

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА (Научное наследие академика РАМН В. А. Нагорнева)

Академик РАМН **НАГОРНЕВ В. А.**, **ПИГАРЕВСКИЙ П. В.**

Учреждение Российской Академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН»,
Санкт-Петербург

Нагорнев В. А., Пигаревский П. В. Клеточно-молекулярные механизмы развития атеросклероза (Научное наследие академика РАМН В. А. Нагорнева) // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 9–14. УРАМН «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В настоящей статье представлены главные этапы научного поиска выдающегося деятеля российской медицины академика РАМН В. А. Нагорнева. Творческая, трудовая и организационная деятельность ученого позволила коллективу под его руководством выполнить комплекс исследований, направленных на раскрытие клеточно-молекулярных механизмов развития атеросклероза, разработку и внедрение новых методов диагностики, борьбу с заболеванием, называемым сегодня «киллером человечества №1». Установлено, что патогенез атеросклероза в равной степени связан как с модифицированными липопротеинами низкой плотности, так и с реакциями, развивающимися в сосудистой стенке. В результате фундаментального изучения аспектов заболевания В. А. Нагорнев и соавторы сформулировали и доказали аутоиммунную теорию патогенеза атеросклероза. Анализ воспалительных реакций в сосудистой стенке показал, что элементы сосудистого иммунного ответа могут не только запускать атерогенез, но и модулировать и контролировать его. Последние творческие планы академика РАМН В. А. Нагорнева были проникнуты идеей создания атеропротективной вакцины. Проведенные эксперименты позволяют сегодня надеяться, что подавление проатерогенного или активация антиатерогенного иммунного ответа может обеспечить новые, патогенетически обоснованные подходы для профилактики и лечения этого тяжелого заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, модифицированные липопротеины низкой плотности, иммунный ответ, сосудистая стенка.

Nagornev V. A., Pigarevsky P. V. Cellular-molecular mechanisms of atherosclerosis development (Scientific legacy of academician RAMS V. A. Nagornev) // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 9–14. Scientific Research Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg.

The article presents the main stages of the scientific search of the prominent Russian medical academician RAMS V. A. Nagornev. Creative and organization activity of academician RAMS V. A. Nagornev allowed collective under his management to carry out investigation complex directed upon to discover cellular-molecular mechanisms for atherosclerosis development, to exploit and to inculcate of new diagnostic methods, to fight with disease, named today "Humanity Killer №1". It is established, that atherosclerosis pathogenesis connected both low density modify lipoproteins and reactions, which developed into vessel wall. As a result of fundamental studying of disease aspects V. A. Nagornev at colleagues have formulated and proved the autoimmune theory of atherosclerosis pathogenesis. Analysis of inflammation reactions into vessel wall showed, that elements of vessel immune answer may launch not only atherogenesis but modulate and check it. The last academician's RAMS V. A. Nagornev creative planes was penetrated idea to exploit atheroprotective vaccine. Conducted experiments allow to hope today, that a suppression of proatherogenic or activation of antiatherogenic immune response may provide new approaches of prevention and treatment this heavy disease.

Key words: atherosclerosis, low density modify lipoproteins, immune response, vessel wall.

Ведущее место в сосудистой патологии занимает атеросклероз. Данное заболевание рассматривают как основную причину развития ишемической болезни сердца, инсульта, поражений артерий нижних конечностей и различных органов. Высокий процент осложнений атеросклероза, нередко заканчивающихся летальным исходом, ставит эту проблему в число наиболее актуальных. Атеросклероз – тяжелая ноша или крест, который несет человечество в расплату за цивилизацию.

Клинические проявления атеросклероза во многом зависят от того, где в сосудистом дереве локализовано поражение. Анализ секционного материала

показывает, что иногда достаточно присутствия в коронарной артерии сердца одной атеросклеротической бляшки с определенной локализацией, чтобы вызвать обширный трансмуральный инфаркт. Сложность лечения атеросклероза во многом объясняется трудностью диагностики ранней стадии заболевания, когда эффективность проводимой терапии наиболее высока. При лечении запущенных форм атеросклероза, которые, как правило, диагностируются уже по осложнениям основного заболевания, получение благоприятного клинического эффекта маловероятно.

