

А.В. Москалёв, А.С. Рудой, А.В. Апчел

Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Приводятся современные данные по патогенезу атеросклероза. Показаны основные интимные механизмы тесной взаимосвязи иммунновоспалительной и липидной теории развития данной патологии. Охарактеризована роль иммунокомпетентных клеток в индукции аутоиммунных реакций, осложняющих течение атеросклероза. Новому показана роль Toll-подобных рецепторов, молекул межклеточной адгезии: молекул межклеточной адгезии-1 и белка сосудистой адгезии-1, очень позднего антигена-4 – в распознавании эндогенных антигенов и антигенов микроорганизмов, а также активации сигнальных путей при атеросклерозе. Toll-подобные рецепторы играют ключевую роль в развитии атеросклероза благодаря паттерн-распознающей функции бактериальных, вирусных и других патогенов клетками иммунной системы, участвующих в иммуннопатогенезе атеросклероза (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также естественные киллеры, эозинофилы, лимфоциты). Отражены механизмы последующей стимуляции транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины: фактор некроза опухолей α , интерлейкины: 1 α , 6, 12, интерфероны α/β , хемокины. Важным аспектом в иммуннопатогенезе является нарушение соотношений T-хелперов 1 и T-хелперов 2, что способствует формированию атеросклеротической бляшки, а также ее возможной деструкции. Большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет хроническое воспаление, при котором отмечается дефицит трансформирующего ростового фактора β 1, являющегося одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки. Результатом отрицательного «перепроизводства» цитокинов (трансформирующего ростового фактора β 1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста) является гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена и, как следствие, последующий фиброз тканей. Наряду с этим установлено, что дефицит цинка приводит к снижению эффективности иммунологических реакций, способствующих в итоге развитию атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, иммунология, цитокины, хемокины, лимфоциты, воспаление, липопротеины низкой плотности, микроорганизмы, экзогенные и эндогенные антигены.

Атеросклероз является важной медико-социальной проблемой. В его основе лежат сложные иммуннопатогенетические механизмы, которые включают комбинированную дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, заканчивающиеся неэффективным иммунным воспалением. Таким образом, атеросклероз является полиэтиологическим заболеванием и развивается под влиянием, как правило, одновременно нескольких причин. Хорошо изученными этиологическими факторами атеросклероза являются атерогенная гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, наследственная предрасположенность. Роль генетического фактора является определяющей в развитии атеросклероза у больных с генетическим дефектом синтеза рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). Иммунновоспалительные процессы могут способствовать индукции аутоиммунных реакций, которые развиваются при атеросклерозе. Основными антигенами при атеросклерозе, в ответ на которые продуцируются соответствующие антитела, являются модифицированные (окисленные) ЛПНП, HSP60 и (52-G-P1). Окисленные ЛПНП становятся аутоантигенами. В ответ на их появление продуцируются антитела, в последующем формируются иммунные комплексы, эти

процессы усугубляют течение атеросклеротического процесса, способствуют накоплению в макрофагах липидов, и превращению их в пенные клетки [1, 3, 12].

В развитии воспалительного процесса участвуют клетки иммунной системы: лимфоциты, моноциты, а также клетки эндотелия, к сожалению, их роль в иммуннопатогенезе атеросклероза представлена несколько разрозненно. Поэтому представляется необходимым рассмотреть и обобщить их основные иммуннопатогенетические эффекты.

Так, известно, что межклеточные взаимодействия при воспалении осуществляются с помощью молекул адгезии, цитокинов, факторов роста. Медиаторами эндотелиального воспалительного ответа, играющего важную роль в атерогенезе, являются молекулы врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ (TLRs). Это, в первую очередь, TLR2 (распознают – бактериальные диацил липопептиды, липотейхоевые кислоты, грамположительные бактерии, зимозан клеточной стенки грибов, белки теплового шока, β -дефензины, их экспрессируют мононуклеары крови,

дендритные клетки, тучные клетки), TLR4 (распознают ЛПС грамотрицательных бактерий, белки теплового шока 60, 70, гиалурон, легочный сурфактантный белок А, фибронектин, фибриноген, β -дефензины). В ряде исследований показано, что эти два основных рецептора врожденного иммунитета играют ключевую роль в развитии атеросклероза [2, 8, 10].

