

АНТИГЕНЫ И ИХ РОЛЬ В ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ У ЧЕЛОВЕКА

ПИГАРЕВСКИЙ П. В.

Отдел Общей и частной морфологии,

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург

Пигаревский П. В. Антигены и их роль в иммуновоспалительных реакциях при атерогенезе у человека // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 210–217. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В статье приводятся факты, подтверждающие и развивающие основные положения иммуновоспалительной концепции патогенеза атеросклероза. В качестве ведущего этиопатогенетического звена заболевания рассматривается взаимодействие модифицированных липопротеинов низкой плотности с сосудистой стенкой. С позиций развития иммунного воспаления в стенке артерий при атерогенезе исследуются антигены, играющие ключевую патогенетическую роль в становлении и развитии атеросклеротических поражений. В организме человека выявлены новые типы атерогенных модификаций липопротеинов низкой плотности и изучено их распределение в атеросклеротических поражениях артерий. Показано, что наиболее выраженные иммуновоспалительные изменения стенок артерий наблюдаются при одновременном обнаружении в них модифицированных липопротеинов низкой плотности, облигатных паразитов *Chlamydia pneumoniae* и белков теплового шока HSP 60/65, что связано с общностью клеточного ответа на рассматриваемые антигены. Патологический процесс в таких случаях носит острый, прогрессирующий характер.

Ключевые слова: атерогенез, иммунное воспаление, сосудистая стенка.

Pigarevsky P. V. Antigens and their role in the immunoinflammatory reactions by atherogenesis of human // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10 № 4. P. 210–217. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

In the article are given the facts, which confirm and which develop the main position of the immunoinflammatory concept of atherosclerosis pathogenesis. As leading etiopathogenesis link of disease is examined interaction of the modified low density lipoproteins with the vessel wall. The antigens, which play key pathogenetic role in formation and development of atherosclerotic damage, are investigated from the positions of the development of immune inflammation in the arteries wall by atherogenesis. In the human organism the new types of the atherogenic modifications of the low density lipoproteins are revealed and their distribution in the atherosclerotic damage of arteries is studied. It is shown that the most expressed immunoinflammatory changes of arteries walls are observed during the simultaneous detection in them the modified low density lipoproteins, obligatory parasites *Chlamydia pneumoniae* and heart shock proteins HSP 60/65, which is connected with the generality of cellular answer to the antigens in question. Pathologic process in such cases carries the acute, progressive character.

Key word: atherogenesis, immune inflammatory, vessel wall.

Для корреспонденции: Пигаревский Петр Валерьевич, тел. раб. 234-15-74; E-mail: pigarevsky@mail.ru

В настоящее время из многочисленных теорий патогенеза атеросклероза наибольшее признание получила иммуновоспалительная теория [3, 20]. Если рассматривать болезнь как результат взаимодействия патогенного фактора с организмом человека, то атеросклероз следует оценивать как результат взаимодействия модифицированных апо В-содержащих липопротеинов с клетками внутренних органов и тканей и, прежде всего, сосудистой стенки. Три клеточных компонента крови, моноциты, Т-лимфоциты и тромбоциты, вместе с тремя клеточными типами стенки артерий, эндотелиальными клетками, гладкомышечными (ГМК) и дендритными клетками, составляют цитологическую основу атерогенеза.

Результаты экспериментальных исследований, выполненных на трансгенных животных (мышьях линии C57BL/6J «нокаутированных» (knockout) по

апоЕ-/-, у которых развивается спонтанный атеросклероз) и направленных на изучение патогенеза атеросклероза, позволили рассматривать поражения артерий как проявление аутоиммунного процесса [14, 15, 19]. Двойной нокаут мышьях этой линии с выключением основных факторов, обеспечивающих развитие иммунного воспаления, не приводит к формированию атеросклеротических поражений артерий, несмотря на гиперхолестеринемию. Эти работы показали, что если исключить факторы ответственные за развитие иммунного воспаления в стенке артерий, то не происходит образование атеросклеротических поражений артерий, а уже сформированные подвергаются регрессии.

Изучение иммунореактивности при любой болезни может быть успешным только в том случае, если удастся выделить ведущее патогенетическое

звено заболевания. Применительно к атеросклерозу такая возможность появилась при выяснении роли плазменных липопротеинов, являющихся основными носителями холестерина в организме, а также клеток крови и сосудистой стенки. Говоря о модифицированных липопротеинах низкой плотности (мЛПНП) как об одном из ведущих этиологических факторов атерогенеза, А. Н. Климов и В. А. Нагорнев [2] подчеркивают, что вопрос о том, «быть или не быть атеросклерозу», решается, прежде всего, взаимодействием мЛПНП с артериальной стенкой. Этиологические факторы, способствующие образованию мЛПНП, с одной стороны, или повышению проницаемости стенки – с другой, рассматриваются как вторичные.

