

Magdalena Józwicka, Andrzej Głąbiński

Received: 07.11.2011

Accepted: 18.11.2011

Published: 30.12.2011

Patogeneza rozwoju blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych

Pathogenesis of development of atheromatous plaque in carotid arteries

Adres do korespondencji: Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 42 689 53 61, e-mail: aglabinski@gmail.com, magda-kacperska@o2.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Badania naukowe pokazują, że zmiany miażdżycowe mogą rozwijać się jednocześnie w różnych naczyniach. Charakter i mechanizm powstawania tych zmian jest bardzo podobny. Miażdżycą to proces chorobowy, którego istotą jest nadmierna, zapalno-proliferacyjna odpowiedź na uszkodzenie ściany tętnicy. Proces zapalny toczący się w obrębie ściany naczynia wiąże się z rozwojem niestabilnych zmian miażdżycowych. Blaszką tego typu cechuje się bogatszym unaczynieniem, cieńszą, podatną na pęknięcia czapeczką włóknistą oraz zwiększoną liczbą komórek zapalnych. Rdzeń lipidowy blaszki staje się obszerny i bogaty w płynne estry cholesterolowe. Nieprawidłowe i rozrastające się naczynia są głównym źródłem wykwadów do blaszki i jej obrzeża, co w efekcie prowadzi do jej pęknięcia. W procesie rozwoju blaszek miażdżycowych biorą udział różnorodne komórki układu immunologicznego, głównie monocyty, makrofagi, limfocyty T i B oraz komórki dendrytyczne. Ponadto udokumentowany został wpływ mediatorów zapalnych, a także czynników wzrostu na rozwój blaszek miażdżycowych. Znalezienie markerów zapalnego podłoża destabilizacji blaszek miażdżycowych w surowicy może stanowić istotne uzupełnienie badań diagnostycznych stosowanych w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia udaru niedokrwiennego mózgu. Poznanie udziału komórek układu immunologicznego w rozwoju miażdżycy może pozwolić na dokładniejsze zrozumienie mechanizmu powstawania blaszek miażdżycowych oraz przyczynić się do wprowadzenia nowych metod leczenia miażdżycy i jej powikłań, w tym udaru niedokrwiennego mózgu.

Słowa kluczowe: miażdżycyca, blaszka miażdżycowa, zapalenie, mediatory zapalenia, udar niedokrwienny mózgu

Summary

It is scientifically confirmed that atherosclerosis simultaneously develops in the whole arterial system. The mechanism and character of atherosclerotic plaque formation is similar in different regions of the vascular system. The essence of atherosclerosis pathogenesis appears to be an excessive inflammatory and fibroproliferative response to various forms of arterial wall injury. The development of unstable atheromatous plaques is closely related to the inflammatory process involving the arterial wall. Immunological factors seem to play an important role in the development of atherosclerotic plaques and their destabilization. Unstable plaque is characterized by higher blood supply, thinner and more fragile fibrous layer and higher number of inflammatory cells. Lipid core of plaque is bigger and more rich in liquid cholesterol esters. Pathological and growing vessels are the main source of bleeding to plaque what leads to its rupture. Cytokines and growth factors have a strong impact on activation of atheromatous plaque. Finding of inflammatory markers of plaque destabilisation in blood serum may be an additional diagnostic tool useful for diagnosis and monitoring of stroke management. It should be stressed that a closer look at participation of the immune system in pathogenesis of atherosclerosis may contribute to a development of the new therapies of this pathology and its complications like ischaemic stroke.

Key words: arteriosclerosis, atheromatous plaque, inflammation, inflammatory mediators, ischaemic stroke

POWSTAWANIE BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ

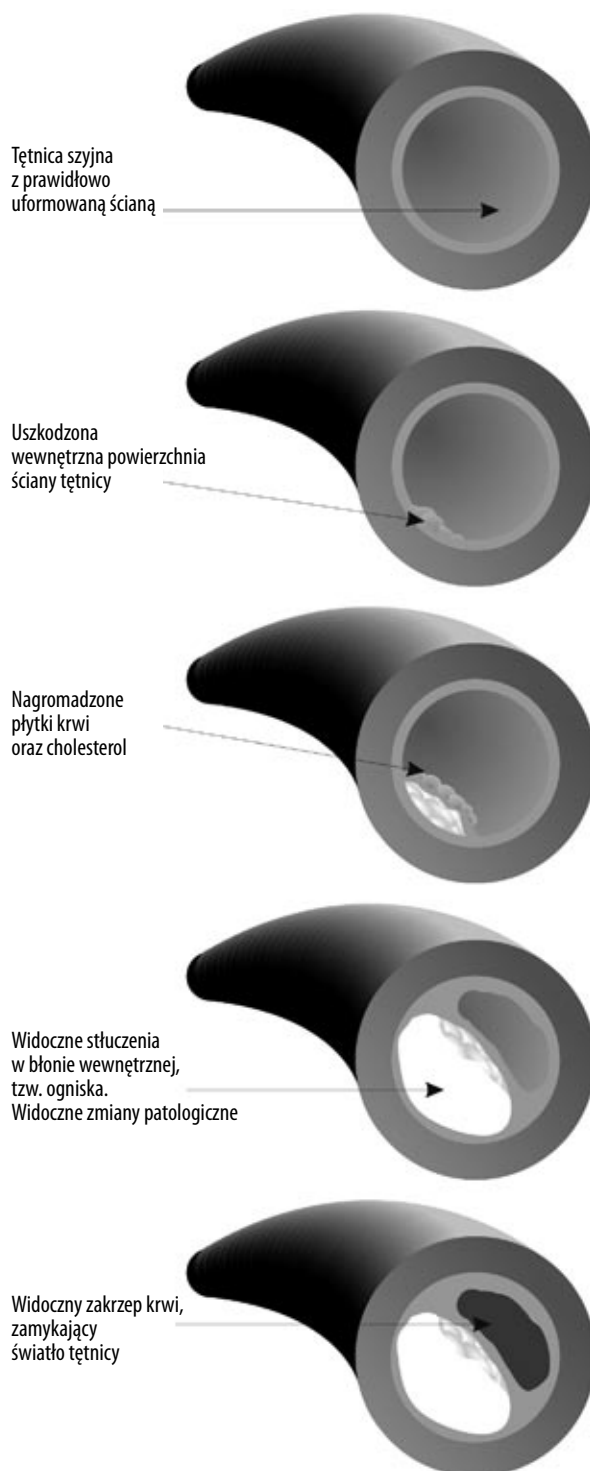
Ostre incydenty sercowo-naczyniowe, tj. nagły zgon sercowy, zawał serca, udar niedokrwieny mózgu i inne, powstają w wyniku zwężenia zmienionej miażdżycowo tętnicy odpowiedzialnej za doprowadzanie krwi⁽¹⁾. Wieloletnie badania wykazały, że niewielka część nagłych incydentów sercowo-naczyniowych spowodowana jest tym mechanizmem, a zaledwie 60% rozwija się na podłożu zmian w świetle tętnicy związanych z nagłym pęknięciem blaszki miażdżycowej lub jej owrzodzeniem⁽²⁻⁶⁾. Istotne znaczenie ma wnikliwe poznanie mechanizmów powstawania blaszki miażdżycowej oraz biorących w nim udział komórek (rys. 1).

