**Реферат на тему:**

**«Иммунный компонент воспаления при атеросклерозе и механизмы его развития»**

**Иммунный компонент воспаления при атеросклерозе и механизмы его развития**

Данные многочисленных как клинических, так и экспериментальных исследований свидетельствуют высокой патогенетической значимости иммунного компонента в развитии атеросклероза и его клинических проявлений. Кровь больных с ИБС, как и атеросклеротическая бляшка даже на самых ранних этапах процесса, характеризуется признаками выраженной иммунной активности, прежде всего наличием активированных Т-лимфоцитов и макрофагов. Как локальное, так и системное воспаление, характерное для атеросклероза, имеют все признаки аутоиммунного и могут запускаться модифицированными ЛПНП и ЛПОНП, которые приобретают аутоантигенные свойства и способность индуцировать иммунный ответ. Его развитие существенно облегчается благодаря тому, что эти два класса ЛП обладают также хемоат-трактантными свойствами по отношению к моноцитам и Т-клеткам, вызывают их фокальную адгезию на эндотелии и трансмиграцию в интиму.

Роль модифицированных ЛПНП в инициации аутоиммунного ответа проявляется, прежде всего, значительным увеличением содержания антител к ним в крови у больных с ИБС. Установлено, что титр антител к окисленным ЛПНП повышен у пациентов с ангиографически верифицированной ИБС на 60 % при однососудистом поражении и примерно в 2 раза - при многососудистом. Этот эффект не только свидетельствуют о наличии ИБС, но является также маркером нестабильности бляшки [124] и предвестником развития острых коронарных событий. Так, в наблюдении, включавшем 52 больных с ИБС в течение 6 мес., титр антител к окисленным ЛПНП был увеличен в 2,2 раза у пациентов с последующим развитием нестабильной стенокардии, в 2,4 раза — с последующим развитием острого ИМ [218]. В то же время, между титром антител к окисленным ЛПНП и содержанием общего ХС в плазме не отмечено корреляции, и потому риск дестабилизации клинического течения ИБС был связан не с выраженностью ГХЕ, а с усилением локального воспаления в атеросклеротической бляшке, одной из причин которого могла быть активацияАналогичные данные были получены при исследовании пациентов через 1 год после пересадки сердца. Сохранность у них функции эндотелия и выраженность ЭЗР обратно коррелировали с титром антител к окисленным ЛПНП, но не с содержанием в плазме нативных или окисленных их форм. Отсутствие корреляции между степенью дисфункции эндотелия и наличием в крови окисленных ЛПНП можно объяснить быстрым удалением последних из крови клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Эти модифицированные ЛПНП накапливаются в ткани стенки сосуда, индуцируют развитие иммунного ответа и, как показано, между их содержанием в ткани и титром антител к окисленным ЛПНП в крови существует прямая зависимость [73].

Для определения роли иммунного процесса в развитии дислипидемии и атеросклероза мыши с генетическим отсутствием апоЕ (1-я группа) скрещивались с линией мышей с генетическим иммунодефицитом (2-я группа). Оказалось, что в этих условиях недостаточность иммунной системы имела антиатерогенный эффект. В результате в возрасте 8 нед содержание общего ХС в плазме у мышей 2-й группы было на 25 %, а ТГ - на 60 % меньше, чем у мышей 1-й группы. Кроме того, при аналогичном возрастании содержания ХС (400-600 мг/дл) морфологические изменения в аорте у мышей во 2-й группе в возрасте 27 нед были на 81 %, а 40 нед - на 57 % меньше, чем в 1-й.