В последние годы описано большое число антигенов, с которыми связывается развитие иммуновоспалительных реакций при атеросклерозе. Они включают измененные липопротеины, «эндотелиальные поверхностные антигены», облигатные паразиты, шапероны (HSPs), окисленные липиды, кардиолипин, структурные антигены сосудистой стенки, молочные белки и ряд других антигенов. Основные кандидаты в антигены как экзогенной, так и аутоантигенной природы могут быть объединены в три группы: модифицированные ЛПНП, включая окисленные формы; антигены вирусной и бактериальной природы; собственные филогенетически-защитные белки, включая стрессорные и HSP60/65.

В настоящее время, когда мы говорим об индукции и прогрессии атеросклероза, наибольшее значение придается окисленным или перекисно-модифицированным ЛПНП. Начальная стадия окисления ЛПНП связана с образованием так называемых минимально модифицированных ЛПНП (ммЛПНП). Уже в процессе прохождения частиц липопротеинов через эндотелий они подвергаются минимальной модификации. Модификация происходит путем генерации биоактивных продуктов липидной перекисидации, которая может протекать без изменения клеточных рецепторов, определяющих частицы ЛПНП. В интима нативные или неизмененные ЛПНП практически отсутствуют.

Минимально модифицированные ЛПНП отличаются как от нативных ЛПНП, циркулирующих в крови, так и от мЛПНП, образующихся в стенке артерий. Они связываются рецепторами макрофагов, что, однако, не приводит к трансформации последних в пенные клетки. В то же время, в отличие от нативных ЛПНП, ммЛПНП стимулируют эндотелиальные и гладкомышечные клетки к синтезу и секреции моноцитарного хемоадгезивного белка-1 (MCP-1) [29], который является одним из основных хемоаттрактантов, вызывающим адгезию и миграцию в интиму моноцитов [39]. Таким образом, ммЛПНП способны

оказывать влияние на активацию эндотелиоцитов, индуцируя последними развитие иммунного ответа и связывание моноцитов [28].

Сейчас является доказанным, что перекисная модификация (окисление) ЛПНП в интима артерий происходит при участии всех клеток сосудистой стенки, их межклеточных реакций и образуемых при этом свободных радикалов, супероксидов, гидропероксидов, пероксинитритов и гидроперекисей (O_2 , OH, HO_2 , H_2O_2). Выделены два важных субкласса мЛПНП антигенов: специфический малондиальдегид (MDA)-модифицированный пептид в апо В-100 (основной белок ЛПНП) и окисленный фосфолипид, входящий в состав ЛПНП и образующий фосфорилхолин (РС), присутствующий как изолированный липид, или ковалентно связанный с апо В-100-пептидом. Кроме этого, происходит разрушение апо В-100 на многочисленные пептидные фрагменты (эпитопы). В настоящее время идентифицировано около 300 эпитопов апо В-100, более 100 из которых обладают аутоантигенными свойствами [26].

Несмотря на большое и уже доказанное значение перекисной модификации, нельзя исключить появление в организме человека других типов атерогенных модификаций ЛПНП. Следует подчеркнуть, что в литературе практически отсутствуют данные по иммуногистохимическому обнаружению различных эпитопов модифицированных липопротеинов в стенке кровеносных сосудов человека. Большая часть исследований в этой области была сделана на экспериментальных моделях (кролики Ватанабе, апоЕ- и аполипопротеин В-рецептор-дефицитные мыши) и касалась распределения эпитопов только окисленных ЛПНП в аорте [30]. Исследований на человеческом материале значительно меньше (что можно объяснить экспериментальными трудностями), и имеющиеся работы скорее констатируют факт наличия эпитопов модифицированных ЛПНП определенного типа, нежели дают представление о характере распределения этих ЛПНП в артериях на разных стадиях атерогенеза [21, 22]. Поэтому в НИИЭМ РАМН (Санкт-Петербург) было проведено исследование по выявлению новых типов модификаций ЛПНП и по изучению характера их распределения в стенке атеросклеротически поврежденной аорты человека [7].

