

А.С. Гольдерова, И.Н. Николаева, В.А. Козлов

ЭКСПРЕССИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ МАРКЕРОВ НА ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС В УСЛОВИЯХ ЯКУТИИ

УДК 571.27: 616.13 – 004.6 (571.56)

Целью исследования явилось оценка экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов у больных ИБС различной формы в зависимости от этнической принадлежности. Полученные результаты сравнительного анализа в зависимости от формы ИБС позволяют утверждать, дестабилизация ИБС характеризуется повышением экспрессии CD19+ (В-лимфоцитов), активационных маркеров CD25+ (рецептор к Ил-2) и CD71+ (рецептор трансферрина), а также молекул межклеточной адгезии CD54+ (ICAM-1). При нестабильной стенокардии у лиц коренной национальности выявлены признаки дефицита Т-клеточного звена (Т-лимфоциты, Т-хелперы), а также значимое повышение экспрессии CD11b+ (интегрина) по сравнению с лицами некоренной национальности.

Ключевые слова: атеросклероз, стенокардия, иммунная система, активационные антигены.

A research objective was an assessment of an expression of superficial markers of lymphocytes in patients with IHD of a various form depending on ethnicity. The received results of the comparative analysis depending on IHD form allow to confirm that destabilization of IHD is characterized by increase of an expression of CD19 + (B-lymphocytes), activation markers of CD25 + (a receptor to IL-2) and CD71 + (a transferrine receptor), and also molecules of intercellular adhesion of CD54 + (ICAM-1). At unstable angina in persons of native nationality signs of deficiency of the T-cellular link (T-lymphocytes, T-helper), and also significant increase of expression CD11b + (integrine) in comparison with persons of non-native nationality are revealed.

Keywords: atherosclerosis, angina, immune system, activation antigens.

Введение. Согласно современным взглядам, атеросклероз рассматривается как ряд последовательно развивающихся клеточных и молекулярных нарушений, которые могут быть описаны как хроническое воспалительное заболевание [4]. В основе развития инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии лежит внутрикoronарный тромбоз, развивающийся на месте разрыва, повреждения атеросклеротической бляшки или эндотелиальной эрозии [2]. лейкоцитарно-тромбоцитарную агрегацию и агрегацию лейкоцитов (прежде всего нейтрофилов) ряд авторов считают возможным ключевым звеном развития острых коронарных синдромов [14]. в ряду с отчетливой спонтанной агрегацией тромбоцитов *in vivo* литературные данные свидетельствуют о разнонаправленных изменениях и снижении агрегации тромбоцитов плазмы крови *in vitro* у больных с инфарктом миокарда в острый период [15]. лигандом лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии на экстрацеллюлярном матриксе и межклеточной агрегации выступают молекулы ICAM-1, интегриновые и неинтегриновые мосты: α_{Ib} / β_3 и β_1 -связанные интегрины, р-селектин – PSGL (р-селектин гликопротеиновый лиганд-1) и CD40 – CD40L [6]. При ос-

трых коронарных синдромах происходит активация тромбоцитов, моноцитов и гранулоцитов периферической крови. Увеличение количества моноцит- и гранулоцит-тромбоцитарных комплексов, наблюдаемое у больных с атеросклерозом, по мнению многих исследователей, свидетельствует об активации воспалительного процесса в пораженном сосуде [16, 9].

Участие Т-лимфоцитов в атерогенезе обусловлено их ролью в антигенном распознавании, клональной экспансии, инициации клеточно-опосредованного воспалительного ответа и подтверждено результатами клинико-иммунологических исследований, демонстрирующих сопряженность манифестации клинических симптомов атеросклероза и процессов Т-клеточной активации [10]. хроническая Т-клеточная активация, сопровождающаяся увеличением количества лимфоцитов, которые экспрессируют активационные антигены, наблюдается не только в зоне повреждения, но и в периферической крови и встречается у пациентов с различными формами атеросклероза [3, 12].