Вся научная и творческая жизнь академика РАМН В. А. Нагорнева была посвящена глубокому

и всестороннему изучению морфо- и патогенеза атеросклероза. Он считал, что все вопросы морфо- и патогенеза атеросклероза нельзя рассматривать в отрыве от биохимических, иммунологических и патофизиологических данных, оценивающих состояние организма в целом. Академик РАМН В. А. Нагорнев определял атеросклероз как результат взаимодействия модифицированных апоВ-содержащих липопротеинов низкой плотности (мЛПНП) с клетками внутренних органов и тканей, и прежде всего сосудистой стенки. Он всегда настаивал на положении, что без раскрытия внутренних условий, обеспечивающих гомеостаз липопротеинов низкой плотности, являющихся основными носителями холестерина, невозможно понять процессы, которые протекают при атеросклерозе на клеточном и молекулярном уровнях.

АУТОИММУННАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Уже в начале своего научного пути В. А. Нагорнев свернул с проторенной дороги традиционных исследований и осуществил комплексную работу по изучению роли иммунологических факторов в атерогенезе. При моделировании экспериментального атеросклероза у кроликов были детально изучены иммунологические факторы, связанные с развитием сенсibilизации к атерогенным апоВ-содержащим липопротеинам, включая анализ образования аутоантител и иммунных комплексов, содержащих ЛПНП в качестве антигена. Результаты этих экспериментальных исследований позволили рассматривать поражение артерий как проявление аутоиммунного процесса. Сформулированная в дальнейшем аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза (была зарегистрирована в качестве открытия в 1982 г.) предусматривает развитие в организме последовательной цепи событий: 1) модификация апопротеинВ-содержащих липопротеинов; 2) появление у модифицированных липопротеинов аутоантигенных свойств; 3) образование антител против указанных липопротеинов; 4) формирование циркулирующего в крови модифицированного аутоиммунного комплекса липопротеин-антитело; 5) фиксация комплекса на поверхности артериальной стенки и нарушение целостности эндотелиального покрова, способствующее проникновению как самого иммунного комплекса, так и свободных ЛПНП в интиму артерий; 6) неконтролируемый захват макрофагами артериальной стенки иммунного комплекса липопротеин-антитело, накопление в них холестерина и трансформация макрофагальных клеток в пенные клетки; 7) развитие очагового атеросклеротического повреждения артериальной стенки с разрушением клеток и волокон и удаление продуктов

распада по ходу оттока лимфы в регионарные к сосудам лимфатические узлы; 8) образование антител к сосудистым антигенам, их фиксация на измененных сосудистых структурах и дальнейшее усугубление атеросклеротического процесса.

Академик РАМН В. А. Нагорнев понимал, что как бы ни были убедительны данные, полученные на животных, необходимо провести изучение роли иммунных факторов при развитии атеросклероза у человека. В результате проведенной работы в крови у больных атеросклерозом были обнаружены антитела к модифицированным ЛПНП и аутоиммунные комплексы, включающие мЛПНП в качестве антигена. Важно, что концентрация аутоиммунного комплекса у больных ИБС была значительно выше, чем у здоровых лиц.

Следует отметить, что присутствие в крови у большинства больных ИБС указанных комплексов сопровождалось, наряду с развитием сенсibilизации лимфоцитов к аутологичным апоВ-содержащим липопротеинам, нарушениями в Т-клеточном звене иммунитета. Эти нарушения проявлялись, главным образом, в дисбалансе супрессорно-хелперной системы, а именно: количество Т-хелперов и их активность значительно увеличивались, активность Т-супрессоров, напротив, снижалась по сравнению со здоровыми людьми.

В дальнейших исследованиях, выполненных под руководством академиков РАМН В. А. Нагорнева, А. Н. Климова и профессора А. Д. Денисенко, было показано, что комплексы липопротеин-антитело обладают выраженной цитотоксичностью. Инкубация мышинных перитонеальных макрофагов с такими комплексами, выделенными из плазмы крови человека, приводила к гибели большей части клеток в течение первых 4 ч опыта. Продолжая исследования в этом направлении, В. А. Нагорнев убедительно доказал, что перекисно-модифицированные ЛПНП и иммунные комплексы, их включающие, вызывают как апоптоз, так и некроз клеток, в зависимости от степени модификации ЛПНП.