В результате в плазме крови человека были обнаружены специфические аутоантитела к ацетилированным, малеилированным липопротеинам, а также к липопротеинам, модифицированным малоновым диальдегидом (МДА). Иммунизация кроликов аутологичными, модифицированными соответствующим образом липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), приводила к продукции антител, направленных к МДА-модифицированным, ацетилированным и

малеилированным ЛПНП. В атеросклеротических поражениях аорты человека иммуногистохимически удалось выявить эпитопы, распознаваемые антителами к ацетилованному, малеилированному и МДА-модифицированному ЛПНП. В целом, модифицированные белки обнаруживались на всех стадиях атерогенеза, начиная с самых ранних (липидные пятна), и характер их отложений был разнообразным. Были выявлены как внутриклеточные, так и диффузные внеклеточные отложения в покрышке, верхних и глубоких слоях поражений. Наиболее характерный тип отложений для всех модифицированных белков – внеклеточные накопления в покрышке липидных пятен и бляшек, особенно в переходной «плечевой» зоне. Отложения модифицированных белков в интима были сходны по своему характеру с распределением апопротеин В-содержащих липопротеинов, а также липидов, выявляемых окраской Oil Red. В тех зонах, где обнаруживались модифицированные белки, а также апопротеин В-содержащие липопротеины, часто одновременно выявлялись очаги отложения IgG. В непораженных участках интимы аорты модифицированные белки не обнаруживались. Тот факт, что эпитопы модифицированных белков были обнаружены только в атеросклеротически пораженных участках аорты может говорить о вероятном участии белков, несущих подобные эпитопы, в развитии атеросклеротических поражений.

Солокализация иммуноглобулинов с отложениями модифицированных белков и апо В-липопротеинов в совокупности с фактом обнаружения специфических аутоантител к мЛПНП в экстрактах аорты, может косвенно свидетельствовать о присутствии в сосудистой стенке иммунных комплексов, содержащих изучаемые мЛПНП.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что выявленные модификации ЛПНП, по-видимому, формируются в артериальной стенке, где накапливающиеся ЛПНП могут сохраняться длительное время.

В настоящее время известно, что иммунные комплексы играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза, при этом доказано, что наиболее атерогенными свойствами обладают аутоиммунные комплексы мЛПНП-антитело [1]. Клинические исследования позволяют постоянно обнаруживать аутоантитела против мЛПНП у пациентов с ИБС [17, 27]. Важно, что присутствие антител строго коррелирует с прогрессией и регрессией атеросклероза, а также со степенью липидной перекисидации [33]. Инкубация перикардиальных макрофагов, взятых от лиц, умерших от различных клинических проявлений атеросклероза, с аутологичными иммунными комплексами ЛП-АТ (50 мкг холестерина/мл) уже через 24 ч приводила к трансформации макрофагов в пенные

клетки. При этом в пенных клетках наблюдали накопление большого числа крупных липидных вакуолей, нередко заполнявших всю цитоплазму клеток, образование крупных фаголизосом, кристаллов холестерина и остаточных телец, что сопровождалось разрушением пенных клеток с выходом эстерифицированного холестерина, кристаллов моногидрата холестерина и гидролитических энзимов в экстрацеллюлярное пространство.

Уже на ранних стадиях атерогенеза мЛПНП выявляются в больших количествах в интима артерий. Они активируют экспрессию комплекса лейкоцитарных адгезивных молекул, что является стимулом для миграции в места отложения мЛПНП моноцитов и лимфоцитов [24]. Показано, что в атеросклеротических бляшках присутствует большое число CD4⁺T-клеток и макрофагов, экспрессирующих HLA-антигены, что послужило основанием для утверждения о важной роли иммунного воспаления в атерогенезе [20, 36]. Более того, получены факты, которые позволяют считать, что T-клетки могут выступать инициаторами иммунного воспаления при атерогенезе в ответ на мЛПНП, а их медиаторы – как растворимые, так и контактзависимые – играть решающую роль в формировании атеросклеротических поражений артерий [3].

Нами выдвинута гипотеза о том, что в атеросклеротических бляшках CD4⁺T-клетки могут инициировать аутоиммунный ответ к мЛПНП с последующей активацией В-звена иммунитета [6]. При этом допускается возможность T-клеточного обнаружения антигена в бляшках с доставкой информации В-клеткам регионарных лимфатических узлов. Предположение о том, что активация интимальных T-клеток может происходить в регионарных лимфатических узлах, высказано также G.Wick et al. [37].