Влияние иммунного воспаления на атерогенез связано с тем, что цитокины моноцитарной и Т-клеточной природы (ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, МС5Р, 1РТЧ-у) оказывают выраженный эффект на продукцию и катаболизм ЛП. Так, увеличение содержания 1РМ-у ~ цитокина, высвобождаемого подтипом ТЫ Т-клеток, у мышей с иммунодефицитом сочетается с угнетением ЛПЛ, ослаблением гидролиза ТГ и развитием РТЕ [223]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что, развитие и прогрессирование атеросклероза прямо связано с активацией иммунных реакций, тогда как иммунодефицит у мышей, содержащихся на атерогенной диете, приводит к двукратному уменьшению выраженности атеросклероза аорты и некоторому снижению уровня ХС в плазме. Так, у мышей с дефицитом рецепторов ЛПНП, содержащихся на атерогенной диете на протяжении 6 мес, титр антител (1§О и 1§М) к модифицированным ЛПНП в крови отражал их содержание в аОрТе и прямо коррелировал с выраженностью аортального атеросклероза. В группе животных, которых продолжали содержать На атерогенной диете, титр антител к модифицированным ЛПЬ{Г[ возрос, в группе, где диету отменяли, он не изменился, а в группе животных, получавших на фоне отмены диеты антиок-витамины Е и С, — уменьшился. Содержание окис-ЛПНП в аорте достоверно уменьшалось в двух последних группах, а поражение аорты выражение возрастало в группе с сохраняющейся атерогенной диетой и высокой активностью иммунного ответа, незначительно прогрессировало при отмене диеты и Не изменялось в группе, получавшей витамины и характе­ризовавшейся уменьшением титра антител к модифицированным ЛГЩп. Эти данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между содержанием в крови модифицированных ЛПНП, продукцией антител к ним и выраженностью атероскле-ротичеекого поражения [274].

Развитие иммунного ответа в условиях нарушенного обмена ЛП и его роль в атерогенезе детально изучены на мышах с дефицитом апоЕ, склонных к раннему спонтанному развитию атеросклероза. Уже в возрасте 3 мес. у этих животных в макро-фага атеросклеротических поражений отмечали экспрессию ИЛ-Д2 ц параллельно с этим — экспрессию 1РМ-у в Т-клетках, что Означало макрофагально-зависимый характер активации Т-ли\{ф0цИТОВ р крови установлено наличие антител классов 1§М и 1§о к окисленным ЛПНП. Ежедневное экзогенное введение мышам ИЛ-12 приводило к возрастанию уровня антител и У Коряло развитие атеросклероза. Эти данные указывают на активную роль ИЛ-12 в регуляции иммунного ответа у мышей с ДеФицитом апоЕ и возрастание активности атеросклеротического процесса.

ИД-12 — важнейший провоспалительный цитокин; он экспрессируется макрофагами в атеросклеротическом поражении и играет определяющую роль в дифференциации Т-клеток в провоспалительный фенотип ТЫ. Его наличие в зонах поражения проявляется преимущественной экспрессией цитокинов 1РК-у и ИЛ-2, но не ИЛ-4 и ИЛ-10, характерной для ТЬ2-клеток.

Вьючение иммунного компонента в атерогенез в подавляющей степени обусловлено тем, что окисленные ЛПНП приобретают Аномальные аутоантигенные свойства. Они захватываются макрос})агамИ1 процессируются и презентируются ими Т-клеткамполной активации которых необходим костимуляторный нал; его роль играет ИЛ-12. Экзогенное введение ИЛ-12 мышам с дефицитом апоЕ стимулирует вовлечение в ответ Тп1-клеток с усиленной продукцией ими 1Р1Ч-у, что ускоряет продукцию антител к окисленным ЛПНП и обусловливает прогрессирование атеросклероза. Это подтверждается тем, что у мышей с сочетанным отсутствием как апоЕ, так и рецепторов 1РМ-у прогрессирование атеросклеротического процесса существенно замедлено, а при трансплантации сердца генетическое отсутствие продукции 1РК-у предупреждает развитие посттрансплантационного коронарного атеросклероза [95]. Поэтому блокада функции ИЛ-12 или смещение баланса ТЫ/ТЬ2 в сторону ТЪ2 - противовоспалительного фенотипа Т-лимфоцитов — могут являться потенциально возможными путями предупреждения прогрессирования атеросклероза [152].