Dotychczasowe badania wykazały, że kluczowe znaczenie dla rozwoju miażdżycy tętnic ma proces immunologiczno-zapalny^(7,8). Podstawową rolę w rozwoju zmian miażdżycowych ma odgrywać głównie dysfunkcja śródbłonna naczyń. Czynniki uszkadzającymi śródbłonek są: stres oksydacyjny związany z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i hipercholesterolemią, podwyższony poziom wolnych rodników, toksyny uwalniane u osób palących wyroby tytoniowe^(9,10). Obecnie wiadomo, iż czynnikami rozpoczynającymi proces aterogenezy są infekcje bakteryjne i wirusowe, wywołane głównie przez: *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, herpeswirusy, cytomegalowirusy, mykobakterie^(9,11-15). Bardzo dokładnie poznany udział w rozwoju zmian miażdżycowych w tętnicach ma kumulacja lipidów w obrębie błony wewnętrznej naczyń, co w konsekwencji powoduje zwiększoną przepuszczalność śródbłonna. Prowadzi to do modyfikacji lipidów, migracji i proliferacji miocytów oraz komórek zapalnych krwi (limfocytów T, makrofagów), jak również produkcji prozapalnych cytokin^(9,16).

Do elementów stanowiących strukturę pierwotnych zmian miażdżycowych zaliczamy gromadzące się w błonie wewnętrznej lipidy i fagocytykujące je komórki, tj. makrofagi pochodzące z krwi obwodowej oraz miocyty z błony środkowej. Aktywowane miocyty syntetyzują pozakomórkowe elementy tkanki łącznej (tj. kolagen, proteoglikany, elastyny), które następnie odkładają się w obrębie blaszki. Z biegiem czasu tworzą się blaszki o przewodzie włókien łącznotkankowych nad związkami lipidowymi, między którymi wykrystalizowuje cholesterol. Dochodzi do uformowania czapki włóknistej, złożonej z kolagenu typu I i III. Centralną część ogniska miażdżycowego stanowią elementy zawierające lipidy i rozpadłe komórki (blaszki białe, lipidowo-włókniste, włókniste). Struktura tego typu blaszek jest stabilna. Tworzone są mniej więcej przez 20-30 lat. Przyrost blaszki odbywa się w kierunku do światła naczynia, stopniowo prowadząc do jego zwężenia, co w konsekwencji powoduje zaburzenia przepływu krwi⁽¹⁷⁾.

Nagła niedomoga krążenia związana jest głównie ze zjawiskami wynikającymi z niestabilności blaszek miażdżycowych. Niestabilne zmiany powstają w wyniku nasilenia procesu zapalnego, toczącego się w ścianie naczynia⁽¹⁷⁾. Blaszka tego typu cechuje się bogatszym unaczynieniem, cieńszą, podatną na pęknięcia czapczką włóknistą wraz ze zwiększonym komponentem komórek zapalnych (makrofagów, limfocytów T). Rdzeń lipidowy staje się obszerny i bogaty w płynne estry cholesterolowe⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Nieprawidłowe i rozrastające się naczynia są głównym źródłem wylewów do blaszki i jej obrzeża, co w efekcie prowadzi do jej pęknięcia⁽¹⁰⁾. W destabilizacji blaszki istotną rolę odgrywa IFN- γ , który dezaktywuje miocyty, w konsekwencji dochodzi do zahamowania ich proliferacji oraz syntezy kolagenu. Jednocześnie stymuluje makrofagi, będące źródłem metaloproteinaz (MMP) odpowiedzialnych za degradację elementów



Rys. 1. Schemat powstawania zmian miażdżycowych

łącznotkankowych. Płaszcz włóknisty blaszki staje się coraz cieńszy^(9,19). Naciekające blaszkę limfocyty T stymulują produkcję MMP przez makrofagi i powstawanie niestabilnych zmian miażdżycowych. Mediatorem tych zjawisk jest IFN- γ , wydzielany przez aktywowane limfocyty^(10,22,23). Badania eksperymentalne pokazują, iż większość tego typu limfocytów jest w stanie przewlekłej aktywacji⁽²⁴⁾.

Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową wykazują obecność populacji limfocytów CD4+CD28-, wykrywalnych wyłącznie w obrębie niestabilnych blaszek miażdżycowych. Komórki te odgrywają znaczącą rolę w destabilizacji. Związana jest ona z niekontrolowanym wydzielaniem nadmiernej ilości IFN- γ , który stymuluje makrofagi naciekające blaszkę. Komórki te posiadają właściwości cytotoksyczne bezpośrednio uszkadzające komórki śródbłonka poprzez wydzielane perforyny – białka, które po wbudowaniu się do błony komórkowej tworzą kanały, przez które wnikają do komórek jony sodu i woda, a następnie niszczą komórki^(25,26). Limfocyty pomocnicze (CD4+) w blaszkach miażdżycowych świadczą, iż proces zapalny toczący się w obrębie ściany naczynia jest nie tylko przyczyną uszkodzenia śródbłonka, ale także następstwem reakcji immunologicznej w odpowiedzi na swoisty antygen^(9,10). Wykazano, iż obecne w blaszkach aktywowane makrofagi oraz miocyty wykazują zwiększoną ekspresję cząsteczek MHC II. Mają one zdolność do prezentacji antygenów wspomnianym limfocytom. Aktywacja limfocytów pociąga za sobą wydzielanie prozapalnych cytokin i nasilenie odpowiedzi zapalnej toczącej się w ścianie naczynia^(27,28). Uwalniane w ognisku miażdżycowym prozapalne cytokiny, obok miejscowego efektu, wywierają również efekt ogólnoustrojowy. Stymulują wątrobę do syntezy białek będących markerami stanu zapalnego (CRP, fibrynogen, surowicze białko amyloidu)⁽¹⁹⁾. Ich stężenie odzwierciedla nasilenie toczącego się procesu zapalnego^(13,29).

W powstawaniu zmian miażdżycowych istotną rolę odgrywają także białka szoku cieplnego (*heat shock protein*, Hsp). Białka te produkowane są przez człowieka i mikroorganizmy, w normalnych warunkach spotyka się je w mitochondriach. Obecne są w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych, obecność endogennych Hsp stwierdzono również na powierzchni komórek. Ponadto wykazano obecność białek Hsp pochodzących od *Chlamydia pneumoniae* w makrofagach z ludzkich blaszek miażdżycowych^(13,29).

DESTABILIZACJA BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ A UDAR NIEDOKRWIENNY

Miażdżycę obejmuje cały układ tętniczy – jego duże i średnie naczynia. Mechanizmy biorące udział w destabilizacji blaszek są podobne w różnych jego obszarach^(30,32). Niestabilna blaszka miażdżycowa jest podatna na pęknięcia. Pęknięcie wywołuje tworzenie się zakrzepu przyściennego, który z kolei zamyka światło tętnicy. W tym miejscu dochodzi do niedomogi krążenia, czego następstwem jest ostre niedokrwienie tkanki, zaopatrywanej przez daną tętnicę^(33,34). Kolejną przyczynę ostrej niedomogi krążenia mózgowego stanowi materiał zatorowy, pochodzący ze świeżo uformowanego zakrzepu przyściennego^(35,36).

Stwierdzono większą aktywność MMP w osoczu osób z objawami niestabilności blaszek w tętnicach szyjnych. Oznaczenie osoczowej aktywności tych enzymów mogłoby służyć jako marker niestabilności blaszek miażdżycowych⁽³⁷⁾.

W licznych badaniach stwierdzono istnienie związku zapalenia z destabilizacją blaszek w tętnicach domózgowych. Wykazano ścisłą korelację między podwyższonym poziomem markerów zapalenia, takich jak CRP, α_1 -antytrypsyna, fibrynogen, orozomukoid, a ryzykiem wystąpienia ostrych epizodów naczyniowych, w tym udarów niedokrwiennych mózgu^(38,39). Sam podwyższony poziom LDL-cholesterolu nie stanowi ryzyka dla udaru mózgu, wyraźnie je zwiększa dopiero współistnienie hipercholesterolemii z podwyższonymi stężeniami markerów zapalenia⁽⁴⁰⁾. Zaobserwowano, iż wysokie stężenie homocysteiny w surowicy krwi, jednego z niezależnych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego, sprzyja rozwojowi niestabilnych zmian przez zwiększone uwalnianie i aktywację MMP⁽⁴¹⁾.

Obecnie jest wiele metod, dzięki którym możemy uwidocznić i ocenić blaszki miażdżycowe w naczyniach domózgowych. Badanie USG metodą Dopplera, nowe metody diagnostyczne, takie jak optyczna koherentna tomografia (OCT) czy tomografia rezonansu magnetycznego z użyciem nowoczesnego kontrastu zawierającego tlenek żelaza (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide*, UPSIO), zmierzają w kierunku wiarygodnego zobrazowania miażdżycy w świetle naczynia. Metody te pozwalają dokładnie ocenić morfologię blaszki, uwzględniając proces zapalny^(42,43).

Mimo że przeprowadzono wiele badań na temat cech budowy blaszek miażdżycowych wpływających na ich niestabilność, wciąż nie wiemy, które blaszki wykazują większe ryzyko wywołania zmian niedokrwiennych i objawów neurologicznych. Poznanie roli procesu zapalnego w patogenezie miażdżycy i destabilizacji zmian miażdżycowych, a także oznaczenie markerów zapalnego podłoża destabilizacji blaszek w surowicy krwi stanowiłoby istotne uzupełnienie badań obrazowych w diagnostyce blaszek niestabilnych. Obecnie najlepiej poznanym markerem wydaje się białko CRP⁽³⁸⁾. W fazie badań klinicznych znajdują się między innymi: selektywna P, IL-6, IL-12, MMP i lipoproteina A⁽⁴⁴⁾.

STRUKTURA MORFOLOGICZNA BLASZEK MIAŻDŻYCOWYCH I ICH PODZIAŁ WEDŁUG TYPÓW

Uformowana blaszka miażdżycowa posiada elementy łącznotkankowe, tj. elastynę, kolagen, proteoglikany, które wytwarzane są głównie przez komórki mięśni gładkich i tworzą szkielet blaszki⁽⁴⁵⁾. Skład komórkowy i morfologia blaszek miażdżycowych są najważniejszymi czynnikami decydującymi o stanie klinicznym pacjenta, istotniejszymi niż sam stopień zwężenia naczynia⁽⁴⁶⁾. Ludzkie blaszki miażdżycowe zostały sklasyfikowane przez American Heart Association – Committee on Vascular Lesions w 1994 i 1995 roku według charakterystycznych cech morfologicznych, strukturalnych, histochemicznych, histologicznych i ultrastrukturalnych^(47,48), z modyfikacjami z 2000 roku⁽⁴⁹⁾ (tabela 1).