При изучении иммунологических аспектов атеросклероза у человека анализ иммуновоспалительных реакций в сосудах невозможен без иммуноморфологического и морфометрического исследования периферических лимфоидных органов. В частности, без анализа иммунокомпетентных органов нельзя понять, где происходит активация CD4⁺T-клеток и формирование клона эффекторных иммуноглобулинсинтезирующих В-лимфоцитов, которые обнаруживаются в зоне атеросклеротических поражений. Нельзя понять также, в какой степени периферические органы иммунной системы вовлечены в этот процесс, т. е. является ли аутоиммунный ответ на мЛПНП местной реакцией сосудистой стенки и регионарных к ней лимфатических узлов или он носит генерализованный характер.

Серия исследований, в которых осуществлялось изучение иммунорегуляторного и эффекторного звена иммунитета в динамике атеросклероза у чело-

века, впервые была проведена в НИИЭМ РАМН [5, 6, 8, 10]. В результате иммуноморфометрического исследования с использованием моноклональных антител к различным субпопуляциям Т- и В-лимфоцитов удалось показать, что уже на ранних стадиях атерогенеза происходят выраженные перестройки в иммунорегуляторном звене парааортальных лимфатических узлов. В Т-зоне этих узлов в 3 раза, по сравнению с нормой, увеличивается содержание CD4⁺Т-лимфоцитов и активированных HLA-DR⁺ мононуклеарных клеток при параллельном возрастании рециркуляционной и миграционной активности

лимфоидных клеток. Численность CD8⁺Т-лимфоцитов остается неизменной (табл. 1–3). Указанные изменения сопровождаются увеличением содержания IgG-синтезирующих В-лимфоцитов, количество которых возрастает в 4 раза, по сравнению с нормой, в структурных компонентах В-зоны парааортальных лимфатических узлов – в тяжах мозгового слоя и в поверхностной части коры [10]. Одновременно в интиме аорты, в зоне атеросклеротических поражений, контролируемых рассмотренными выше лимфатическими узлами, в 3,5 раза возрастает численность CD4⁺Т-клеток, а также В-лимфоцитов, активно про-

Таблица 1

Количественное содержание субпопуляций Т- и В-клеток в аорте и периферических лимфоидных органах в норме

Клеточн. типы	Возрастные группы	Неизмененный сосуд		Парааортальные лимфоузлы		Селезенка	
		Интима	Адвент	Т-зона	В-зона	Т-зона	В-зона
CD4 ⁺	31–60	2,4±0,6	2,6±0,4	33±4	6±1	31±6	1,5±0,5
	61–75	1,9±0,7	2,4±0,7	25±5	4,5±2,5	24±3	3±2
CD8 ⁺	31–60	2,2±0,1	1,8±0,6	19±2	3,5±1	12±2	3±1
	61–75	1,6±0,5	1,2±0,4	18±3	2±0,5	9,5±1	2,3±0,5
HLA-DR ⁺	31–60	0	0	2,3±0,5	0	1,1±0,1	0
	61–75	0	0	1,3±0,6	0	0,3±0,2	0
IgG ⁺ -В-клетки	31–60	0,6±0,3	1,5±0,5	1,8±0,4	8±1	0,1	13±4
	61–75	0,8±0,4	0,8±0,2	0,2±0,1	3,5±1,2	0,1	10±3

Таблица 2

Количественное содержание субпопуляций Т- и В-клеток в аорте и периферических лимфоидных органах на начальной стадии атеросклероза

Клеточн. типы	Возрастные группы	Липидное пятно		Парааортальные лимфоузлы		Селезенка	
		Интима	Адвент	Т-зона	В-зона	Т-зона	В-зона
CD4 ⁺	31–60	8,5±1,5	5,3±1,1	68±8	3±2	33±6	4±2
	61–75	6,3±1,2	4,2±0,8	43±3	4±3	26±5	5±2
CD8 ⁺	31–60	3,6±0,9	2,6±0,6	17±3	6±2	15±4	3±1
	61–75	0,9±0,5	1,5±0,6	22±4	3±1	12±3	3±1
HLA-DR ⁺	31–60	2,8±0,5	0	6,9±1,8	0	1,5±0,4	0
	61–75	0,3±0,2	0	1,3±0,4	0	0,5±0,3	0
IgG ⁺ -В-клетки	31–60	3,5±0,4	3,8±0,6	1,0±0,3	34±5	0,3±0,2	11±4
	61–75	1,9±0,3	2,8±0,3	0,3±0,1	9±2	0,5±0,3	8±3

Таблица 3

Количественное содержание субпопуляций Т- и В-клеток в аорте и периферических лимфоидных органах на выраженной стадии атеросклероза