Регуляция иммунного ответа осуществляется путем конкурентных отношений между двумя типами Т-хелеров. ТЫ-клетки продуцируют провоспалительные цитокины и определяют клеточно-медиируемый иммунитет, тогда как цитокины, продуцируемые ТЬ2-клетками, определяют гуморальный иммунитет. ИЛ-10, ТЬ2-ассоциированный цитокин, обладает иммуномодулирующими свойствами, прежде всего способностью угнетать ТЫ-клетки, функцию макрофагов, продукцию провоспалительных цитокинов. Этот эффект связан со способностью ИЛ-10 предупреждать истощение 1кВа и активацию КР-кВ. Глубокая иммуносупрессия, продуцируемая ИЛ-10, эффективна в случаях отторжения пересаженных органов, иммунокомплексных заболеваний и сепсиса. Показано, что трансфекция рекомбинантного человеческого ИЛ-10 в сердце крысы с экспериментально моделированным вирусным миокардитом уменьшает поражение миокарда, продукцию ФНО-а и ИЛ-2, экспрессию 1МО5, несмотря на то, что она не влияет на репликацию вируса. С другой стороны, применение в этих условиях ИЛ-12 и 1Р1Ч-у также уменьшает выраженность поражения миокарда и смертность, прежде всего, за счет предупреждения репликации вируса [168].

Участие 1Р1Ч-у в атерогенезе определяется как его провоспалительным действием типа активации макрофагов с индукцией 1КОЗ, секреции цитокинов и протеаз, экспрессии МНС II, так и уменьшением секреции апоЕ, стимуляцией образования из макрофаговпенистых клеток. Установлено, что инкубация макрофагов с 1РН-у сопровождается более чем двукратным возрастанием экспрессии и активности АХАТ, пропорционально усиленным образованием эфиров ХС, ослаблением оттока ХС, медиируемого ЛПВП. Поэтому у мышей с генетическим отсутствием апоЕ уменьшение продукции 1РМ-у сопровождается значительным замедлением накопления липидов в стенке сосудов [207].

Центральную роль в определении спектра цитокинов крови, активности иммунного ответа, прогрессировании атеросклероза и повышении нестабильности атеросклеротической бляшки играет ИЛ-18, в развитии ответа ТЫ-лимфоцитов он действует сочетанно с ИЛ-12. Экспрессия ИЛ-18 сочетается с возрастанием продукции 1Р1Ч-у Т-лимфоцитами и естественными киллерами (МК), и потому его действие угнетено у мышей с генетическим отсутствием 1РМ-у. Подавление продукции ИЛ-18 замедляет прогрессирование атеросклероза и повышает стабильность атеросклеротической бляшки. В проспективном исследовании 1229 пациентов с документированной ИБС в течение 3,9 года исходная концентрация ИЛ-18 у 95 больных с летальным исходом была достоверно более высокой (на 20 %), чем у выживших, — соответственно 68,4 и 58,7 пг/мл. При этом в каждом последовательном квартиле содержания ИЛ-18 отмечали достоверное возрастание риска летального исхода, и его отношение в верхнем и нижнем квартилях составляло 3,3.

Аналогичные данные были получены в проспективном эпидемиологическом исследовании, включавшем 10 600 здоровых мужчин в возрасте 50—59 лет. По результатам наблюдения в течение 5 лет была установлена прямая зависимость между содержанием в плазме ИЛ-18 и риском развития коронарных событий. У пациентов с острыми нарушениями коронарного кровообращения уровень ИЛ-18 был достоверно выше (на 11 %) и явился предиктором риска острых коронарных событий, независимым от липидных факторов и других признаков острого воспаления [21].