В настоящее время установлено, что эндогенные лиганды (липопротеинлипаза, β_2 -гликопротеин, липопротеин α , белки теплового шока, коллаген, фибриноген) также активируют рецепторы врожденного иммунитета и запускают асептическое воспаление. Кроме того, окисленные фосфолипиды, насыщенные жирные кислоты и липопротеин А вызывают апоптоз макрофагов путем воздействия на CD36 и TLR2. Последние работы доказали увеличение экспрессии TLR1, TLR2, TLR4, причем преимущественно макрофагами и эндотелиальными клетками у людей с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки [9, 11]. Увеличение экспрессии TLRs клетками, вовлеченными в атерогенез, приводит к активации сигнального пути, обусловленного TLRs и, таким образом, вызывает каскад внутриклеточных реакций, способствуя прогрессированию атеросклероза. Активация TLR4 определенными жирными кислотами стимулирует внутриклеточные киназы, что в итоге обеспечивает транслокацию нуклеарного фактора NF- κ B в ядро клетки с последующей стимуляцией

транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины (фактор некроза опухоли – TNF- α , интерлейкины (IL): IL-1 α , IL-6, IL-12, интерфероны (IFN): IFN α/β , хемокины, адипокины [4, 13]. Стимуляция лигандами TLR2 или TLR4 сопровождается усилением экспрессии генов, кодирующих образование молекул адгезии. Установлено, что они принимают участие в атерогенезе, способствуя пролиферации моноцитов и Т-лимфоцитов в стенку сосудов и отложению липидов. Межклеточный контакт Т-лимфоцитов и макрофагов способствует активации макрофагов и секреции ими протеаз, приводящих к деградации фибриллярного матрикса, ремодулированию повреждений и разрыву бляшек. В результате усиливается экспрессия тканевого фактора, усиливающего тромбоз [5, 14].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии. Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий. Дислипидемия способствует экспрессии селектина и Inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), которые инициируют привлечение и развитие фаз контактной и прочной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток [3, 6]. Продолжающаяся стимуляция усиливает экспрессию молекул ICAM-1 и VCAM-1 (Vascular cell adhesion



Рис. 1. Сигнальные пути TLR4 и атерогенез (по А.К. Abbas, 2010)

molecule 1, «вазкулярная молекула клеточной адгезии 1»), что облегчает адгезию лейкоцитов путем взаимодействия с very late-activation antigen-4 (VLA-4) – корецептором VCAM-1 на поверхности моноцитов. Снижение экспрессии селектина или молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов уменьшает экстравазацию лейкоцитов и последующее развитие атеросклероза. Секреция хемоаттрактантов, таких как IL-8 и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный хемотаксический протеин-1) генерируют хемокиновый градиент, вследствие чего продолжается миграция воспалительных клеток через интиму сосудов [14, 15].

Среди экзогенных факторов, способствующих развитию атеросклероза, в первую очередь, необходимо отметить следующие: *Porphyromonas gingivalis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, бактериоиды, стрептококки, энтеровирусы, цитомегаловирусы. Эти инфекционные агенты, в большей части хламидии, также содержат белок теплового шока HSP65, очень близкий белку теплового шока у человека HSP60. Механизм развития атеросклероза заключается в следующем. Различные патогенные факторы (вирусы, цитокины, гемодинамические силы, окисленные ЛПНП и др.) вызывают повышенную экспрессию на эндотелиоцитах HSP60, сходного с HSP65 хламидии, и индуцируют образование антител к антигену HSP65. При воздействии на эндотелий указанных патогенных факторов и экспрессии на эндотелиоцитах HSP60 антитела к белку теплового шока хламидии HSP65 перекрестно реагируют с белком теплового шока человека HSP60 (в силу их антигенного сходства) и вызывают повреждение эндотелия с включением дальнейших механиз-

мов развития атеросклероза. Антиген p2-GPI – это циркулирующий в крови белок, способствующий прикреплению антиэндотелиальных антител к эндотелию.