На основании проведенных исследований В. А. Нагорнев предложил оригинальную идею о влиянии иммунного комплекса липопротеин-антитело на проникновение меченных (йодированных) ЛПНП в сонную артерию кролика при ее перфузии *in situ*. Гипотеза нашла убедительное подтверждение в эксперименте. Было показано, что перфузия сонной артерии аутологичной кровью, содержащей иммунный комплекс, вызывает выраженные повреждения плазматических мембран эндотелиальных клеток и резкое увеличение поступления в интиму меченных ЛПНП. При перфузии сонной артерии аутологичной кровью, содержащей соответствующее количество нативных липопротеинов и неспецифического

иммуноглобулина, подобных повреждений эндотелиальных клеток не обнаруживалось, а проникновение ЛПНП в стенку артерии было незначительным.

Таким образом, была показана возможность повреждения эндотелиальных клеток иммунным комплексом липопротеин-антитело, что приводило к увеличению поступления в интиму самих комплексов и атерогенных липопротеинов. Эти данные были обобщены в коллективной монографии «Иммунореактивность и атеросклероз».

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ

В начале 90-х гг. академик РАМН В. А. Нагорнев одним из первых приступил к изучению иммунновоспалительных процессов, возникающих при атерогенезе в стенке артерий человека. Сотрудниками лаборатории атеросклероза им. Н. Н. Аничкова под руководством В. А. Нагорнева было показано, что начало развития иммунного воспаления связано с увеличением экспрессии на эндотелии хемоадгезивных молекул и хемоаттрактантов. К этому, в частности, приводит экспрессия эндотелиальными клетками низкомолекулярного белка CD40 и его лиганда CD40L, а также IL-1 β . Параллельный анализ аорты и коронарных артерий с использованием сканирующей и трансмиссионной микроскопии показал, что именно в этих зонах происходит адгезия негранулярных лейкоцитов (моноциты, лимфоциты) на неповрежденном эндотелии. Данная реакция оказалась универсальной и с одинаковой степенью выраженности наблюдалась на самых ранних стадиях атерогенеза как у человека, так и у животных при моделировании экспериментальной гиперхолестеринемии. Важно, что моноциты, фиксированные на эндотелии в данных зонах и мигрирующие в интиму артерий, интенсивно экспрессируют фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Именно эти клеточные реакции характеризуют начало формирования атеросклеротических поражений. Таким образом, полученные данные показывают, что развитие иммунного воспаления при атерогенезе осуществляется через экспрессию и включение адгезивных молекул в клеточные взаимодействия, которые необходимы для миграции клеток крови в сосудистую стенку и дальнейшего прогрессирования атеросклеротических поражений.

В. А. Нагорнев и его сотрудники провели углубленное исследование клеточной кинетики в динамике атеросклероза у человека. Было установлено, что клетки крови, мигрирующие в интиму, вступают в контакт с клетками сосудистой стенки и не оставя-

ют без внимания как окружающие их мЛПНП, так и прочие компоненты ткани, представляющие антигенную ценность. Выяснилось, что избирательное накопление макрофагов и Т-лимфоцитов в интиме артерий может вносить существенный вклад в иммунновоспалительные реакции при атерогенезе у человека. В этих исследованиях впервые описана фенотипическая дифференцировка макрофагов при атерогенезе. В настоящее время удалось выделить три фенотипа макрофагов, выполняющих различные функции в атеросклеротических поражениях артерий.

Первый фенотип представлен макрофагами, которые мигрируют в интиму в зону скопления мЛПНП, захватывают мЛПНП и иммунные комплексы с помощью скевенджер- и Fc-рецепторов и трансформируются в пенистые клетки.

Второй фенотип представлен популяцией макрофагов, которые локализованы в поверхностных и глубоких отделах атеросклеротических поражений и не трансформируются в пенистые клетки, хотя и находятся в окружении последних. Эти клетки, в отличие от макрофагов первого фенотипа, интенсивно продуцируют IL-1 β и в меньшем количестве IL-1 α . Выраженная экспрессия этих же цитокинов наблюдается и в гладкомышечных клетках, мигрирующих в зону отложения мЛПНП из глубины интимы или из средней оболочки. Можно предполагать, что гладкомышечные клетки тоже включаются в иммунное воспаление, развивающееся в атеросклеротических поражениях.

