкоциты. По нашим данным около 70% макрофагов и гладкомышечных клеток (ГМК) в бляшках несут на поверхности маркеры активации (HLA-DR, -DQ). Приблизительно 1/3 Т-клеток также экспрессирует белки II класса [20].

Высокая степень активации Т-лимфоцитов (большой процент HLA-DR<sup>+</sup> клеток) в бляшках вызывает повышенный интерес к этой клеточной популяции. В последние годы высказано много гипотез в отношении того, как Т-клетки включаются в атерогенез, хотя окончательного ответа на этот вопрос нет. Большинство авторов сходятся во мнении, что Т-клетки активируются в процессе развития в сосудистой стенке иммунного воспаления, поскольку окружающие их макрофаги и ГМК, а также эндотелиальные клетки, покрывающие липидные пятна и бляшки, продуцируют антигены II класса [32]. Эти

поверхностные белки обязательны для антиген-узнающих Т-клеток. В то же время известно, что только Т-клетки или естественные киллеры могут продуцировать ИФН- $\gamma$ , который обнаружен в различных отделах атеросклеротических поражений [8]. Среди Т-клеток, присутствующих в атеросклеротических поражениях артерий, 2/3 клеток относится к CD4<sup>+</sup> типу и 1/3 к CD8<sup>+</sup> типу лимфоцитов [22]. По мере прогрессирования атеросклероза в интима аорты количество малых лимфоцитов увеличивается в 7 раз.

Сбалансированная клеточная секреция цитокинов в начальных стадиях атерогенеза имеет определяющее значение в решении вопроса, по какому пути будет развиваться липидное пятно – постепенно трансформироваться в атеросклеротическую бляшку на фоне реакции иммунного воспаления или подвергаться регрессии.

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно данных, чтобы утверждать, что патогенез атеросклероза в равной степени связан как с мЛПНП, так и с реакциями иммунного воспаления, развивающимися в сосудистой стенке. Сходство в клеточной популяции атеросклеротических бляшек и очагов иммунного воспаления при различных заболеваниях дает основание рассматривать атерогенез как хроническую воспалительную реакцию подобную реакции гиперчувствительности замедленного типа.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Денисенко А. Д.: Автореф. дис. докт. мед. наук. – 1991.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – Санкт-Петербург, 1995.
3. Нагорнев В. А., Зота Е. Г. // Успехи совр. биол. – 1996. Вып. 3. – С. 320-331.
4. Нагорнев В. А., Бобрышев Ю. В., Попов А. В. и др. // Арх. пат. – 1982. – Вып. 1 – С.10-17.
5. Назаров П. Г., Софронов Б. Н. // Иммунология – 1986. – N 4 – С. 12-18
6. Назаров П. Г., Берестовская Л. К., Полевщиков А. В. // Там же – 1994. – N4. –С.15-17
7. Anichkow N. N. // Arteriosclerosis: A Survey of the Problem /Ed. E. V. Cowdry. – New York, 1933. – P. 271-322.
8. Bentler B., Cerami A. // Ann. Rev. Immunol. – 1989. – Vol. 7. – P. 625-655.
9. Berliner J. A., Territo N. C., Sevanian A. // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 85. – P. 1260-1266.
10. Bevilacqua M. P. // Ann. Rev. Immunol. – 1993. – Vol. 11. P. 767-802
11. Bevilacqua M. P., Pober J. S., Wheeler M. E. et al. // Amer. J. Pathol. – 1985. – Vol. 121. – P. 392-403.
12. Bredley J. R., Thiru S., Pober J. S. // Ibid. – 1995. – Vol. 146. – P. 27-32
13. Brokhaus M., Schoenfeld H.-J., Schlaeger E.-J. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 3127-3131.O
14. Clinton S. K., Underwood R., Hayes L. et al. // Amer. J. Pathol. – 1992. – Vol. 140. – P. 301-316.
15. Cybulsky M. I., Gimbrone M. A. // Science. – 1991. – Val. 251. – P. 788-791.
16. Freedman A. S., Munro J. M., Marimoto C. et al. // Blood. 1992. – Vol. 79. – P. 206-212.
17. Gimbrone M. A., Kume Jr., Cybulsky N. I. // Atheroscler. Rev. – 1993. – Vol. 25. – P. 1-9.
18. Gordon D., Reidy M. A., Benditt E. P. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990 – Vol. 87. – P. 4600-4604.
19. Hansson G. K., Stemme S. // Atheroacclerosis X / F Woodford, J. Davignon, A. Sniderman – (Eds.)New York, 1995. – P. 61-65.
20. Hansson G. K., Holm J., Jonasson L. // Amer. J. Pathol. 1989. – Vol. 135. – P. 169-175.
21. Johnson-Tidey R. R., McGregor J. L., Taylor P. R. et al. // Amer. J. Pathol. – 1994. – Vol. 199. – P. 952-961.
22. Jonasson L., Holm J., Skalli O. et al. // Arteriosclerosis. – 1986. – Vol. 6. – P. 131-138.
23. Ku G., Thonas C. E., Jaokson R. L. // Atherosclerosis IX / O. Stein, S. Eisenberg, Y. Stein – (Eds.) Tel Aviv, 1992. – P. 359-362.
24. Lehr H.-A., Hubner C., Nenger A. et al. // Atheroscler. Rev. – 1993. – Vol. 25. – P. 49-57.
25. Nagornev V. A., Haltseva S. V. // Atherosclerosis. – 1996. Vol. 121. – P. 245-251.
26. Nagornev V. A., Denisenko A., Ketlinsky S. et al. // Advances in Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Diagnostic and Treatment / W. Jarosa, S. Bergman, N. Hanefeld, H. Dude. (Eds.) New York, 1994. – P. 209-213.
27. Nelken N. A., Couhlin S. R., Gordon D. et al. // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 88. – P. 1121-1127.
28. Oppenheimer-Marks N., Davis L. S., Topkins B. D. et al. // J. Immunol. – 1991. – Vol. 147. – P. 2913-2921.