Полагают, что активация Т-лимфоцитов и, скорее всего, CD4+-Т-лимфоцитов происходит в Т-зоне лимфатических узлов, регионарных к поврежденным участкам сосудов, откуда активированные Т-клетки мигрируют в соответствующие участки сосудистой стенки [5]. Оценка иммунного статуса больных атеросклерозом позволила установить у них существенный дисбаланс иммунологических показателей, характеризующийся высокой активностью гуморального

иммунитета, сопряженного с относительным дефицитом Т-клеточного звена иммунной системы [1]. Уже на ранних стадиях атерогенеза в бляшках иммуногистохимически выявляются CD25+-Т-лимфоциты, свидетельствующие об активации и функциональной полноценности клеток [8]. Отражением активационных процессов в зоне повреждения сосуда могут быть количественные изменения циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены.

Взаимодействие клеток крови с сосудистой стенкой является важнейшим компонентом иммунной защиты организма, обеспечивая постоянную транс-сосудистую миграцию лимфоцитов в ткани и лимфатические узлы в целях обнаружения чужеродных антигенов. Помимо этого экспрессия в условиях повреждения тканей адгезивных молекул на эндотелии и воспалительных клетках крови является начальным этапом их рекрутирования в очаг воспаления и иницирует широкий спектр изменений, в основном защитного характера, но приводящих при чрезмерно длительной и интенсивной активации к дополнительному развитию дистрофических и некротических изменений. [7]. Таким образом, учитывая немногочисленность и противоречивость данных о функциональном состоянии лимфоцитов при атеросклерозе, а также существующие этнические различия по росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний коренного населения при меньшей выраженности атеросклероза коронарных артерий, чем у некоренного

ГОЛЬДЕРОВА Айталиа Семеновна – к.м.н., гл. н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, hoto68@mail.ru; НИКОЛАЕВА Ирина Николаевна – с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, irinikolaeva@mail.ru; КОЗЛОВ Владимир Александрович – д.м.н., акад. РАМН, директор НИИ клинической иммунологии СО РАМН, v_kozlov@online.nsk.su.

населения Якутии, значительный интерес представляет оценка экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови у больных ИБС различной формы (стабильная и нестабильная стенокардия) в зависимости от этнической принадлежности.

Материалы и методы. В исследование вошли 71 больной ИБС (все мужчины, средний возраст $54,6 \pm 7,1$ года). Всех больных разделили на две группы в зависимости от формы ИБС: в 1-ю группу вошли 32 больных с диагнозом стабильная стенокардия ФК II–III (средний возраст $53,75 \pm 1,29$ года), во 2-ю – 38 больных ИБС с нестабильной стенокардией (отделение реанимации и интенсивной терапии), средний возраст $58,56 \pm 1,61$ года. Впоследствии эти группы были разделены в зависимости от этнической принадлежности: в 1-й группе больных со стабильной стенокардией мужчин коренной национальности (якуты) было 13, некоренной (русские) – 19. В группе больных с нестабильной стенокардией мужчины коренной национальности составили 22, некоренной – 16 чел.

Для иммунологических исследований использовали лимфоциты, выделенные из периферической крови больных. Кровь забирали в равных условиях: утром, натощак, в объеме 5–7 мл. Выделение лимфоцитов из венозной крови проводили в градиенте плотности фиколл – верографина. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии (цитофлуориметр FACSCalibur, Becton Dickinson) с использованием моноклональных антител с тройной меткой: CD3FITC + CD4RPE + CD45RPE-Cy5; CD3FITC + CD19RPE + CD45RPE-Cy5; CD3FITC + CD8RPE + CD45RPE-Cy5; CD16FITC + CD19RPE + CD3RPE-Cy5; с одной меткой CD25-RPE; CD11b-RPE; CD71-FITC; (Dako); CD54-RPE, CD95-RPE (Becton Dickinson), CD62L-FITC (Сорбент, Санкт-Петербург). Проанализированы относительные содержания лимфоцитов, экспрессирующих следующие маркеры: CD3+ – Т-лимфоциты; CD4+ – Т-хелперы; CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты; CD16+ – NK-киллеры; CD19+ – В-лимфоциты; CD11b+ – α^m – цепь интегрина; CD25+ – низкоафинная α -цепь рецептора ИЛ-2; CD54+ – адгезивный рецептор ICAM – 1; CD62L+ – адгезивная молекула L- селектин; CD71+ – рецептор трансферрина; CD95+ – проапоптотический маркер.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета

программ SPSS 11.5 for Windows. Данные представлены в виде: среднее арифметическое (M) \pm ошибка среднего арифметического (m). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Различия средних значений показателей в двух независимых группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента. За пороговый уровень значимости принимали величину 0,05.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ показателей, характеризующих структуру основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови больных ИБС, выявил у больных нестабильной стенокардией значимое повышение относительного и абсолютного содержания CD19+ по сравнению с больными стабильной стенокардией (табл. 1). При этом наибольшее среднее значение относительного и абсолютного содержания CD19+ отмечается у лиц коренной национальности без значимых различий (табл. 2). Сравнение показателей Т-клеточного звена иммунитета в зависимости от форм ИБС не имеет значимых различий, а средние значения находятся в пределах референсных величин. Однако сравнение показателей больных нестабильной стенокардией в зависимости от этнической принадлежности

выявило, что у мужчин коренной национальности наблюдаются признаки Т-клеточного дефицита, т.е. снижение относительного и абсолютного содержания CD3+ и CD4+ (табл.2). Оценка иммунорегуляторного индекса (ИРИ), т.е. соотношение числа CD4+ и CD8+ (норма 1,6–2,2) в зависимости от формы ИБС показала тенденцию различий ($p=0,06$). Наименьшее среднее значение ИРИ наблюдается у лиц коренной национальности при нестабильной стенокардии за счет выраженного снижения CD4+ (Т-хелперов).

Для оценки способности клеток иммунной системы (моноклеаров) к активации нами проведено фенотипирование «ранних» CD25+, CD71+ и «поздних» CD95+ активационных маркеров. CD25+ – рецепторы к ИЛ-2 экспрессируются преимущественно на активированных Т-хелперах. Увеличение их числа возникает при пролиферации Т-клеток под воздействием Т-клеточного ростового фактора ИЛ-2, а содержание CD25+ позитивных клеток выше 15% свидетельствует об активации иммунной системы. Сравнение групп в зависимости от формы ИБС показало значимое повышение относительного ($p=0,006$) и абсолютного содержания ($p=0,01$) CD25+ у больных нестабильной стенокардией, чем у больных стабильной стенокардией. Сравнение в зависимости от этнической принадлежности не выявило значимых различий,