Третий фенотип представлен популяцией клеток, которые так же не трансформируются в пенистые клетки. Они продуцируют только TNF- α и обычно локализуются в глубине бляшек среди кристаллов моногидрата холестерина и распадающихся пенистых клеток. По-видимому, источником второго и третьего типов макрофагов являются клетки, пролиферирующие в субэндотелиальном слое, находящиеся в контакте с Т-лимфоцитами.

До последнего времени оставалось неясным, что является источником макрофагов в интиме артерий человека: только ли моноциты, проникающие из тока крови, или же и клетки, пролиферирующие *in situ*. Для ответа на этот вопрос был осуществлен количественный анализ популяции пролиферирующих клеток в стенке артерий человека с различной степенью выраженности атеросклеротических поражений. Пролиферирующие мононуклеарные клетки были обнаружены как в поверхностных, так и в глубоких отделах липидных пятен и липидно-фиброзных бляшек, часто они выявлялись среди распадающихся пенистых клеток. Было установлено, что в атеросклеротических бляшках индекс пролиферации (процент PCNA+ клеток от общего числа клеток) составляет 30%. При этом из пролиферирующих клеток

в липидных пятнах 78% приходится на мононуклеары, а фиброзных бляшках – 52%.

Полученные результаты оказались неожиданными. В литературе считается, что в атеросклеротических поражениях преимущественно делятся только веретенообразно-вытянутые клетки: гладкомышечные, фибробласты и, возможно, звездчатые или дендритные клетки. И, действительно, макрофаги – это высокодифференцированные клетки, и, чтобы вызвать их пролиферацию в сосудистой стенке, нужны особые условия. Точная комбинация факторов, которые стимулируют моноциты/макрофаги к делению в атеросклеротических поражениях, пока не определена. Мы полагаем, что к таким факторам относятся мЛПНП и иммунные комплексы, включающие последние, а также MCP-I и M-CSF, экспрессируемые активированными клетками уже на начальных стадиях атерогенеза.

Таким образом, удалось получить важные данные, свидетельствующие о том, что в атеросклеротических поражениях увеличение числа мононуклеарных клеток происходит не только за счет их миграции из тока крови, но и за счет пролиферации *in situ*.

Не меньшую роль, чем макрофаги, уже в начальных стадиях атерогенеза играют и лимфоциты. Иммуногистохимический анализ атеросклеротических поражений аорты у людей показал, что в зоне начальных поражений Т-лимфоциты преобладают над макрофагами. Т-лимфоциты могут составлять до 20% клеточной популяции в липидных пятнах, а в зоне атеросклеротических бляшек вместе с макрофагами, особенно в атероматозном ядре, – около 90%.

С целью раскрытия характерных особенностей иммунного воспаления при атерогенезе у человека было осуществлено морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и парааортальных лимфатических узлах. На начальной и выраженной стадиях атерогенеза выявлен сочетанный характер изменений в лимфатических узлах и в контролируемых ими участках сосудистой стенки. В Т-зоне узлов обнаружено резкое увеличение содержания CD-4+ Т-лимфоцитов при одновременном росте численности активированных мононуклеарных клеток, экспрессирующих HLA-DR-антиген. Указанные изменения происходили на фоне резкого усиления в Т-зоне узлов рециркуляционной и миграционной активности лимфоидных клеток, в В-зоне наблюдалось увеличение числа IgG и IgM продуцирующих клеток. Одновременно в интиме и адвентиции аорты в зоне атеросклеротических поражений обнаружено увеличение численности CD4+ Т-клеток, активированных мононуклеаров, экспрессирующих HLA-DR и IgG синтезирующих В-лимфоцитов, при неизмен-

ном содержании CD8+ Т-клеток. Как в аорте, так и в парааортальных лимфатических узлах в наибольшей степени иммуноморфологические перестройки были выражены в возрастной группе 31–60 лет.