Клеточн. типы	Возрастные группы	Фиброзная бляшка		Парааортальные лимфоузлы		Селезенка	
		Интима	Адвент	Т-зона	В-зона	Т-зона	В-зона
CD4 ⁺	31–60	14,6±3	6,8±2	93±9	7,5±2	35±7	2,5±1
	61–75	8,4±2,5	5,4±1,5	64±5	4,5±1	32±9	3,2±1,5
CD8 ⁺	31–60	3,4±0,9	2,1±0,5	8±0,5	2±0,3	14±3	1,5±0,6
	61–75	2,2±0,6	1,4±0,4	17±2,5	2,5±0,6	10±3,5	2,4±0,4
HLA-DR ⁺	31–60	3,2±0,4	0,2	9,1±2	0	2,3±0,5	0
	61–75	0,4±0,1	0,2	2,5±0,5	0	0,8±0,2	0
IgG ⁺ -В-клетки	31–60	4,1±0,5	6,3±0,5	1,2±0,3	41±4	0	14±3,5
	61–75	2,2±0,2	5,7±0,4	0,8±0,3	15±2	0	7,5±2

дуцирующих IgG (табл. 1–3). Важно отметить, что среди CD4⁺T-клеток преобладают лимфоциты Th1 типа, т. е. клетки, которые принимают основное участие в формировании иммуновоспалительных и аутоиммунных реакций, являясь их катализаторами [37]. На выраженных стадиях атерогенеза указанные клеточные перестройки усиливаются и коррелируют с тяжестью атеросклеротических поражений интимы сосудов (табл. 1–3). В отличие от парааортальных лимфатических узлов, в селезенке отмеченные выше изменения клеточного состава в Т- и В-зонах белой пульпы выявлены не были [6].

Представленные данные свидетельствуют в пользу гипотезы, что при атеросклерозе у человека активация CD4⁺T-клеток с последующим образованием клона иммуноглобулинсинтезирующих В-лимфоцитов происходит в регионарных к магистральным сосудам лимфатических узлах, в которые по ходу оттока лимфы попадают антигенные субстанции из атеросклеротических поражений. Учитывая высокую рециркуляционную активность этих узлов на начальной и выраженной стадиях атерогенеза, указанные клеточные формы, а именно: сенсibilизированные лимфоциты и активированные макрофаги, вероятно, мигрируют в сосудистую стенку в зону атеросклеротических поражений. Мы полагаем, что на начальной стадии заболевания присутствующие в атеросклеротических очагах CD4⁺T-лимфоциты могут инициировать иммунный ответ как на проникающие из крови, так и образующиеся *in situ* аутоантигенные формы мЛПНП. В дальнейшем, по мере формирования атеросклеротических поражений артерий, к этому процессу, по-видимому, присоединяется развитие сенсibilизации к антигенам сосудистой стенки. Чтобы окончательно установить специфичность иммунных реакций в динамике атеросклероза, необходимо разработать технологию иммуноморфологического определения направленности антител, вырабатываемых плазматическими клетками, которые обнаруживаются в парааортальных лимфатических узлах и в сосудистой стенке. Пока же нет сомнения в том, что сочетанные клеточные реакции в лимфатических узлах и сосудистой стенке тесно связаны с особенностями развития иммунного воспаления при атерогенезе у человека.

Аутоантигенные свойства мЛПНП являются не только основной причиной развития иммунного воспаления в стенке артерий, но и могут приводить к формированию атеропротективного иммунного ответа, т. е. оказывать двойной эффект на атерогенез. Отмечено, что в начальных стадиях атеросклероза развитие иммунного воспаления тесно связано с формированием Th-1 иммунного ответа, сопровождающегося экспрессией клетками воспаления провоспалительных цитокинов [8]. По мере прогрессирования

заболевания наблюдается развитие Th-2 ответа с экспрессией противовоспалительных цитокинов [31]. Избыточное поступление в интиму артерий ЛПНП и их модификация не позволяют развиваться Th-2 ответу, блокируя экспрессию противовоспалительных цитокинов. Эти данные показывают, что иммунная система способна к развитию менее провоспалительного и менее проатерогенного ответа, нужно только ее «подтолкнуть» в заданном направлении. M. Palinski et al. [27] первыми показали, что иммунизация мЛПНП вызывает регрессию экспериментального атеросклероза у кроликов и трансгенных мышей.

Следует подчеркнуть, что признание мЛПНП в качестве ведущего этиопатогенетического фактора в развитии атеросклероза не исключает роли других факторов риска в образовании атеросклеротических поражений артерий. В настоящее время самые перспективные исследования в этом направлении связаны с изучением инфекционных агентов вирусной или бактериальной природы (таких, например, как хламидии, CMV, Herpesvirus). Причем приоритет принадлежит исследованию *Chlamydia pneumoniae* (ХЛ-П), как наиболее активному в антигенном отношении фактору, обеспечивающему развитие иммунного воспаления в сосудистой стенке при атерогенезе [4].