Таблица 1

Экспрессия маркеров на лимфоцитах у больных
в зависимости от формы ИБС

Показатель		1- стабильная стенокардия, (n=32)	2 - нестабильная стенокардия, (n=38)	p... 1-2
Общие Т-клетки CD3+	отн.	$71,96 \pm 1,67$	$70,52 \pm 1,63$	
	абс.	$1,37 \pm 0,11$	$1,42 \pm 0,11$	
Т-хелперы CD4+	отн.	$40,72 \pm 2,03$	$40,78 \pm 1,55$	
	абс.	$0,80 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,07$	
Цитотокс. CD8+	отн.	$23,28 \pm 1,73$	$26,65 \pm 1,29$	
	абс.	$0,43 \pm 0,05$	$0,54 \pm 0,05$	
ИРИ, (CD4+/CD8+)		$2,22 \pm 0,26$	$1,69 \pm 0,12$	
В- лимфоциты CD19+	отн.	$7,28 \pm 1,00$	$12,15 \pm 1,37$	0,006
	абс.	$0,16 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,03$	0,006
NK - клетки CD16+	отн.	$19,80 \pm 1,64$	$16,50 \pm 1,27$	
	абс.	$0,36 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,04$	
Рецептор к ИЛ-2 CD25+	отн.	$16,60 \pm 1,89$	$24,13 \pm 1,79$	0,006
	абс.	$0,30 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,06$	0,011
Рецептор ICAM-1 CD54+	отн.	$31,62 \pm 3,32$	$39,97 \pm 2,38$	0,041
	абс.	$0,61 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,07$	0,01
L-селектин CD62L+	отн.	$49,68 \pm 2,89$	$34,13 \pm 3,42$	0,001
	абс.	$0,97 \pm 0,11$	$0,67 \pm 0,10$	
Рецептор апоптоза CD95+	отн.	$39,46 \pm 3,98$	$45,45 \pm 3,40$	
	абс.	$0,76 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,12$	
α^m - цепь интегрина CD11b+	отн.	$41,25 \pm 3,00$	$33,63 \pm 2,17$	0,042
	абс.	$0,74 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,06$	
Рецептор трансферрина CD71+	отн.	$4,56 \pm 0,53$	$10,26 \pm 1,37$	0,008
	абс.	$0,10 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,09$	0,036

Таблица 2

**Экспрессия маркеров лимфоцитов у больных ИБС
в зависимости от этнической принадлежности**

Показатель		Стабильная стенокардия		<i>p...</i> <i>1-2</i>	Нестабильная стенокардия		<i>p...</i> <i>3-4</i>
		1 коренные n=13	2 некоренные n=19		3 коренные n=22	4 некоренные n=16	
Т-лимфоциты CD3+	отн.	72,61±2,39	71,52±2,34		67,47±1,95	75,42±1,82	0,006
	абс.	1,17±0,11	1,51±0,16		1,18±0,11	1,76±0,18	0,012
Т-хелперы CD4+	отн.	37,69±3,09	42,78±2,65		36,86±1,56	45,85±2,42	0,002
	абс.	0,62±0,08	0,93±0,11		0,65±0,07	1,06±0,12	0,004
Цитотокс. CD8+	отн.	25,84±2,72	21,52±2,21		26,78±1,85	26,92±1,78	
	абс.	0,42±0,05	0,45±0,07		0,45±0,05	0,65±0,09	
ИРИ, CD4+/CD8+		1,72±0,26	2,55±0,37		1,57±0,16	1,81±0,15	
В-лимфоциты CD19+	отн.	7,07±1,37	7,42±1,42		13,21±2,17	10,35±0,97	
	абс.	0,12±0,03	0,19±0,06		0,22±0,05	0,24±0,04	
NK - клетки CD16+	отн.	22,92±2,50	17,55±2,08		18,61±1,70	13,92±1,62	
	абс.	0,37±0,06	0,34±0,04		0,34±0,06	0,31±0,04	
Рецептор к ИЛ-2 CD25+	отн.	14,66±2,61	17,89±2,65		20,91±2,52	27,40±2,47	
	абс.	0,24±0,04	0,35±0,06		0,41±0,09	0,62±0,08	
Рецептор ICAM-1 CD54+	отн.	32,69±5,93	30,89±3,99		41,95±3,12	37,35±3,89	
	абс.	0,51±0,11	0,68±0,11		0,73±0,08	0,95±0,15	
L-селектин CD62L+	отн.	50,27±4,34	49,29±3,96		34,36±4,38	32,80±5,94	
	абс.	0,84±0,13	1,07±0,17		0,62±0,14	0,71±0,16	
Рецептор апоптоза CD95+	отн.	41,91±5,45	37,62±5,74		44,27±5,61	48,50±4,05	
	абс.	0,64±0,11	0,78±0,08		0,81±0,20	1,17±0,12	0,04
α ^v - цепь интегрина CD11b+	отн.	44,00±4,59	39,27±4,01		40,43±2,44	24,00±2,07	0,000
	абс.	0,69±0,08	0,78±0,08		0,71±0,09	0,56±0,07	
Рецептор трансферрина CD71+	отн.	3,28±0,61	5,55±0,66	0,031	12,30±1,95	6,93±1,61	
	абс.	0,05±0,01	0,15±0,03	0,03	0,21±0,04	0,19±0,44	

однако в группе больных нестабильной стенокардией отмечается тенденция к повышению относительного и абсолютного содержания CD25+ позитивных клеток ($p=0,09$) у лиц некоренной национальности.