К другим иммунопатогенетическим маркерам воспаления относятся цитокины, которые, являясь основными межклеточными медиаторами иммунной системы, участвуют во многих физиологических и патологических реакциях организма и дисфункции эндотелия. Современная оценка атерогенеза с позиций иммунного воспаления позволила рассматривать кинетику клеток стенки артерий с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг – Т-лимфоцит – гладкомышечная клетка.

Нейтрофилы увеличивают проявление атеросклероза, формируют аневризму. Через CXCR4 (хемоаттрактант нейтрофилов и Т-лимфоцитов) вызывают гомеостатическое увеличение нейтрофилов в бляшке. Тучные клетки ингибируют функцию предотвращения атерогенеза. Моноциты, макрофаги экспрессируют рецепторы хемокинов – CCR2, CCR5, CX3CR1. Вступают в контакт с лимфоцитами (CD40-CD40L) и активируют развитие бляшек. Дефицит Т-лимфоцитов активирует атеросклероз. Т-хелперы 1 (Th1) аттенуируют атерогенез, Th2 ингибируют атерогенез, регуляторные Т-лимфоциты – CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, IL-10 ингибируют воспаление сосудов и аттенуируют атеросклероз, CD8-лимфоциты способствуют формированию аневризмы. Субпопуляция Т-лимфоцитов – Th2, напротив, продуцирует цитокины, обладающие противовоспалительным эффектом (IL1L-4, 10). Эти вещества стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие фиброза, усиливают процессы заживления. В составе атеросклеротической бляшки

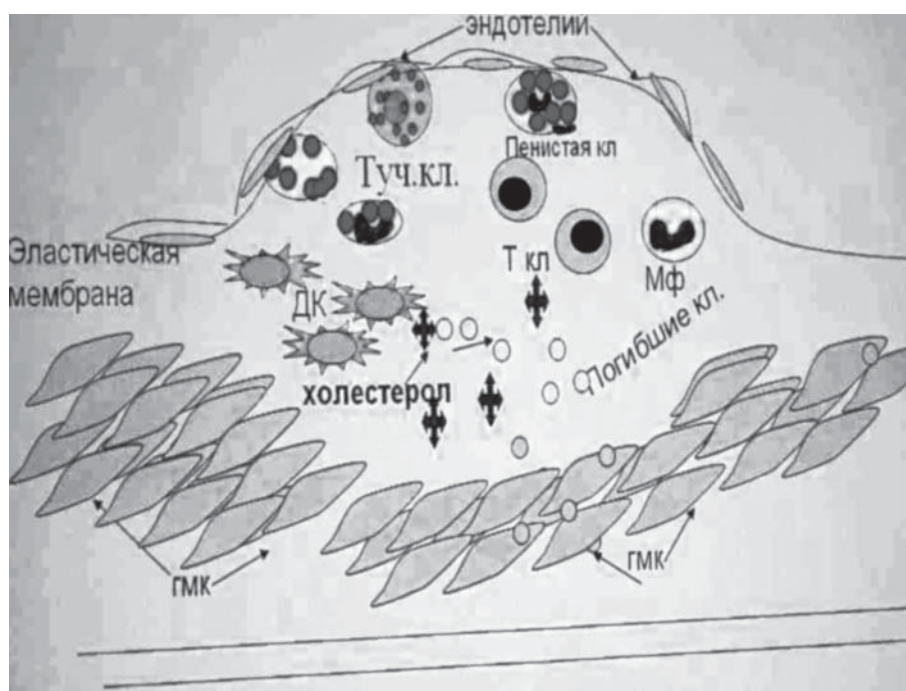


Рис. 2. Клеточный состав атеросклеротической бляшки (по А.К. Abbas, 2010)

обнаружен особый клон Т-лимфоцитов, направленный против окисленных ЛПНП, и установлен высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, с высокими титрами антител к окисленным ЛПНП. Таким образом, степень активности бляшки, ее стабильность или нестабильность зависят от взаимоотношений Th 1 и Th2, а также цитокинов, ими секретируемых [8, 16, 17].