До сих пор было не ясно, где конкретно происходит активация CD4+Т-клеток и где образуется IgG синтезирующие В-лимфоциты при атерогенезе. Полученные в лаборатории результаты позволили сформулировать оригинальную гипотезу: после контакта с антигеном активация Т-клеток, прежде всего CD4+Т-лимфоцитов, происходит в Т-зоне парааортальных лимфатических узлов. Учитывая высокую рециркуляционную активность этих узлов на начальной и выраженных стадиях атерогенеза, вполне вероятно, что активированные CD4+Т-клетки из Т-зоны, а также IgG продуцирующие В-лимфоциты из В-зоны мигрируют в соответствующие участки сосудистой стенки. Следует подчеркнуть, что, хотя количество В-клеток в зоне атеросклеротических поражений не велико и обычно не превышает 1% общей популяции клеток, роль их чрезвычайно высока, поскольку обеспечивает возможность связывания мЛПНП с аутоантителами, синтезированными *in situ*, и образование иммунных комплексов непосредственно в сосудистой стенке.

Таким образом, отложение или образование в субэндотелиальном слое интимы артерий мЛПНП, приобретающих аутоантигенные свойства, стимулирует продукцию эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов и адгезионных молекул, связывающихся с лигандами моноцитов и лимфоцитов. Активированные моноциты и Т-лимфоциты, проникающие в интиму уже на самых ранних стадиях атерогенеза, с помощью цитокинов запускают каскад воспалительных реакций, в которые вовлекаются все клетки интимы. Не остается сомнений, что рассмотренные выше клеточные реакции в регионарных лимфатических узлах тесно связаны с развитием хронического иммунного воспаления в липидных и атеросклеротических бляшках при атерогенезе у человека.

На протяжении ряда лет в отделе общей и частной морфологии под руководством академика В. А. Нагорнева анализировалась потенциальная роль инфекционных агентов вирусной и бактериальной природы при оценке факторов, обеспечивающих развитие иммунного воспаления в атерогенезе. Из облигатных паразитов, играющих роль в атерогенезе, наиболее доступной для патоморфологического анализа является хламидиальная инфекция (ХЛП). Суммируя данные сероэпидемиологических исследований, выполненных в разных странах, была доказана позитивная связь между титром антиХЛП-антител (IgG) и ангиографически диагностируемым атеросклерозом коронарных артерий. Установлено,

что при титре в крови антител к ХЛП 1:256–1:512 риск обострения ИБС и развития острого инфаркта миокарда весьма высок.

Собственное исследование показало, что в 76% изученных сегментов аорты и сонных артерий колонии ХЛП обнаруживались как в липидных пятнах, так и в атеросклеротических бляшках. Скопления хламидий обнаруживали в трех популяциях клеток: эндотелиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках. По мере прогрессирования атеросклероза инфицированные мононуклеарные клетки выявляются не только в поверхностных слоях интимы, но и в адвентиции артерий, куда они проникают через систему *vasa vasorum*. Часто наблюдается заполнение хламидиями всей цитоплазмы макрофагов с их последующим разрушением и выходом паразитов в экстрацеллюлярное пространство. В местах экстрацеллюлярной локализации колоний ХЛП обнаруживаются отек и разрушение эндотелиального монослоя с образованием в этой зоне головки тромба. Причем среди тромботических масс также выявляются колонии ХЛП. Анализ секционного материала в целом показал, что, когда хламидиальная инфекция находится в стадии обострения (деление паразитов и разрушение клеток), течение ИБС особенно неблагоприятное.

Собственные наблюдения и данные литературы свидетельствуют об общности клеточного ответа в стенке артерий на мЛПНП и ХЛП. В частности, как мЛПНП, откладывающиеся в стенке артерий, так и ХЛП вызывают экспрессию эндотелием одних и тех же молекул межклеточной адгезии, способствуя миграции клеток воспаления в интиму артерий. Кроме того, и те и другие вызывают продукцию одинаковых провоспалительных цитокинов в зоне формирования бляшек: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ . В обоих случаях происходит активация клеток воспаления, мигрирующих в стенку артерий. Каскад сходных клеточных реакций с экспрессией медиаторов воспаления оказывает цитотоксическое влияние на клетки интимы, вызывает лизис волокнистых структур, в результате чего происходит разрушение покрывки бляшки с частым образованием в этой зоне тромбов. Синергизм действия мЛПНП и хламидиальной инфекции может придавать атеросклеротическому процессу «злокачественное» течение. Таким образом, ХЛП следует рассматривать как один из ведущих этиопатогенетических факторов атеросклероза, наряду с гиперхолестеремией и гипертензией.