CD71+ (рецептор трансферрина) является ранним активационным маркером лимфоцитов, появляется на лейкоцитах при их активации. Обнаруживается на большинстве делящихся клеток. Повышение числа CD71+ лимфоцитов с высокой пролиферативной активностью отражает процессы активации иммунной системы, появление ранних предшественников (лимфобластов), нарушение нормального процесса созревания иммуноцитов. Относительное и абсолютное содержание лимфоцитов с высокой пролиферативной активностью, экспрессирующих CD71+, при нестабильной стенокардией оказалось значимо выше, чем при стабильной стенокардии ($p=0,042$; $p=0,0036$, соответственно). При сравнении групп в зависимости от этнической принадлежности значимые различия выявлены при стабильной стенокардии: у лиц некоренной национальности относительное и абсолютное содержание CD71+ оказалось выше, чем у коренных, хотя значения находятся в пределах референтных величин.

Следует подчеркнуть, что существуют фундаментальные различия между последствиями апоптоза эндотелиальных и воспалительных клеток (макрофагов/моноцитов и лимфоцитов) в зоне повреждения сосуда. Если апоптоз эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток является пусковым механизмом разрыва атеросклеротической бляшки, то гибель активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, ограничивающая количество воспалительных клеток в зоне повреждения, стабилизирует процесс [17]. CD95+ (Fas, APO-1) относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли/фактору роста нервов, представлен преимущественно на Т-клетках, в частности, на Т-хелперах. Увеличение числа клеток с CD95+ – рецепторами, воспринимающими сигнал индукции апоптоза, может отражать как активацию иммунной системы (CD95+ – маркер «поздней» активации), так и быть маркером готовности к апоптозу. В нашем исследовании средние значения относительного содержания CD95+ во всех исследуемых группах превышают референтные величины, а наибольшее значение отмечается у больных нестабильной стенокардией. Статистическое значимое различие по этнической принадлежности установлено в группе

больных нестабильной стенокардией: у лиц некоренной национальности абсолютное количество CD95+ значимо выше, чем у коренных ($p=0,04$), хотя значения находятся в пределах референтных величин. Следует отметить, что усиление апоптоза лимфоцитов с участием CD95+ связано с процессами неспецифической и неполноценной активации иммунокомпетентных клеток, а также нарушением процессов их нормального созревания. Таким образом, полученные нами результаты по оценке способности клеток иммунной системы к активации свидетельствуют, что экспрессия «ранних и поздних» активационных маркеров при нестабильной стенокардии повышена, чем при стабильной стенокардии, и наиболее выражена у лиц некоренной национальности.

Экспрессия адгезивных молекул на эндотелии и лейкоцитах является начальным этапом их рекрутирования в очаг воспаления, что сопровождается возникновением широкого спектра реакций, имеющих в своей основе защитный характер, но приводящих при чрезмерной длительности или интенсивности к дополнительному развитию дистрофических и некротических изменений. Такой процесс характерен для локального воспаления в стенке сосудов, который лежит в основе развития атеросклероза. Нами определены уровни экспрессии таких адгезивных молекул, как CD54+ (ICAM-1) – молекула межклеточной адгезии 1 типа, принадлежащая к суперсемейству иммуноглобулинов; CD11b+ – α^v-цепь интегрина CR3; и CD62L+ – L-селектин.