Суммируя данные сероэпидемиологических исследований, выполненных в разных странах за последние годы, можно обнаружить позитивную связь между титром анти-ХЛ-П антител (IgG) и ангиографически диагностируемым атеросклерозом коронарных артерий [13, 37]. Установлено, что при титре в крови антител к ХЛ-П 1:256 – 1:512 риск обострения ИБС и развития острого инфаркта миокарда весьма высок. В нашем исследовании, как и в большинстве других работ, в 50–70% случаев показано наличие ХЛ-П в атеросклеротических поражениях артерий различной степени выраженности [9]. При отсутствии атеросклеротических изменений ХЛ-П-антиген в стенке артерий обнаруживается крайне редко [35]. J. Mahony и В.К. Coombes [25] высказали гипотезу, что ХЛ-П включаются в атерогенез на различных стадиях формирования атеросклеротических поражений, начиная от липидных пятен и кончая повреждением эндотелия и образованием тромба. При исследовании сегментов сонных артерий и стенки аорты с различными атеросклеротическими поражениями нам удалось выявить инфицированные клетки с колониями хламидий как в поверхностных, так и глубоких слоях интимы, а также в адвентиции в районе *vasa vasorum*.

Важно, что развитие иммунного воспаления при атерогенезе и формирование воспалительной реакции в ответ на присутствие в клетках интимы облигатных паразитов во многом сходно. В частности, как

мЛПНП, откладывающиеся в стенке артерий, так и ХЛ-П вызывают экспрессию эндотелием одних и тех же молекул межклеточной адгезии, способствуя миграции клеток воспаления в интиму артерий. Кроме этого, и те и другие вызывают экспрессию провоспалительных цитокинов в зоне формирования бляшек, в первую очередь интерлейкинов – 1 β , -6, -8 (IL-1 β , IL-6, IL-8), TNF- α , INF- γ [3, 12, 34]. В обоих случаях как при образовании в интима артерий мЛПНП, так и в присутствии ХЛ-П наблюдается активация клеток воспаления, мигрирующих в стенку артерий. Каскад клеточных реакций с экспрессией медиаторов воспаления, свободных радикалов, металлопротеиназы и других факторов оказывает цитотоксический эффект на клетки интимы, а также вызывает лизис волокнистых структур в результате чего, происходит разрушение покрышки бляшки с образованием в этой зоне «головки» тромба [25].

Таким образом, собственные наблюдения и данные литературы свидетельствуют об общности клеточного ответа в стенке артерий как на мЛПНП, так и на ХЛ-П. В пользу такой точки зрения говорят и результаты обширного популяционного исследования по оценке влияния инфицирующих патогенов на риск развития атеросклероза и риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений [16]. В работе показана четкая связь между наличием ХЛ-П, а также риском и тяжестью развития атеросклероза и его осложнений. Такую же закономерность выявляет анализ секционного материала: когда хламидиальная инфекция находится в стадии обострения, течение ИБС особенно неблагоприятное.

Третьим по значимости антигеном в развитии атеросклероза являются шапероны (белки теплового шока) из семейства HSP60/65. Многие воспалительные и аутоиммунные заболевания, включая атеросклероз, связаны с продукцией антител против белков теплового шока. На этот счет G. Wick et al. [36] даже высказывают точку зрения, что при атерогенезе HSPs могут играть первичную роль в развитии иммунного воспаления и реактивно-адаптивных изменений, возникающих при активации иммунной системы.

Существует точка зрения, что мЛПНП могут рассматриваться только как первая фаза воспалительного процесса, приводящая к выраженной экспрессии адгезивных молекул и HSP на эндотелиальных клетках, далее же в процесс включаются аутоиммунные реакции с образованием анти-HSP60 антител путем антигенной мимикрии. Эти аутоиммунные реакции на фоне других факторов риска, особенно при высоком уровне холестерина в крови, вызывают развитие атеросклеротических поражений артерий [38].

R. Kleindienst et al. [23] показали, что HSP60 при атерогенезе обнаруживается в эндотелии, ГМК и мононуклеарных клетках, причем во всех взятых для

исследования сегментах аорты и сонных артерий. В то время как в сосудах небольшого диаметра или в сегментах нормальных артерий без атеросклеротических поражений не была определена продукция HSP60. В наших исследованиях уже в начальных стадиях атерогенеза показана продукция HSP60 как в эндотелиоцитах, так и в мононуклеарных клетках, фиксированных на эндотелии, а также в ГМК. Причем удалось показать, что HSP60 не только присутствует в клетках интимы, но и накапливается субэндотелиально (растворимая форма HSP) в зоне атеросклеротических поражений артерий.