Cechy histologiczne blaszki miażdżycowej	Klasyfikacja
Pojedyncze makrofagi zawierające lipidy	Zmiana typu I
Pasma makrofagów zawierających lipidy	Zmiana typu II
Zewnątrzkomórkowa punktowa akumulacja lipidów	Zmiana typu III
Zewnątrzkomórkowy rdzeń lipidowy	Zmiana typu IV
Włóknista czapeczka okrywająca rdzeń lipidowy	Zmiana typu V
Pęknięcie blaszki, krwiak, zakrzep	Zmiana typu VI
Dominujące zwapnienie	Zmiana typu VII
Dominujące zwłóknienie	Zmian typu VIII

Tabela 1. Klasyfikacja zmian miażdżycowych wg American Heart Association – Committee on Vascular Lesion

Pierwsze trzy typy zmian to zmiany bezobjawowe, które z czasem mogą zainicjować rozwój zaawansowanych zmian miażdżycowych. Początkowe zmiany mają charakter ogniskowy, powodują uszkodzenia błony wewnętrznej i środkowej. Cechę wspólną stanowią nieprawidłowe nagromadzenie estrów cholesterolu i lipoprotein oraz zwiększenie liczby komórek, głównie makrofagów zawierających lipidy. Z histologicznego punktu widzenia zmiany miażdżycowe, w których akumulacja lipidów, komórek i minerałów powoduje dezorganizację, wzbudzają procesy naprawcze i pogrubienie błony wewnętrznej naczynia – są to zmiany typu IV, V, VI, VII i VIII.

Rozwój blaszki został podzielony na następujące fazy: faza I – obejmuje pierwotne, wczesne zmiany, które mogą ulec zwłóknieniu, przechodząc w fazę II; faza III – obejmuje tworzenie się zakrzepu lub krwiaka; faza IV – jest to faza, w której zakrzep powoduje zamknięcie naczynia wywołujące ostry zespół wieńcowy; faza III i faza IV – mogą przechodzić w etap zwłóknienia, czyli fazę V, powodując zwężenie lub niedrożność tętnicy. Zmiany typu I i II obserwuje się u niemowląt i dzieci. Zmiany typu III pojawiają się w okresie dojrzewania. Zmiany typu IV obserwuje się od trzeciej dekady życia, natomiast zmiany typu V i VI pojawiają się u osób w średnim i starszym wieku⁽⁴⁸⁾.

MINERALIZACJA BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ

Wapnienie jest cechą blaszki miażdżycowej, uważaną do niedawna za proces bierny, degeneracyjny, związany z zaawansowanym wiekiem, a także procesem nieuleczalnym i nieuniknionym. Badania prowadzone w ostatnich latach pokazują, że jest to proces czynny, regulowany i zorganizowany^(50,51), w którym fosforan wapnia (hydroksyapatyt), odkładający się w ścianie naczynia, obserwowany jest także w trakcie tworzenia się i przebudowy kości⁽⁵²⁾. Badania w mikroskopie elektronowym wykazały w blaszce miażdżycowej obecność tzw. *matrix vesicles*, stanowiących jądro kryształów hydroksyapatytu^(53,54), jak również białka macierzy kostnej, takie jak: białko Gła, kolagen typu I, osteonektyna, osteopontyna oraz osteokalcyna^(55,59). Należy podkreślić, iż ich szczegółowa rola w powyższym procesie jest nieustannie przedmiotem badań.

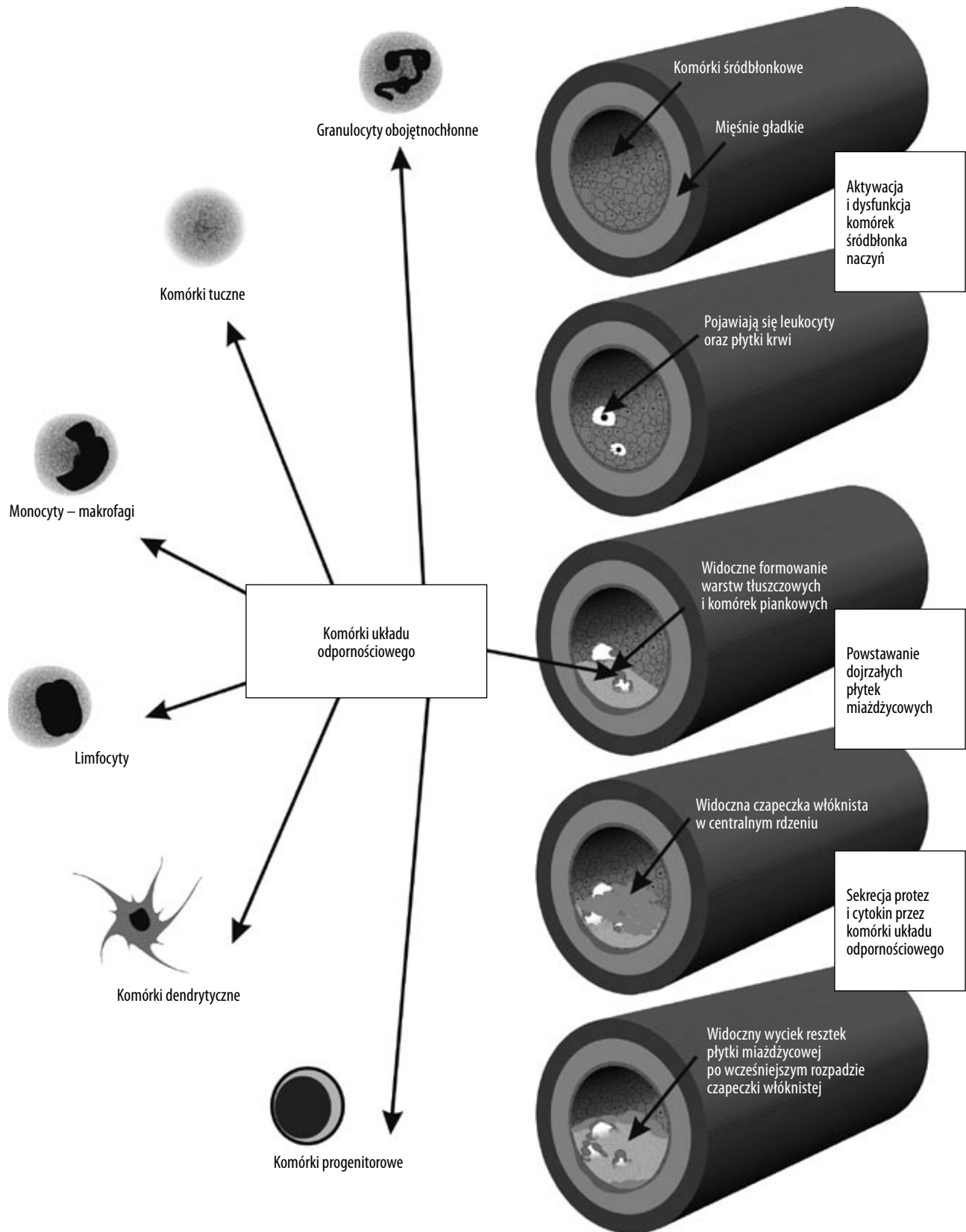
Mineralizacja blaszki miażdżycowej występuje w dwóch odmianach morfologicznych^(60,61). W pierwszej odmianie w blaszce zapalnej złożonej z lipidów oraz makrofagów powstają punktowe zwapnienia⁽⁴⁷⁾. W drugiej odmianie obszarem tworzenia zwapnień w blaszce miażdżycowej są miejsca syntezy tkanki łącznej przez SMC (*structural maintenance of chromosomes*)^(62,63). Złogi wapnia łączą się w większe formy, dzięki czemu są widoczne radiologicznie, i powodują zwężenia naczynia⁽⁶⁴⁾. Zwapnienia w ścianie tętnic obserwuje się jako ogniskowe nacieki zlokalizowane w obrębie blaszek miażdżycowych. Zarówno ostry, jak i przewlekły proces zapalny powoduje nasilenie procesu uwapnienia tętnic.