Сравнительный анализ в зависимости от формы ИБС установил значимое повышение у больных нестабильной стенокардией относительного ($p=0,041$) и абсолютного ($p=0,01$) количества CD54+ позитивных лимфоцитов, чем у больных стабильной стенокардией. Следует отметить, что экспрессия этих молекул на эндотелии сосудов имеет постоянный характер, но значительно усиливается при его стимуляции провоспалительными цитокинами и модифицированными липопротеинами. На покоящихся лейкоцитах периферической крови CD54+ экспрессирован слабо, усиливается при активации Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и моноцитов и способствует их взаимной адгезии с образованием крупных многоклеточных агрегатов. Экспрессия как ICAM-1 и VCAM-1, по данным авторов [13], не отмечалась в неповрежденных артериях, обнаруживалась только при активации эндо-

теля провоспалительными медиаторами ФНО- α , ИЛ-1, интерфероном и была зависимой от фактора NF- κ B.

CD11b+ – α -цепь в комбинации с β -цепью (CD18+) образует специфичный для лейкоцитов интегрин, обозначаемый как Mac-1 (macrophag receptor-1) или рецептор инактивированного комплемента CR3, экспрессируется на миелоидных клетках и естественных киллерах. Нами установлено значимое повышение ($p=0,041$) относительного содержания CD11b+ при стабильной стенокардии, по сравнению с больными нестабильной стенокардией. Сравнительный анализ в зависимости от этнической принадлежности выявил значимо высокие ($p=0,000$) показатели CD11b+ у лиц коренной национальности больных нестабильной стенокардией.

CD62L+ – L-селектин постоянно экспрессирован на кончике псевдоподий мононуклеаров и обеспечивает прикрепление лимфоцита к эндотелиальной клетке. При активации лимфоцитов часто возникает «смывание» L-селектина, что сопровождается активацией b2 – интегрина комплекса (CD11/CD18) лимфоцитов и моноцитов [11]. Потеря адгезионных молекул с поверхности клеток может быть одной из форм негативной регуляции воспаления. В нашем исследовании относительное содержание CD62L+ у больных нестабильной стенокардией значимо ниже ($p=0,001$), чем у пациентов со стабильной стенокардией, т.е. нарушения регуляции L-селектин опосредованной адгезии у больных с нестабильной стенокардией наиболее выражены. Таким образом, оценка молекул адгезии у больных ИБС показала неоднозначные по характеру изменения. Так при нестабильной стенокардии повышена экспрессия CD54+ и выражены нарушения L-селектин, опосредованной адгезии (снижение CD62L+). При стабильной стенокардии повышенная экспрессия CD11b+. Этнические различия выявлены в группе больных нестабильной стенокардией: у лиц коренной национальности относительное содержание CD11b+ значимо повышено, чем у лиц некоренной национальности.

Таким образом, полученные результаты сравнительного анализа в зависимости от формы ИБС позволяют утверждать, что дестабилизация ИБС характеризуется повышением экспрессии CD19+ (В-лимфоцитов), активационных маркеров CD25+ (рецептор к ИЛ-2) и CD71+ (рецептор трансферрина), а также молекул межклеточной адгезии CD54+ (ICAM-1). При нестабильной стенокардии у лиц коренной национальности выявлены признаки дефицита Т-клеточного звена (Т-лимфоциты, Т-хелперы), а также значимое повышение экспрессии CD11b+ (интегрин) по сравнению с лицами некоренной национальности.