Инфильтрация интимы артерий Т-лимфоцитами и моноцитами отмечается на наиболее ранних стадиях развития атеросклероза, что свидетельствует о существенном значении клеточного иммунного ответа в атерогенезе [98]. Это обусловлено экспрессией на эндотелии под действием окисленных ЛПНП молекул адгезии и хемоаттрактантов, которые являются иммуноспеци Между моноцитами и Т-клетками в стенке сосуда устанавли­вается четкое взаимодействие, и моноциты играют ключевую роль в изменениях функции Т-клеток. Под действием окисленных ЛПНП Т-лимфоциты в отсутствие моноцитов подвергаются апо-птозу, тогда как в их присутствии окисленные ЛПНП стимулируют выраженную Т-клеточную пролиферацию. Аналогичная реакция возникает при взаимодействии Т-лимфоцитов и моноцитов, предварительно «примированных» окисленными ЛПНП. Предполагается, что медиатором этой реакции является ИЛ-1, который высвобождается моноцитами под влиянием окисленных ЛПНП.

Цитокины, высвобождаемые Т-лимфоцитами, являются ключевыми регуляторами хронического воспалительного процесса при атеросклерозе. В частности, Т-лимфоциты, изолированные из атеросклеротической бляшки сонной артерии, высвобождают ИЛ-3, физиологическое действие которого заключается в способности вызывать миграцию и пролиферацию ГМК, эндотелиоцитов, а также неоваскуляризацию.

Из всех классов лимфоцитов в атеросклеротической бляшке доминирующим является класс СО4+Т-клеток, который подразделяется на 3 подкласса, характеризующихся различным спектром секретируемых цитокинов и, следовательно, различным функциональным назначением. Наивные или ТЬО СО4+ клетки еще не встречались со специфическим антигеном, и они отвечают на презентацию антигена секрецией аутокринного фактора роста, ИЛ-2 и пролиферацией. Затем ТЬО-клетки дифференцируются в ТЫ либо в ТЬ2, регулирующие соответственно клеточный и гу­моральный иммунитет. Первые секретируют воспалительные ци-токины - 1РМ-у, ФНО-а и ИЛ-2. Это приводит к активации макрофагов с последующей секрецией провоспалительных цитокинов типа ИЛ-1 и ФНО-а, а также к экспрессии молекул адгезии клетками различного типа. Напротив, Тп2-клетки секретируют фактор, активирующий В-клетки, ИЛ-3 и ИЛ-5, регулирующие гемопоэз, ИЛ-10 и ИЛ-13, ответственные за секрецию цитокинов. Основной функцией Тп2-клеток является регуляция дифференциации В-клеток и продукции антител; они также стимулируют дифференциацию тучных клеток, 1§Е-зависимые ответы и угнетают воспаление. Помимо этого, в атеросклеротической бляшке обнаруживают ИЛ-1, продуцируемый макрофагами и эндотелиоцитами, СМ-С8Р - цитокин, стимулирующий дифференциацию макрофагов, хемокин ИЛ-8, что свидетельствует о рекрутировании и накоплении в бляшке моноцитов [114].

В ряде исследований показано, что дифференциация СО4+ клеток в фенотипы ТЫ или Тп2 регулируется специфическими цитокинами. Так, ИЛ-2, продукт стимулированных макрофагов, индуцирует образование фенотипа ТЫ, тогда как другой макрофагальный цитокин, ИЛ-10, угнетает этот путь и способствует дифференциации по типу ТН2. Пути ТЫ и ТЬ2 осуществляют взаимный контроль путем продукции цитокинов (соответственно 1РМ-у и ИЛ-10), которые угнетают альтернативный путь. В развитой атеросклеротической бляшке наиболее часто обнаруживаются провоспалительные цитокины ТЫ-клеток (ИЛ-2 и 1РМ-у), тогда как ИЛ-4 и ИЛ-5 выявляются значительно реже. Однако если уровень ХС в крови достигает высоких цифр и резко возрастает содержание антигена в виде модифицированных ЛП, то проис­ходит сдвиг баланса в сторону ТЬ2 с развитием гуморального от­вета.

Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие ИЛ-10 подтверждено в исследованиях, проведенных на мышах с генетическим отсутствием В,Е-рецепторов, содержащихся на атерогенной диете. Части животным пересаживали костный мозг трансгенных мышей с гиперпродукцией ИЛ-10, что приводило к сдвигу в сторону фенотипа ТЬ2 с увеличением продукции ИЛ-10, уменьшением - ШР-у и снижением активности воспаления. Эти изменения сочетались с уменьшением накопления в аорте ХС и продуктов окисления фосфолипидов соответственно на 50 и 80 %, уменьшением площади поражения аорты на 47 % и размера некротического ядра на 80 %, независимо от содержания липидов и ЛП в плазме, по сравнению с мышами контрольной группы, у которых наблюдали преобладание фенотипа ТЫ и высокую активность воспалительного процесса [212]

В последние годы стало общепризнанным, что окислительная модификация ЛПНП с приобретением аутоантигенных свойств является одним из ведущих механизмов патогенеза атеросклероза. В нормальных условиях содержание в плазме окисленных ЛПНП очень невелико и в среднем не превышает 0,1-0,2 % всех апоВ-содержащих ЛП. Минимально окисленные ЛПНП характеризуютувеличенным содержанием ЛФХ и окисленного фосфатидилхо-лина, более интенсивно окисленные - модификацией апоВ.

Тем не менее, вопрос о роли иммунного воспаления в патогенезе атеросклероза остается дискуссионным. Хотя в крови больных с ИБС обнаруживают значительное содержание антител к окисленным ЛПНП, окончательно не установлено, оказывают они про- или антиатерогенный эффект. С одной стороны, неоднократно показано, что у животных, иммунизированных чужеродным антигеном, а также в условиях отторжения трансплантата происходит ускоренное развитие атеросклероза, и высокий титр в крови антител к окисленным ЛПНП является прогностическим признаком его прогрессирования. Помимо этого, окисленные ЛПНП способствуют активации Т-клеток в атеросклеротической бляшке, а антитела к окисленным ЛПНП обнаружены как в циркуляции, так и непосредственно в бляшке, что свидетельствует о наличии как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Установлено также, что применение рапамицина - антибиотика, обладающего иммуносупрессивными свойствами, предупреждает ускоренное развитие атеросклероза в сосудах пересаженного сер­дца, значительно ослабляет миграцию, пролиферацию ГМК и развитие рестеноза при проведении ангиопластики и имплантации стента [165].

Показано также, что активация иммунной системы путем внут­ривенного введения кроликам, содержащимся на атерогенной диете, ЛПС в дозе 1,25-2,5 мкг 1 раз в неделю сопровождалась через 8 нед трехкратным усилением поражения аорты [153]. На этом основании было сделано заключение, что активация иммунной системы и высокий титр антител к окисленным ЛПНП способствуют развитию воспаления и ускоряют атерогенез [154].

Неоднократно показано также, что иммунодефицит (отсутствие как В-, так и Т-клеток) задерживает развитие атеросклероза, тогда как активация СВ4+ Т-клеток способствует его ускоренному прогрессированию. У иммунодефицитных мышей с отсутствием апоЕ площадь липидных поражения аорты была умень­шена на 73 %, а введение им СО4+ Т-клеток нормальных мышей вызывало увеличение площади поражения на 164%. Это сочеталось с инфильтрацией введенных Т-клеток в повреждение, по­вышением уровня циркулирующего 1РМ-у. У животных с генетическим отсутствием как апоЕ, так и рецепторов 1РМ-у также отмечается замедление атеросклеротического сосудистого поражения, и это означает, что 1РМ-у является одним из важнейших проатерогенных факторов иммунной природы [304].