KOMÓRKI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO BIORĄCE UDZIAŁ W PROCESIE MIAŻDŻYCOWYM

Obecne w płytkach miażdżycowych komórki UO, które wydzielają czynniki wzrostu i cytokiny, odpowiedzialne są za rozwój płytek (rys. 2). Badania z ostatnich lat wskazują na znaczącą rolę w rozwoju miażdżycy następujących komórek UO: monocyty, makrofagi, komórki tuczne, granulocyty, limfocyty T i B, komórki dendrytyczne i komórki progenitorowe. Ostatni typ komórek charakteryzuje się zdolnością do różnicowania w różnego rodzaju komórki^(65,66). Jak wynika z najnowszych badań, populacje leukocytów, kumulujące się w różnych stadiach rozwoju płytek miażdżycowych, przyczyniają się do ich tworzenia⁽⁶⁶⁾. Miażdżycą tętnic jest przewlekłym zapaleniem, stąd też podstawowe znaczenie ma poznanie udziału komórek UO w przebiegu miażdżycy⁽⁶⁵⁾ (tabela 2).

KOMÓRKI PROGENITOROWE A MIAŻDŻYCA

Do rozwoju miażdżycy przyczyniają się krążące komórki progenitorowe⁽⁶⁷⁾. Wyodrębniono dwa podtypy komórek progenitorowych, we krwi obwodowej u ludzi i myszy: śródbłonkowe komórki progenitorowe (*endothelial progenitor cells*, EPC) oraz komórki progenitorowe mięśni gładkich (*smooth muscle progenitor cells*, SPC)^(67,68). Szersze badania dotyczą EPC, identyfikowalnych w szpiku kostnym, we krwi oraz błonie zewnętrznej tętnic^(69,70). Sygnałami powodującymi uwalnianie komórek EPC ze szpiku kostnego są: erytropoetyna, czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF)^(69,71,72). Komórki SPC pochodzą ze szpiku kostnego i przyczyniają się do powstawania błony wewnętrznej oraz stabilności płytki miażdżycowej. Napływające do płytki miażdżycowej komórki SPC mają wpływ na zapobieganie ich niestabilności oraz pęknięcie czapki włóknistej. Liczba krążących SPC wzrasta u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, zatem komórki te pełnią funkcję ochronną w trakcie tworzenia blaszek miażdżycowych⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.



Opis do poszczególnych komórek układu odpornościowego w tabeli 2

Rys. 2. Schemat powstawania płytki miażdżycowej z udziałem komórek układu odpornościowego (opracowanie własne na podstawie⁽⁹⁷⁾)

GRANULOCYTY A MIAŻDŻYCA

Granulocyty trafiają do tętnic objętych przewlekłym stanem zapalnym i wydzielają mediatory prozapalne, co powoduje wzrost płytek miażdżycowych. Wykazano, iż produkty wydzielane przez neutrofile przyczyniają się do napływu makrofagów do płytki miażdżycowej⁽⁷⁷⁾. Rola granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych w przebiegu miażdżycy pozostaje niejednoznaczna. Identyfikacja granulocytów kwasochłonnych w płytkach miażdżycowych sprawia wiele trudności, ze względu na ograniczony czas półtrwania i ich wczesną apoptozę⁽⁷⁷⁾. Granulocyty zasadochłonne stanowią niewielki procent komórek immunologicznych występujących w płytce miażdżycowej i nie ma wystarczających danych na temat ich roli w patogenezie miażdżycy^(66,78).

KOMÓRKI DENDRYTYCZNE A MIAŻDŻYCA

W rozwijających się płytkach miażdżycowych liczba komórek dendrytycznych cDC (*conventional DC*) stopniowo wzrasta. Występują one w skupiskach z limfocytami T^(79,80). cDC błony wewnętrznej ściany tętnicy stymulują limfocyty T do jej zasiedlenia oraz wytwarzania IFN- γ , a w konsekwencji inicjowania zapalenia w tych naczyniach⁽⁸¹⁾. W płytkach miażdżycowych w tętnicy szyjnej wyodrębniono komórki dendrytyczne o pochodzeniu plazmatycznym pCD (*plasmacytoid DC*)⁽⁸²⁾. Stymulacja limfocytów T przez pCD jest słabsza niż w przypadku cDC^(82,83).