Литература

1. Дзяк Г.В. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма / Г.В.Дзяк, Е.А.Коваль // Журнал АМН України. - 1998. - №1. - С. 78 - 87.
2. Dzyak G. V. Clinic-immunological criteria of an assessment of a forecast and treatment of atherosclerosis and rheumatism / G.V.Dzyak, E.A.Koval // AMN Ukraini Magazine. - 1998. - P. 78-87.
3. Витковский Ю. А. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2006. - № 1. - С. 15-28.
4. Vitkovsky Y. A. Interaction of leukocytes and platelets with endothelia and DIC-syndrome / Y.A.Vitkovsky, B.I. Kuznik, A.V. Solpov // Thrombosis, hemostasis and rheology. - 2006. - № 1. - P. 15-28.
5. Козлов В.А. Особенности иммунного ответа при атеросклерозе / В.А. Козлов, М.И. Душчкин, Е.И.Верещагин // Цитокины и воспаление. - 2008. - №1. С.16-19.
6. Kozlov V.A. Features of the immune response at atherosclerosis / V.A.Kozlov, M.I. Dushchkin, E.I. Vereshchagin // Cytokines and inflammation. - 2008. - №1. - P.16-19.
7. Нагорнев В.А. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке / В.А. Нагорнев, О.А.Яковлева, С.Н.Мальцева // Вестник РАМН. - 2000. - №10. - С. 45-50.
8. Nagornev V.A. Atherogenesis as reflection of development of an immune inflammation in vascular wall / V.A. Nagornev, O.A.Yakovleva, S.N.Maltseva // Vestnik RAMN (Rus.). - 2000. - № 10. - P. 45-50.
9. Пигаревский П.В. Морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и параортальных лимфатических узлах при атерогенезе у человека / П.В. Пигаревский // Цитокины и воспаление. - 2002. - №4. С.21-26.
10. Pigarevsky P.V. The morfometric research of cells of immune regulatory and effector links of immunity in aorta and para-aortic lymph nodes at human atherogenesis / P.V. Pigarevsky // Cytokines and inflammation. - 2002. - №. 4. P. 21-26.
11. Солпов А. В. Механизмы лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии: Автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Солпов - М., 2005. - 22 с.
12. Solpov A.V. Mechanisms of lymphocyte - platelet adhesions: annotation of scientific work / A.V. Solpov - M., 2005. - 22 p.
13. Талаева Т.В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов. / Т.В. Талаева // Украинский ревматологический журнал. №3-4 (5-6) - 2001. - С.45-52
14. Talayeva T.V. Mechanisms of interaction of blood cells and a vascular wall in implementation of inflammatory and immune responses / T.V. Talayeva // Ukrainian rheumatologic magazine. - 2001. №. 3-4 (5-6). - P. 45-52.
15. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response / A.C. Van der Wal [et al.] // Lab. Invest. - 1989. -Vol. 61, № 2. - P.166-170.
16. Etiopathogenesis of acute myocardial infarction: role of early leukocytosis / R. Zanini [et al.] // Cardiology. - 1998. Vol. 43.- № 9. - P. 925-931.
17. Expression of activation antigens on lymphocyte surface and circulating platelet-leukocyte aggregates in ischemic heart disease / A. Czyz [et al.] // Cardiology. - 2005.- № 3. P.189 - 200.
18. Lefer A.M. Selectins: vital vasculotropic vectors involved in vascular remodeling. Lefer A.M. // Circulation, - 1997. -96 (10). - P.3258 - 3260.
19. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // Circulation. - 2002. - Vol. 105.- P.1135-1143.
20. Nuclear factor-B and arterial response to injury. / B. Cerceka [et al.]. Atherosclerosis. - 1997. № 131 (1). - P. 59-66
21. Opposing effects of c-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood / T. Khreiss [et al.] // Circulation. - 2004. - Vol. 110.- P. 2713-2720.
22. Platelet aggregators in acute coronary syndromes: use of new aggregometer with la-ser light scattering to assess platelet aggregability / K. Eto [et al.] // Car-diovasc. Res. - 1998. Vol. 40. - P. 223-229.
23. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease / F. Crea [et al.] // Am. J. Cardiol. - 1997. - Vol. 80, № 5. P. 10-16.
24. Stoneman V.E. Role of apoptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications/ V.E.Stoneman, M.R.Bennett // Clinical Science. - 2004. - Vol. 107. - P. 343-354.