С другой стороны, неоднократно было отмечено, что иммунизация кроликов как с генетической, так и алиментарной ГХЕ гомологичными окисленными ЛПНП или ЛП, модифицированными МДА, приводящая к резкому возрастанию титра 1§О, сопровождается существенным замедлением формирования атеросклеротической бляшки. Наличие после иммунизации 1§С-антител указывало на участие Т-лимфоцитов в запуске В-клеточного ответа [1981. При этом содержание в крови антител к модифи­цированным ЛПНП четко коррелировало с уменьшением выраженности поражения, что свидетельствовало о защитном характере гуморального иммунного ответа в раннюю стадию развития атеросклероза, основанном на удалении окисленных ЛПНП из крови с участием антител. Об этом свидетельствуют данные и других исследований, в которых была установлена обратная зави­симость между содержанием в крови больных с ИБС окисленных ЛПНП и титром антител к ним, а также между титром антител к окисленным ЛПНП и количеством содержащих их циркулирующих иммунных комплексов. Помимо этого, в ряде работ было установлено, что у лиц с ГХЕ титр антител к окисленным ЛПНП снижен, а между ТИМ сонной артерии и титром антител к ЛПНП, окисленным и модифицированным МДА, отмечают обратную зависимость [118].

В исследованиях на мышах с генетическим отсутствием апоЕ показано, что иммунизация гомологичным гомогенатом атеросклеротической бляшки или гомологичными ЛПНП, модифицированными МДА, сопровождается возрастанием титра антител 1§С, снижением уровня ХС в сыворотке и уменьшением выраженности атеросклеротического поражения. Помимо этого, примерно до 10 % Т-клеток, выделяемых из атеросклеротической бляшки, специфически реагировали с окисленными ЛПНП, что означает участие в качестве защитных антиатеросклеротических механизмов как гуморальных, так и клеточных иммунных реакций на окисленные ЛПНП.

Результаты ряда других исследований также свидетельствуют о защитном антиатерогенном характере клеточно-медиируемых иммунных реакций в условиях ГХЕ и при повреждении стенки артерии. Так, генетическая разновидность мышей и крыс с дефицитом Т-клеток характеризуется повышенной воспроизводимостью осклероза, а угнетение функции Т-клеток циклоспорином А их удаление с помощью моноклональных антител у мышей и оликов как с ГХЕ, так и с нормальным содержанием ХС в крови способствует выраженному развитию неоинтимы после поврежде­ния стенки сосуда. Об этом свидетельствует и тенденция к ускорен­ному развитию атеросклероза при содержании на атерогеннои диете мышей с генетическим дефицитом цитолитических Т-клеток, сочетающимся с нарушением активности естественных Т-киллеров. Предполагают, что возможность иммунизации предупреждать ремоделирование стенки сосуда и образование атеросклеротической бляшки в значительной степени определяется клеточным звеном иммунного ответа на модифицированные ЛПНП [198]. Угнетение Т-лимфоцитов в этих условиях циклоспорином А значительно ускоряло развитие атеросклероза без влияния на титр антител к окисленным ЛПНП. По-видимому, активация клеточного иммунного ответа способствует ускоренному удалению окисленных ЛПНП из интимы и ограничению воспалительной реакции. Помимо этого, 1РМ-у, высвобождаемый Т-клетками, подавляет пролиферацию ГМК.

Замедление прогрессирования атеросклероза у животных с генетическим отсутствием апоЕ или В,Е-рецепторов после иммунизации окисленными ЛПНП может определяться тем, что моно-клональные антитела связывают эпитопы модифицированных ЛПНП, которые являются лигандами скевенджер-рецепторов. В результате они блокируют захват окисленных ЛПНП макрофагами и оказывают антиатерогенное действие, предупреждая появление пенистых клеток [243].