Изменения, вызванные шаперонами, могут способствовать трансформации начальных стадий атерогенеза в прогрессирующие, когда наблюдается высокая концентрация ЛПНП в крови, усиленное образование в стенке артерий мЛПНП, пенных клеток и экстрацеллюлярных липидных отложений. Комбинация HSP60-специфических гуморальных и клеточных реакций рассматривается как новый диагностический признак, отражающий риск развития атеросклероза, независимый от других классических риск-факторов.

Особую роль HSP60 играют в случаях присутствия в стенке артерий облигатных паразитов. Как отмечалось выше, при атерогенезе в стенке артерий в 70% случаев обнаруживаются ХЛ-П. Их выход из разрушающихся клеток (преимущественно макрофагов) сопровождается значительным увеличением в крови анти-HSP-антител, которые могут осуществлять перекрестную реакцию с HSPs, локализованными на поверхности эндотелиальных клеток, и, таким образом, оказывать цитотоксический эффект на эндотелий, вызывая нарушение проницаемости сосудистой стенки, и инициировать или поддерживать атеросклеротическое повреждение, а также, вероятно, способствовать отложению тромботических масс (образованию «головки» тромба) в зоне разрушенного эндотелия. Кроме того, эти антитела могут проникать в интиму артерий через поврежденный эндотелий, оказывая цитотоксический эффект на клетки интимы, продуцирующие HSP.

По мере прогрессирования атеросклеротических поражений артерий образуются и другие антигены, представляющие собой продукты распада стенки артерий, но иммунный ответ на них скорее является свидетелем процесса распада тканей, чем имеет патогенетическое значение.

Обсуждая роль ключевых антигенов в патогенезе атеросклероза необходимо подчеркнуть, что в корне будет неправильным рассматривать облигатных паразитов или белки теплового шока в качестве ведущей причины развития заболевания. Потому что при отсутствии проникновения мЛПНП в стенку артерий или образования их *in situ* любой другой антигенный

материал, какой бы силой он ни обладал, способен, в лучшем случае, вызвать в сосудистой стенке развитие артерио-, но не атеросклеротических изменений.

В настоящее время остро стоит вопрос о причинах и механизмах развития нестабильных или прогрессирующих атеросклеротических поражений в артериях человека. Удалось установить, что абсолютное большинство острых и тяжелых клинических осложнений атеросклероза являются результатом прогрессирующего сужения просвета артерий быстро растущей атеросклеротической бляшкой, в поверхностных отделах которой часто наблюдается образование разрывов и тромбов [11, 32]. Проведенный нами анализ антигенов, играющих патогенетическую роль в становлении и развитии атеросклеротических поражений, показал, что наиболее выраженные иммуновоспалительные изменения стенок артерий наблюдаются при одновременном обнаружении в них мЛПНП, ХЛ-П и HSP60. Скорее всего, это объясняется общностью клеточного ответа на рассматриваемые антигены, возможно, синергизм их действия придает процессу злокачественное течение и может лежать в основе образования в сосудах прогрессирующих, нестабильных атеросклеротических бляшек. Однако подтверждение или опровержение этой гипотезы требует дальнейших исследований.