Академик РАМН В. А. Нагорнев предполагал, что изменения артериальной стенки, приводящие к развитию атеросклероза, могут быть связаны не только с клеточными перестройками в интиме, но и с нарушением иннервации сосудистого русла адвентиции. Поэтому он выступил инициатором фундамен-

тальных исследований, направленных на изучение иннервации магистральных и внутриорганных кровеносных сосудов при распространенном атеросклерозе и различных заболеваниях поджелудочной железы. Исследование проводилось совместно с сотрудниками лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы и ведущими специалистами в области ангиохирургии и абдоминальной хирургии (член-кор. РАМН И. П. Дуданов и член-кор. РАМН Н. А. Майстренко). Эксперименты показали, что на различных стадиях атеросклероза, при сахарном диабете в адвентиции стенки аорты, подвздошной и сонной артерий наблюдаются дегенеративно-дистрофические процессы со стороны вегетативных ганглиев, нервных сплетений и рецепторов. Было установлено, что эти изменения касались прежде всего иннервации *vasa vasorum*. Обнаружено, что количество синаптофизинположительных терминалей вегетативных нервных волокон и афферентных миелинизированных волокон больных атеросклерозом и сахарным диабетом существенно уменьшается. В результате этого наблюдается глубокая перестройка не только сосудов, расположенных в адвентиции, но и сосудов, проникающих в среднюю оболочку магистральной артерии. Эти изменения обычно сопровождались воспалительной реакцией.

Исследование, проведенное на биопсийном материале поджелудочной железы, показало, что при хроническом панкреатите и при опухолевых перерождениях, наряду с характерными изменениями экзо- и эндокринных отделов, обнаружены и выраженные изменения со стороны нервных аппаратов микроциркуляторного русла. Выявлена дегенерация нервных стволов и пучков, демиелинизация, зернистый распад аксонов, гибель периневральных футляров, проникновение воспалительных элементов в эндоневрий. Описаны также дистрофические изменения нейронов интрамуральных ганглиев железы. Отмечено уменьшение или полное отсутствие синаптофизинположительных терминалей вокруг сосудов междольковой и внутридольковой соединительной ткани. Полученные результаты показывают, что при данной патологии первичным может являться нарушение иннервации стенок сосудов микроциркуляторного русла.

ВАКЦИНА ПРОТИВ АТЕРОСКЛЕРОЗА – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

После того, как была доказана роль иммунного воспаления в становлении и развитии атеросклеротических поражений артерий, возникла идея направленного воздействия на этот процесс. В настоящее время в ряде стран проводятся интенсивные исследования с целью получения вакцины против атероскле-

роза. W. Palinski и соавт. были первыми, кто показал, что иммунизация кроликов Ватанабэ с малондиальдегид-модифицированными ЛПНП (MDA-ЛПНП) приводит к подавлению прогрессирования атеросклероза. Эти данные были подтверждены и в других исследованиях. Иммунизация MDA-ЛПНП приводит к увеличению антител не только против данного типа антигена, но и против других оксигенных неопитопов, которые могут присутствовать в мЛПНП, таких, как оксидативные фосфолипиды, оксидативный холестерол, оксидизированный холестерол-линолеат и оксидизированный кардиолипин. Данные антитела связывают циркулирующие в крови мЛПНП и удаляют их из тока крови – в этом проявление протективного эффекта активной иммунизации, которая отличается от аутоенсибилизации к мЛПНП при атеросклерозе.

Модуляция иммунного ответа, включающегося в атерогенез, используя вакцины, пассивную иммунизацию введением антител, и индукция толерантности представляют новое направление в изучении патогенеза атеросклероза, связанное с предупреждением его развития и лечением. В основе его лежит перевод процесса из Th1-ответа, сопровождающегося экспрессией провоспалительных цитокинов, в Th2-ответ, обеспечивающий экспрессию противовоспалительных цитокинов.

Эффект вакцинации был изучен на мышах с нокаутом по рецептору к ЛПНП. Результаты исследования показали, что развитие атеросклероза в аорте уменьшается на 68,5% по сравнению с мышами без вакцинации. Более того, в тех поражениях артерий, которые были все же обнаружены, у вакцинированных мышей отсутствовали IFN- γ -позитивные клетки, в 2,8 раза увеличивалось содержание коллагена и в 4,2 раза – α -актина по сравнению с невакцинированными мышами.