Сложный характер участия иммунного ответа в патогенезе атеросклероза отчетливо проявился при исследовании 529 пациентов, которым была выполнена коронароангиография. Титр антител 1§О к окисленным ЛПНП практически не отличался в группах пациентов с отсутствием или наличием ИБС, с различной выраженностью стеноза. Не было также установлено отличий в группах пациентов с наличием и отсутствием ОКС [231]. В других исследованиях было установлено как повышение титра антител к окисленным ЛПНП у пациентов с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом, особенно у лиц с нестабильной стенокардией и острым ИМ, так и наличие обратной зависимости между титром антител к окисленным ЛПНП и содержанием общего ХС в сывороткеНаличие обратной зависимости между содержанием окисленных ЛПНП и титром антител к ним в крови больных с ИБС означает, что антитела к окисленным ЛПНП способствуют их удалению из крови путем связывания и образования иммунных комплексов. Однако результаты этого процесса могут иметь двойственный характер: на фоне избытка антител образуются крупные иммунные комплексы, которые абсорбируются на поверхности эритроцитов и быстро элиминируются из крови, обладают слабим провоспалительным действием, не активируют систему комплемента, и потому конечный эффект будет антиатерогенным. Однако при избытке антигена, то есть окисленных ЛПНП, происходит усиленное образование мелких и средних иммунных комплексов, которые активируют макрофаги, фиксируются на эндотелии и активируют систему комплемента с развитием локального воспаления и повреждением эндотелиоцитов [246].

Двойственный характер влияния иммунной системы на развитие экспериментального атеросклероза и пострансплантацион-ной васкулопатии установлен и при определении роли Т-лимфо-цитов и СВ40-сигнальной системы в развитии иммунного воспаления и утолщения интимы в условиях ГХЕ и после поврежде­ния стенки артерии. Иммунный медиатор - лиганд СО40Ь - и его рецептор СВ40 локализуются на клетках, вовлекаемых в им­мунный ответ (Т- и В-лимфоциты, моноциты), а также на фибробластах, эндотелиоцитах, сосудистых ГМК. Взаимодействие СВ40 с СВ40Ь сочетается с активацией Т- и В-клеток, экспрессией цитокинов, хемокинов, ММРз, ТФ, молекул адгезии лейкоцитоз и вызывает развитие иммунно-воспалительной реакции. Поэтому угнетение СО40-СВ40Ь-сигнальной системы предупреждает развитие воспаления в стенке сосуда, а применение антител к СО40Ь у кроликов с ГХЕ сопровождается угнетением апоп-тоза ГМК в атеросклеротической бляшке, который запускается активацией СО40, возрастанием содержания коллагена в бляшке и способствует ее стабилизации.

В то же время, устранение Т-лимфоцитов, как и отсутствие взаимодействия СО40-СО40Ц приводят к значительной стимуляции развития неоинтимы в ответ на повреждение. Показано, что У крыс с отсутствием СВ40Ь наложение манжеты на сонную артерию сопровождалось в 3 раза более выраженным утолщением стенки, чем у нормальных животных. Выраженность ответа была аначогичной таковой у мышей с истощением пула Т-клеток пу введения антител к СО4 и СО8. Введение мышам с отсутстви-ГО40Ь клеток нормальной селезенки уменьшало выраженность 6 ета до уровня, отмечаемого у нормальных животных. Эти данные свидетельствуют о том, что Т-лимфоциты оказывают угнетающее действие на развитие неоинтимы в ответ на повреждение, и Ср40-сигнальный путь играет существенную роль в этом ответе. Механизм увеличения интенсивности образования интимы у мышей с отсутствием СО40Ь остается неясным. Возможной причиной является то, что в подобных условиях не происходит активация Т-клеток и макрофагов и, соответственно, не увеличивается продукция 1РМ-у, ИЛ-6, ИЛ-8. Так как для 1РМ-у характерно угнетающее действие на пролиферацию и дедифференциацию ГМК, то эффект отсутствия СО40Ь может быть объяснен угнетением продукции 1РМ-у.