Литература

1. Денисенко А.Д. Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело и их роль в атерогенезе // Мед. академ. журн. 2007. Т. 7. № 1. С. 38–44.
2. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза // Кардиология. 1993. № 3. С. 5–10.
3. Нагорнев В., Анестиади В., Зота Е. Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты). Санкт-Петербург – Кишинев, 2008.
4. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Пигаревский П.В. и др. Роль *Chlamydia pneumoniae* в патогенезе атеросклероза // Мед. академ. журн. 2002. Т. 2. № 3. С. 18–28.
5. Пигаревский П.В. Морфологическая характеристика иммунокомпетентной системы человека при атеросклерозе // Иммунореактивность и атеросклероз / Под ред. А.Н. Климова. Л.: Медицина, 1986. С. 152–174.
6. Пигаревский П.В. Морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и парааортальных лимфатических узлах при атерогенезе у человека // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 4. С. 21–26.
7. Пигаревский П.В., Архипова О.Ю., Денисенко А.Д. Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека // Мед. иммунол. 2006. Т. 8. № 5–6. С. 637–644.
8. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Восканьянц А.Н. и др. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. № 1. С. 13–16.
9. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г. Иммунокомпетентная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // Вестн. РАМН. 2005. № 2. С. 17–22.
10. Пигаревский П.В., Нагорнев В.А. Функциональная морфология лимфатических узлов и селезенки при атерогенезе // Арх. пат. 1995. № 3. С. 44–49.
11. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М., Воевода М.И. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. Новосибирск: Наука, 2008.
12. Coombes B., Mahony J. cDNA array analysis of altered gene expression in human endothelial cells in response to *Chlamydia pneumoniae* infection // Infect. Immunol. 2001. Vol. 69. P. 1420–1427.
13. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 430–436.
14. Dawson T.C., Kuziel W.A., Osahara T.A. and Maeda N.H. Absent of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Atherosclerosis. 1999. Vol. 143. P. 205–211.
15. Emeson E.E., Shen M.L., Bell C.G. et al. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice // Am. J. Pathol. 1996. Vol. 149. P. 675–685.
16. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 15–21.
17. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease // Autoimmunol. Rev. 2002. Vol. 1. P. 233–237.
18. Gu L., Okada Y., Clinton S. K. et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice // Mol. Cell. 1998. Vol. 2. P. 275–281.
19. Gupta S., Pablo A.M., Jiang X.-C. et al. IFN- γ potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99. P. 2752–2761.
20. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
21. Kawai Y., Kato Y., Fujii H., Makino Y., Mori Y., Naito M., Osawa T. Immunochemical detection of a novel lysine adduct using an antibody to linoleic acid hydroperoxide-modified protein // J. Lipid Res. 2003. Vol. 44. P. 1124–1131.
22. Kim J.G., Taylor W.R., Parthasarathy S. Demonstration of the presence of lipid peroxide-modified proteins in human atherosclerotic lesions using a novel lipid per-

- oxide-modified anti-peptide antibody // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 143. P. 335–340.
23. Kleindienst R., Xu Q., Willeit J. Immunology of atherosclerosis. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions // *Am. J. Pathol.* 1993. Vol. 142. P. 1927–1937.
 24. Laman J.D., Claasen E., Noelle R.J. Functions of CD40 and its ligand, gp 39 // *Crit. Rev. Immunol.* 1996. Vol. 16. P. 59–108.
 25. Mahony J.B., Coombes B.K. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: does the evidence support a causal or contributory role? // *FEMS Microbiol. Let.* 2001. Vol. 197. P. 1–9.
 26. Nilsson J., Hansson J.K., Shah P.K. Immunomodulation of atherosclerosis. Implications for vaccine development // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 18–28.
 27. Palinski W., Witztum J.L. Immune responses to oxidative neoepitopes on LDL and phospholipids modulate the development of atherosclerosis // *J. Intern. Med.* 2000. Vol. 247. P. 371–380.
 28. Parhami F., Fang Z.T., Fogelman A.M. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92. P. 471–478.
 29. Rajavashisth T.B., Andalibi A., Territo M.C. et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins // *Nature*. 1990. Vol. 344. P. 254–257.
 30. Rosenfeld M.E., Palinski W., Yla-Herttuala S., Butler S., Witztum J.L. Distribution of oxidation specific lipid-protein adducts and apolipoprotein B in atherosclerotic lesions of varying severity from WHHL rabbits // *Arteriosclerosis*. 1990. Vol. 10. P. 336–349.
 31. Shah P.K., Chyu K.-Y., Fredrikson G.U. and Nilsson J. Immunomodulation of atherosclerosis with a vaccine // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005. Vol. 2. P. 639–646.
 32. Shah P.K., Wang L., Sharifi B. New insights into molecular mechanisms of plaque instability // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 7. № 3. P. 156–157.
 33. Shaw P.X., Horkko S., Chang M.K. et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 1731–1740.
 34. Summersgill J.T., Molestina R.E., Miller R.D. and Ramirez J.A. Infection of Chlamydia pneumoniae with human endothelial cells // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181 (Suppl. 3). P. s479–s482.
 35. Taylor-Robinson D. Chlamydia pneumoniae in vascular tissue // *Atherosclerosis*. 1998. Vol. 140 (Suppl. 1). P. s21–s24.
 36. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *Ann. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 361–403.
 37. Wick G., Perschinka H., Millonig G. Atherosclerosis as an autoimmune disease: an update // *TRENDS Immunol.* 2001. Vol. 22. P. 665–668.
 38. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc.* 2002. Vol. 22. P. 1547–1559.
 39. Yla-Herttuala S., Palinski W., Butler S.W. et al. Rabbit and human atherosclerosis lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL // *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14. P. 32–40.