29. Osborn L., Hession C., Tizard R. *et al.* // Cell. – 1989. Vol. 59. – P. 1203-1211.
30. Palinski W., Miller E., Witztum J. L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 821-825.
31. Pober J. S., Cotran R. S. // Physiol. Rev. – 1990. – Vol. 70. – P. 427-451.
32. Pober J. S., Collina T., Gimbrone M. A. *et al.* // Transplantation. – 1986. – Vol. 41. – P. 141-146.
33. Richardson M., Hadcock S. J., DeReske M. *et al.* // Arterioscler. Tromb. – 1994. – Vol. 14. – P. 760-769.
34. Rice G. E., Munro J. N., Bevilacqua M. P. // J. Exp. Med. 1990. – Vol. 171. P. 1369-1374.
35. Stemme S., Hansson G. K. // Ann. Med. – 1994. – Vol. 26. P. 141-146.
36. Tedgui A., Bernazd C. // Eur. Cytokine Netw. – 1994. – Vol. 5. – P. 263-270.
37. Xu Q., Oberhuber G., Gruschwitz M. *et al.* // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1990. – Vol. 56. – P. 344-359.
38. Xu Q., Kleindienst, R., Waitz W. *et al.* // J. Clin. Invest. 1993. – Vol. 91. – P. 2693-2702.

## THE ROLE OF IMMUNE INFLAMMATION IN ATHEROGENESIS

V. A. Nagornev, V. S. Rabinovich

Institute Experimental Medical RAMN St. Petersburg

Data on cellular-molecular aspects of the development of immune inflammation in vascular wall under atherogenesis are considered. Own results and literature data on the investigation of mechanism of adhesion of agranulated leucocytes on endothelium, role of macrophages and T-cells in modification of apoprotein B-containing lipoproteins, production and secretion of proinflammatory cytokines and acute phase proteins by «intima» cells are considered. A conception evaluating atherogenesis as a local immune inflammation in the arterial wall is considered.

**Key words:** atherogenesis, immune inflammation, cytokines, modification of apoprotein B-containing lipoproteins.