KOMÓRKI TUCZNE A MIAŻDŻYCA

Komórki tuczne obecne w płytkach miażdżycowych tętnicy szyjnej i wieńcowej są wykrywane w miejscach nadżerki, pęknięcia płytki lub we krwi przy krwotoku do blaszki. Komórki

te wraz z wydzielanymi przez nie produktami wpływają między innymi na progresję płytki miażdżycowej, na gromadzenie się lipidów, pośredniczą w degradacji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), które są związkami chroniącymi przed miażdżycą⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾. Związki przez nie uwalniane, tj. cytokiny, proteazy i autakoidy, będące mediatorami procesu zapalnego, zmieniają przepuszczalność naczyń i powodują ich przebudowę. Wykazano, iż uwalniane przez nie cytokiny TNF oraz IL-6 przyczyniają się do tworzenia blaszek miażdżycowych⁽⁸⁸⁾.

LIMFOCYTY T I B A MIAŻDŻYCA

Liczba limfocytów T w płytkach miażdżycowych jest mniejsza niż liczba makrofagów. Limfocyty Th₂, wytwarzające cytokiny IL-4, IL-5 oraz IL-10, występują obficie w blaszkach miażdżycowych. W związku z powyższym przyczyniają się do zwiększania syntezy immunoglobulin klasy G i M przez limfocyty B. Komórki te wpływają na hamowanie tworzenia się blaszek miażdżycowych w badaniach na modelu mysim z hiperlipidemią⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. Limfocyty Th₁ wytwarzają IFN- γ , który bierze udział w stymulowaniu ekspresji cząsteczek MHC klasy II w komórkach APC. Z miażdżycą związane są również limfocyty T regulatorowe (T_{reg}), wytwarzając transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β), decydujący o ich aktywności przeciwzapalnej i przeciwmiażdżycowej⁽⁹¹⁾. Wśród limfocytów T_{reg} występuje swoisty typ komórek, tzw. typ 1., charakteryzujący się zdolnością do wytwarzania cytokiny TGF- β oraz dużych ilości IL-10. IL-10 odgrywa ogromną rolę w wyeliminowaniu zapalenia naczyń i miażdżycy⁽⁹²⁾. Błona zewnętrzna aorty u myszy jest miejscem lokalnych adaptacyjnych reakcji immunologicznych podczas powstawania płytek miażdżycowych⁽⁹³⁾. Wycięcie śledziony u myszy zwiększa podatność tych zwierząt

Komórki UO	Występowanie i rola w procesie miażdżycowym
Komórki progenitorowe	Biorą udział w tworzeniu błony wewnętrznej i stabilności płytki miażdżycowej Pełnią funkcję ochronną podczas tworzenia się blaszek miażdżycowych (komórki SPC) Występują w szpiku kostnym, we krwi oraz w błonie zewnętrznej tętnic Uwalniają się ze szpiku w wyniku między innymi niedotlenienia, działania erytropoetyny itd.
Limfocyty T i B	Wytwarzają cytokiny Hamują tworzenie się blaszek miażdżycowych w błonie zewnętrznej w stadium wczesnych pasm tłuszczowych i w płytkach miażdżycowych
Komórki dendrytyczne	Obecne w błonie wewnętrznej regionów podatnych na miażdżycę Wydzielają IFN typu I i przyczyniają się między innymi do zniszczenia komórek mięśni gładkich Są odpowiedzialne za stymulację limfocytów T
Komórki tuczne	Obecne w płytkach miażdżycowych tętnicy szyjnej i wieńcowej, we krwi z krwotoku oraz w miejscach nadżerki Uwalniają cytokiny Biorą udział w apoptozie makrofagów Biorą udział w przemieszczaniu się leukocytów do płytek miażdżycowych Wpływają na progresję płytki miażdżycowej, gromadzenie lipidów
Monocyty – makrofagi	Wykazują aktywność fagocytarną i proteolityczną Transformują w komórki prezentujące antygen, np. makrofagi Wykazują aktywność naczyniotwórczą Zasiedlają tkanki nieobjęte zapaleniem
Granulocyty obojętnochłonne	Wydzielają wiele mediatorów zapalnych Są odpowiedzialne za napływ makrofagów do płytki miażdżycowej Występują we wnętrzu płytki miażdżycowej, w błonie zewnętrznej, czasami w pobliżu włóknistej czapeczki

270 Tabela 2. Wybrane komórki układu odpornościowego biorące udział w procesie miażdżycowym

na miażdżycę, co potwierdza ochronną rolę śledziony w rozwoju miażdżycy⁽⁹⁴⁾.

MAKROFAGI – MONOCYTY A MIAŻDŻYCA

Monocyty i makrofagi odgrywają istotną rolę we wczesnym stadium tworzenia się blaszek miażdżycowych. Monocyty notorycznie napływają do płytek miażdżycowych w trakcie ich tworzenia. Komórki te gromadzą się w stopniu proporcjonalnym do wielkości uszkodzenia⁽⁹⁵⁾. Ostatnie badania *in vivo* u myszy ujawniły występowanie dwóch funkcjonalnych subpopulacji tych komórek. Wyróżniamy tutaj zapalną subpopulację krótko żyjącą i subpopulację stale zasiedlającą tkanki nieobjęte zapaleniem⁽⁹⁶⁾. Obydwie populacje mogą *in vivo* transformować w komórki prezentujące antygen (APC), np. makrofagi⁽⁹⁵⁾. Napływ monocytów do blaszek miażdżycowych jest zauważalny na wszystkich etapach rozwoju miażdżycy, co jednoznacznie wskazuje na ich istotną rolę w czasie tego procesu⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾.