Иммунизация апоE^{-/-}-мышей основным белком мЛПНП, апоB-100, приводит к заметному увеличению уровня IgG и вызывает незначительное увеличение уровня IgM. При этом наблюдается предупреждение или регрессия атеросклеротических поражений, причем продукция IgG меняется от IgG_{2a} к IgG₁, демонстрируя активацию Th2-ответа. Пассивная иммунизация с использованием моноклональных антител к одному из атеропротективных пептидных эпитопов также показывает редукцию атеросклероза у гиперхолестеринемических мышей. Эти наблюдения позволяют надеяться, что атеропротективная вакцинальная стратегия, основанная на использовании специфических апоB-100 пептидных эпитопов, вполне возможна. При этом важно отметить, что атеропротективный эффект наблюдается при повышенном уровне холестерина в крови, т. е. не зависит от липидных показателей.

Избранные труды В. А. Нагорнева

1. Анестиади В., Нагорнев В. Морфогенез атеросклероза. Кишинев, 1982. 323 с.
2. Йоффе В. И., Зубжицкий Ю. Н., Нагорнев В. А., Климов А. Н. Иммунологическое исследование экспериментального атеросклероза // Бюл. экспер. биол. 1973. № 6. С. 72–76.
3. Климов А. Н., Нагорнев В. А., Денисенко А. Д. Изучение иммунологических механизмов развития атеросклероза и новые методы его диагностики и лечения // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5. № 2. С. 18–32.
4. Климов А. Н., Нагорнев В. А., Денисенко А. Д., Константинов В. О. Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза и новые пути его лечения // Вестн. РАМН. 2003. № 12. С. 29–34.
5. Нагорнев В. А. Атерогенез и иммунное воспаление // Бюл. экспер. биол. 1996. № 7. С. 4–8.
6. Нагорнев В. А. Методология в изучении проблемы атеросклероза // Мед. акад. журн. 2005. Т. 5. № 3. С. 121–133.
7. Нагорнев В. А. Патогенез атеросклероза. СПб., 2006. 239 с.
8. Нагорнев В. А., Анестиади В. Х., Зота Е. Г. Атерогенез и иммунное воспаление. Кишинев, 1997. 224 с.
9. Нагорнев В. А., Анестиади В. Х., Зота Е. Г. Атерогенез. Кишинев – СПб., 2001. 330 с.
10. Нагорнев В. А., Анестиади В. Х., Зота Е. Г. Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты). СПб – Кишинев, 2008. 320 с.
11. Нагорнев В. А., Восканьянц А. Н. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс // Вестн. РАМН. 2004. № 7. С. 3–11.
12. Нагорнев В. А., Мальцева С. В. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза // Арх. пат. 2005. № 5. С. 6–15.
13. Нагорнев В. А., Мальцева С. И., Селиверстова В. Г. и др. Chlamydia pneumoniae как патогенетический фактор риска в развитии атеросклероза и его осложнений // Арх. пат. 2004. № 2. С. 52–59.
14. Нагорнев В. А., Ловягина Т. Н., Баньковская Э. Б. и др. Сравнительное гистохимическое и биохимическое исследование липидов в аорте человека при атеросклерозе // Кардиология. 1971. № 4. С. 119–124.
15. Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Огурцов Р. П. и др. Иммунореактивность при ишемической болезни сердца атеросклеротической этиологии // Арх. пат. 1988. № 8. С. 13–20.
16. Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Восканьянц А. Н., Яковлева О. А. Современные взгляды на проблему патогенеза атеросклероза с позиций инфекционной патологии // Вестн. РАМН. 2002. № 12. С. 9–15.
17. Klimov A. N., Zubzhitsky Yu. N., Nagornev V. A. Immunochemical aspects of atherosclerosis // Atheroscler. Rev. 1979. Vol. 4. P. 119–156.
18. Nagornev V., Zota I. Atherogeneza. Chisinau: Editura Lumina. 1994. 191 p.
19. Nagornev V. A., Maltseva S. The phenotype of macrophages which are not transformed into foam cells in atherogenesis // Atherosclerosis. 1996. Vol. 121. P. 246–251.
20. Nagornev V. A., Rabinovich V. S. Can endothelial cells accumulate lipids? // Atherosclerosis. 1998. Vol. 136. P. 197–198.