Активированные лимфоциты и моноциты участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [4, 7]. В частности, IL-1 α рассматривается как ключевой медиатор, вызывающий стимуляцию экспрессии гена, кодирующего индуцибельную синтазу оксида азота (NOS2), которая приводит к образованию оксида азота (NO), активных форм кислорода и повреждению клеток. NOS – группа ферментов, катализирующих образование NO и цитрулина из аргинина, кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата. NO играет важную роль в организме млекопитающих, он вырабатывается фагоцитами в процессе борьбы с бактериями, но также участвует и в нейротрансмиссии, регулировке кровообращения, других аспектах функционирования разных органов и тканей. Проявление цитотоксичности IL-1 α происходит только при совместном его действии с IFN- γ и/или TNF- α . Повышенные уровни IL-1 α , IL-1 β , TNF- α считаются маркерами генерализованного воспаления, индуцируют апоптоз клеток, с ними связана ранняя стадия их деструкции. TNF- α стимулирует в лейкоцитах и эндотелиальных клетках секрецию других провоспалительных цитокинов, усиливает экспрессию адгезивных молекул на поверхности клеток (что обуславливает воспалительную инфильтрацию тканей), активирует метаболизм арахидоновой кислоты (соответственно – продукцию простагландинов и тромбоксана), что в итоге приводит к повреждению сосудов и тромбообразованию. Значительное повышение уровня TNF- α происходит при возникновении сосудистых осложнений [3, 5]. Отмечалось и значительное повышение профилей IL-6. Особенно высокие уровни IL-6 отмечались у лиц с кардиоваскулярными осложнениями. В настоящее время активно изучается роль изоформы трансформирующего ростового фактора β 1 (TGF- β 1) в атерогенезе. Большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет

хроническое воспаление, при котором отмечается дефицит TGF- β 1, что и является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки. Еще одним фактором нестабильности атеромы можно рассматривать ее васкуляризацию или неопангенез, в процессе которого ведущую роль играют различные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов), в том числе и TGF- β 1. Результатом отрицательного «перепроизводства» цитокинов (TGF- β 1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста) является гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена и, как следствие, последующий фиброз тканей. Изучение динамики TGF- β 1 при ишемической болезни сердца имеет фундаментальное и практическое значение с позиций поиска средств для целенаправленного воздействия на процессы воспаления, связанные с атеросклерозом [1, 3, 11, 17].

Таким образом, активация TLRs, секреция провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, молекул адгезии в клетках крови и эндотелии сосудов может рассматриваться как важное звено в развитии сосудистых осложнений. В свою очередь установлено, что дефицит цинка приводит к снижению эффективности иммунологических реакций, проявляющихся в снижении:

- количества Т-лимфоцитов как на периферии, так и в тимусе;
- пролиферативной активности Т-лимфоцитов на ФГА;
- функциональной активности Th1 и цитотоксических лимфоцитов;
- уровня активного тимулина в сыворотке крови;
- секреции цитокинов моноцитами и макрофагами;
- хемотаксиса и микробицидных эффектов нейтрофилов [9, 11].

Экспериментально установлено влияние цинка, γ -глобулина на экспрессию генов цитокинов (табл.).

Таким образом, рассмотренные иммунные механизмы позволяют выявлять доклинические признаки атеросклеротического поражения сосудов и своевременно воздействовать на основные звенья атерогенеза.

Литература

1. Глинцбург, А. Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атеросклероза / А.Л. Глинцбург, В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко // Росс. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 92–96.
2. Лиходед, В.Г. Микробный фактор и Toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза / В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко

Таблица

Экспрессия генов цитокинов в экспериментальной системе « γ -глобулин + цинк»

Система индукции	IFN α	IL-18	IFN γ	IL-2	IL-1	IL-6	IL-10	IL-4	IL-8
Конститутивно	+	+	–	+/-	+/-	+/-	+/-	–	–
γ -глобулин	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	–
Цинк	+	+	–	+/-	+	+/-	–	–	+/-
γ -глобулин с цинком	+	+	–	+/-	+	+/-	+/-	–	–

- // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2009. – № 6. – С. 107–112.
3. Нагорнев, В.А. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс / В.А. Нагорнев, А.Н. Восканьянц // Вестн. РАМН. – 2004. – № 10. – С. 50–52.
 4. Atkinson, M. A. Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes / M.A. Atkinson, S.B. Wilson // J. Clin. Invest. – 2002. – № 110 (11). – P. 1611–1613.
 5. Bakin, A.V. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGFbeta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration / A.V. Bakin // J. Cell. Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 3193–3206.
 6. Coll, B. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker / B. Coll [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2007. – № 383 (1–2). – P. 21–29.
 7. Chen, M. Lisofylline, a novel anti-inflammatory agent, protects pancreatic b-cells from proinflammatory cytokine damage by promoting mitochondrial metabolism / M. Chen [et al.] // Endocrinology. – 2002. – № 143 (6). – P. 2341–2348.
 8. Curtiss, L. K. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis / L. K. Curtiss, P. S. Tobias // J. Lipid Res. – 2009. – № 50 – P. 340–345.
 9. Ghosh, T. K. Toll-like receptor (TLR) 2–9 agonists-induced cytokines and chemokines: comparison with T cell receptor-induced responses / T.K. Ghosh, D. J. Mickelson, J. Fink // Cell. Immunol. – 2006. – № 243 (1). – P. 48–57.
 10. Janssens, S. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition / S. Janssens, R. Beyaert // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – № 16. – P. 637–646.
 11. Katsargyris, A. Enhanced TLR4 endothelial cell immunohistochemical expression in symptomatic carotid atherosclerotic plaques / A. Katsargyris [et al.] // Expert Opin Ther Targets. – 2010. – № 14. – P. 1–10.
 12. Krusinova, E. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis / E. Krusinova, T. Pelikanova // Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – № 82 (2). – P. 127–134.
 13. Li, J.M. Interleukin 18 binding protein (IL18-BP) inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury in an atherosclerotic rabbit model / J.M. Li [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2008. – № 47 (5). – P. 1048–1057.
 14. Monaco, C. Toll-like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human atherosclerosis / C. Monaco [et al.] // Circulation. – 2009. – № 120. – P. 2462–2469.
 15. Moustakas A. Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation / A. Moustakas [et al.] // Immunol. Lett. – 2002. – Vol. 82. – P. 85–91.
 16. Siegel, P. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer / P. Siegel, J. Massague // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 807–821.
 17. Wang, P. Autocrine and exogenous transforming growth factor beta control cell cycle inhibition through pathways with different sensitivity / P. Wang // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 40237–40244.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, A.V. Apchel

Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis

Abstract. Modern data on pathogenesis an atherosclerosis is cited. The basic intimate mechanisms of close interrelation immuno-inflammatory and lipidic theory of development of this pathology are shown. The role of immunocompetent cells in the induction of autoimmune reactions, complicating the course of atherosclerosis is described. Anew it has been shown the role of Toll-like receptors, intercellular adhesion molecule: Inter-cellular adhesion molecule 1 and Vascular cell adhesion protein 1, Very late antigen 4 for recognizing endogenous antigens and microbial antigens as well as activation of signaling pathways in atherosclerosis. Toll-like receptors play a crucial role in the development of atherosclerosis due to pattern-recognition function of bacterial, viral and other pathogen by cells of the immune system which involved in the immunopathogenesis of atherosclerosis (monocytes, macrophages, neutrophils, dendritic cells, and natural killer cells, eosinophils, lymphocytes). There were revealed mechanisms subsequent stimulation of transcription of many pro-inflammatory genes coding synthesis inflammatory regulatory substances, including cytokines: tumor necrosis factor α , interleukins: 1 α , 6, 12, interferons α / β , chemokines. The Prominent aspect in immune pathogenesis is infringement of parities of T-helper 1 and T-helper 2 that promotes formation of an atherosclerotic plaque, and also its possible destruction. Great significance in the destabilization of atherosclerotic plaque has a chronic inflammation in which there is a deficiency of transforming growth factor β 1, which is one of the factors of destabilization atherosclerotic plaques. The result of a negative «overproduction» of cytokines (transforming growth factor β 1, fibroblast growth factor, platelet derived growth factor) is a fibroblast hyperproliferation, increased collagen synthesis and as a consequence, the subsequent tissue fibrosis. Along with that it was established that zinc deficiency reduces the efficiency of immunological reactions, ultimately contributing to the development of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, immunology, cytokine, chemokines, lymphocyte, inflammation, low-density lipoprotein, microorganisms, exogenous and endogenous antigens.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiam@yandex.ru