PODSUMOWANIE

W związku z aktualną tendencją do starzenia się społeczeństwa miażdżycę jest patologią o rosnącym znaczeniu. Wciąż na rozstrzygnięcie czeka wiele istotnych kwestii dotyczących jej patogenezy. Ostatnio coraz więcej mówi się o udziale komórek układu odpornościowego w jej rozwoju. Zwrócono między innymi uwagę na wzajemne interakcje między różnymi subpopulacjami komórek immunologicznych przyczyniających się do rozwoju miażdżycy. Należy podkreślić, iż większość obserwowanych oddziaływań pomiędzy komórkami układu odpornościowego a płytkami miażdżycowymi zaobserwowano głównie w modelach doświadczalnych. Wydaje się, że część tych wyników trudno jednoznacznie odnieść do patologii człowieka, co oznacza konieczność przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Hambry R.I., Tabrah F., Wisoff B.G., Hartstein M.L.: Coronary artery calcification: clinical implications and angiographic correlates. *Am. Heart J.* 1974; 87: 565-570.
- Naghavi M., Libby P., Falk E. i wsp.: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
- Schmermund A., Erbel R.: Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 2001; 104: 1682-1687.
- Naghavi M., Libby P., Falk E. i wsp.: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-1778.
- Maseri A., Fuster V.: Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003; 107: 2068-2071.
- Ross R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-126.
- Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. i wsp.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- Libby P., Ridker P.M.: Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med.* 2004; 116 suppl. 6A: 9S-16S.
- Ross R.: Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *J. Am. Pathol.* 1993; 143: 987-1002.
- Członkowska A., Gromadzka G.: Związek czynników immunologicznych z etiopatogenezą i przebiegiem klinicznym udaru mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000; 34 suppl.: 13-26.
- Kaźmierski R., Kozubski W.: Wpływ zakażenia bakterią *Chlamydia pneumoniae* na rozwój miażdżycy tętnic domózgowych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2002; 36: 131-142.
- Kuvin J.T., Kimmelstiel C.D.: Infectious causes of atherosclerosis. *Am. Heart J.* 1999; 137: 216-226.
- Libby P., Egan D., Skarlatos S.: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-4103.
- Ezzahiri R., Stassen F.R.M., Kurvers H.A.J.M. i wsp.: *Chlamydia pneumoniae* infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knock-out mice. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 26: 88-95.
- Kalimo H., Kaste M., Haltia M.: Vascular diseases. W: Graham D.I., Lantos P.L. (red.): *Greenfield's Neuropathology*. Wyd. 7. Arnold, Londyn 2002: 281-355.
- Weissberg P.: Mechanisms modifying atherosclerotic disease – from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147: 3-10.
- Beręsewicz A., Kurzelewski M.: Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych. *Medipress Kardiologia* 2001; 8: 3-11.
- Filipiak K.J., Opolski G.: Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych. W: Opolski G., Filipiak K.J., Poloński L. (red.): *Ostre zespoły wieńcowe*. Wyd. 1. Urban & Partner, Wrocław 2002: 14-31.
- de Boer O.J., van der Wal A.C., Teeling P., Becker A.E.: Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc. Res.* 1999; 41: 443-449.
- Jeziorska M., Woolley D.E.: Local neovascularization and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J. Pathol.* 1999; 188: 189-196.
- Anwar A., Zahid A.A., Scheidegger K.J. i wsp.: Tumor necrosis factor-alpha regulates insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in vascular smooth muscle. *Circulation* 2002; 105: 1220-1225.
- Gupta S., Pablo A.M., Jiang X. i wsp.: IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2752-2761.
- Libby P., Hansson G.K.: Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab. Invest.* 1991; 64: 5-15.
- Nakajima T., Schulte S., Warrington K.J. i wsp.: T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 570-575.
- Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. i wsp.: Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102: 2883-2888.
- Raines E.W., Rosenfeld M.E., Ross R.: The role of macrophages. W: Fuster V., Ross R., Topol E.J. (red.): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Wyd. 1, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996: 539-555.
- Hansson G.K., Jonasson L., Seifert P.S. i wsp.: Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 567-578.

28. Lamb D.J., El-Sankary W., Ferns G.A.A.: Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunisation. *Atherosclerosis* 2003; 167: 177-185.
29. Lombardo A., Coli S., Natale L., Crea F.: Carotid plaque inflammation in a patient with unstable angina. *Ital. Heart J.* 2003; 4: 125-128.
30. Silva J.A., White C.J.: Plaque instability in peripheral vessels. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002; 44: 429-436.
31. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. i wsp.: Manifestationen der Atherosklerose in verschiedenen Gefäßregionen. Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie, Ätiologie und Prognose. *Med. Klin.* 2002; 97: 221-228.
32. Davies M.J.: Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
33. Davies M.J., Thomas A.: Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1137-1140.
34. Lammie G.A., Sandercock P.A., Dennis M.S.: Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke* 1999; 30: 1319-1325.
35. Hennerici M.G.: The unstable plaque. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17: 17-22.
36. Loftus I.M., Naylor A.R., Bell P.R., Thompson M.M.: Plasma MMP-9 – a marker of carotid plaque instability. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001; 21: 17-21.
37. Engström G., Lind P., Hedblad B. i wsp.: Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002; 105: 2632-2637.
38. Alvarez Garcia B., Ruiz C., Chacon P. i wsp.: High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38: 1018-1024.
39. Ridker P.M.: Inflammatory biomarkers, statins, and the risk of stroke: cracking a clinical conundrum. *Circulation* 2002; 105: 2583-2585.
40. Holven K.B., Halvorsen B., Schulz H. i wsp.: Expression of matrix metalloproteinase-9 in mononuclear cells of hyperhomocysteinaemic subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33: 555-560.
41. Schmitz S.A.: Eisenoxidverstärkte MRT inflammatorischer atherosklerotischer Läsionen: Übersicht experimenteller und erster klinischer Ergebnisse. *Rofo Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr.* 2003; 175: 469-476.
42. Tearney G.J., Yabushita H., Houser S.L. i wsp.: Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107: 113-119.
43. Carbone G.L., Mauriello A., Christiansen M. i wsp.: Unstable carotid plaque: biochemical and cellular marker of vulnerability. *Ital. Heart J.* 2003; 4: 398-406.
44. Falk E., Shah P.K., Fuster V.: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
45. Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loss C.M., Das P.K.: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
46. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. i wsp.: A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
47. Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. i wsp.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
48. Stary H.C.: Natural history and histological classification lesions: an update. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 12: 555-560.
49. Wexler L., Brundage B., Crouse J. i wsp.: Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996; 94: 1175-1192.
50. Tintut Y., Demer L.L.: Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 555-560.
51. Bostrom K., Watson K.E., Stanford W.P., Demer L.L.: Atherosclerotic calcification: relation to developmental osteogenesis. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 88B-91B.
52. Tanimura A., McGregor D.H., Anderson H.C.: Calcification in atherosclerosis. I. Human studies. *J. Exp. Pathol.* 1986; 2: 261-273.
53. Anderson H.C.: Mechanism of mineral formation in bone. *Lab. Invest.* 1989; 60: 320-330.
54. Hirota S., Imakita M., Kohri K. i wsp.: Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1003-1008.
55. Rekhter M.D., Zhang K., Narayanan A.S. i wsp.: Type I collagen gene expression in human atherosclerosis. Localization to specific plaque regions. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1634-1648.
56. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D.D., Ingram R.T.: Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1597-1604.
57. Fleet J.C., Hock J.M.: Identification of osteocalcin mRNA in nonosteoid tissue of rats and humans by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9: 1565-1573.
58. Shanahan C.M., Proudfoot D., Tyson K.L. i wsp.: Expression of mineralization-regulating proteins in association with human vascular calcification. *Z. Kardiol.* 2000; 89 suppl. 2: 63-68.
59. Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. i wsp.: Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
60. Pawlikowski M., Pfitzer R., Wachowiak J.: Mineralization (calcification) of coronary arteries. *Mater. Med. Pol.* 1994; 26: 3-8.
61. Proudfoot D., Shanahn C.M.: Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz* 2001; 26: 245-251.
62. Proudfoot D., Skepper J.N., Hegyi L. i wsp.: The role of apoptosis in the initiation of vascular calcification. *Z. Kardiol.* 2001; 90 suppl. 3: 43-46.
63. Mautner G.C., Mautner S.L., Froehlich J. i wsp.: Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT AND HISTOMORPHOMETRIC CORRELATION. *Radiology* 1994; 192: 619-623.
64. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685-1695.
65. Weber C., Zernecke A., Libby P.: The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 802-815.
66. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. i wsp.: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967.
67. Simper D., Stalboerger P.G., Panetta C.J. i wsp.: Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation* 2002; 106: 1199-1204.
68. Urbich C., Dimmeler S.: Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ. Res.* 2004; 95: 343-353.

69. Zengin E., Chalajour F., Gehling U.M. i wsp.: Vascular wall resident progenitor cells: a source for postnatal vasculogenesis. *Development* 2006; 133: 1543-1551.
70. Hristov M., Weber C.: Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J. Cell. Mol. Med.* 2004; 8: 498-508.
71. Hillebrands J.L., Klatter F.A., Rozing J.: Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 380-387.
72. Sata M., Saiura A., Kunisato A. i wsp.: Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat. Med.* 2002; 8: 403-409.
73. Sugiyama S., Kugiyama K., Nakamura S. i wsp.: Characterization of smooth muscle-like cells in circulating human peripheral blood. *Atherosclerosis* 2006; 187: 351-362.
74. Zoll J., Fontaine V., Gourdy P. i wsp.: Role of human smooth muscle cell progenitors in atherosclerotic plaque development and composition. *Cardiovasc. Res.* 2008; 77: 471-480.
75. Sugiyama S., Kugiyama K., Aikawa M. i wsp.: Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1309-1314.
76. Zernecke A., Bot I., Djalali-Talab Y. i wsp.: Protective role of CXCR4 receptor 4/CXCR4 ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2008; 102: 209-217.
77. Haley K.J., Lilly C.M., Yang J.H. i wsp.: Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation* 2000; 102: 2185-2189.
78. Bobryshev Y.V.: Dendritic cells in atherosclerosis: current status of the problem and clinical relevance. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1700-1704.
79. Yilmaz A., Lochno M., Traeg F. i wsp.: Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis* 2004; 176: 101-110.
80. Han J.W., Shimada K., Ma-Krupa W. i wsp.: Vessel wall-embedded dendritic cells induce T-cell autoreactivity and initiate vascular inflammation. *Circ. Res.* 2008; 102: 546-553.
81. Niessner A., Shin M.S., Pryshchep O. i wsp.: Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon-alpha and Toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque. *Circulation* 2007; 116: 2043-2052.
82. Niessner A., Sato K., Chaikof E.L. i wsp.: Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation* 2006; 114: 2482-2489.
83. Jeziorska M., McCollum C., Woolley D.E.: Mast cell distribution, activation and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *J. Pathol.* 1997; 182: 115-122.
84. Kovanen P.T.: Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. *Immunol. Rev.* 2007; 217: 105-122.
85. Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T.: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084-1088.
86. Lee-Rueckert M., Kovanen P.T.: Mast cell proteases: physiological tools to study functional significance of high density lipoproteins in the initiation of reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2006; 189: 8-18.
87. Sun J., Sukhova G.K., Wolters P.J. i wsp.: Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat. Med.* 2007; 13: 719-724.
88. Furukawa Y., Becker G., Stinn J.L. i wsp.: Interleukin-10 (IL-10) augments allograft arterial disease: paradoxical effects of IL-10 *in vivo*. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 1929-1939.
89. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. i wsp.: Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ. Res.* 1999; 85: e17-e24.
90. Schulte S., Sukhova G.K., Libby P.: Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis. *Am. J. Pathol.* 2008; 172: 1500-1508.
91. Vanderlaan P.A., Reardon C.A.: Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The unusual suspects: an overview of the minor leukocyte populations in atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2005; 46: 829-838.
92. Moos M.P., John N., Gräbner R. i wsp.: The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2386-2391.
93. Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K.: Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 745-753.
94. Swirski F.K., Pittet M.J., Kircher M.F. i wsp.: Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2006; 103: 10340-10345.
95. Swirski F.K., Libby P., Aikawa E. i wsp.: Ly-6C^{hi} monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 195-205.
96. Tacke F., Alvarez D., Kaplan T.J. i wsp.: Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 185-194.
97. Hansson G.K., Libby P.: The immune response in atherosclerosis a double-edged sword. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 508-519.
98. Nakajima T., Schulte S., Warrington K.J. i wsp.: T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 570-575.