Неоднозначная роль иммунной системы в атеросклеротичес-ком поражении стенки сосуда показана в исследованиях, проведенных на мышах. Установлено, что угнетение иммунного ответа, как и дефицит Т-лимфоцитов, сочеталось с замедленным развитием атеросклеротического поражения аорты при содержании животных на атерогенной диете, но приводило к увеличению количества пролиферирующих клеток в неоинтиме и ее массы при баллонном повреждении сонной артерии. Защитный эффект Т-лимфоцитов при повреждении стенки сосуда может объясняться высвобождением 1РМ-у, угнетающего пролиферацию клеточных элементов интимы, тогда как преобладание В-клеточного ответа в условиях атерогенной диеты способствует повреждению стенки и усиливает гиперпластическую реакцию [305].

Хотя участие аутоиммунного фактора в патогенезе атеросклероза является общепризнанным, пока остается неясным, являются ли модифицированные ЛП единственным аутоантигеном. Другим кандидатом на эту роль являются «белки температурного шока» (Н5?8) - внутриклеточные белки, которые экспрессируются практически всеми клетками организма в различных стрессорных ситуациях, включая гипертермию, механические воздействия, ишемию, инфекцию, стимуляцию оксидантами и хемокинами. С помощью этих белков осуществляется защита клеток от подобных повреждающих воздействий, но при гиперпродукции в различных стрессорных условиях они могут презентироваться на клеточной мембране, стимулируя аутоиммунный от­вет.

В нормальных условиях один из представителей этого семейства внутриклеточных белков — Н8Р60 — экспрессируется в митохондриях. Он обладает свойствами мощного иммуногена, ц инфицирование бактериями сопряжено со значительной реактивностью лимфоцитов к бактериальному Н5Р60 [156]. Т-лимфоци-ты, иммунизированные бактериальным Н8Р60, склонны к перекрестной реакции с человеческим Н8Р60, который экспрессируется на поверхности эндотелиоцитов в условиях механического стресса, и предполагают, что это может лежать в основе инициации атеросклероза [292]. В частности, при исследовании 141 юноши 17-18 лет установлена четкая прямая зависимость увеличения ТИМ сонной и бедренной артерий от титра антител к человеческому или микобактериальному Н8Р60. Значимость этого фактора возрастала при сочетании с высоким диастолическим АД, курением, низким уровнем ХС ЛПВП. При этих условиях повышенные значения ТИМ наблюдали у 60 % пациентов [142].

Уменьшение содержания Н8Р60 в митохондриях происходит при гипоксии/реоксигенации, при резком уменьшении продукции и содержания АТФ и приводит к апоптозу клетки. При этом Н8Р60 перемещается на клеточную мембрану, что и лежит в ос­нове развития аутоиммунной реакции. Характерно, что в этих условиях содержание Н8Р72 возрастает на 80—100 % [95].

Хотя биологическая роль Н8Р8 заключается в защите клеток от повреждения, вызванного стрессорными факторами, они принимают участие в генезе различных патологических процессов, и в зонах атеросклеротического поражения обнаруживается усиленная экспрессия Н8Рк. Факторы риска развития атеросклероза -инфекции, окисленные ЛПНП, оксидантный и биомеханический стрессы, артериальная гипертензия - вызывают гиперэкспрессию НЗРк в эндотелиоцитах, макрофагах, ГМК. В нормальных условиях они локализуются внутриклеточно, но обнаружи­ваются и в крови в растворенной форме (зН8?8) в концентрации, коррелирующей с выраженностью патологического процесса. зН8Р§ специфически связываются с 1о11-Ше рецепторами (ТЬК4) на макрофагах, приводя к усиленной продукции провоспалительных цитокинов и экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах. Эти ответы медиируются активацией фактора КР-кВ. Н8Р§ могут также играть роль аутоантигена: у пациентов с атеросклерозом в крови отмечается повышенный титр аутоантител к Н8Р8, а в атеросклеротической бляшке - специфичные к ним Т-лимфоциты. ЭтиРяд бактерий также содержит Н8Рк; их продуцируют, прежде всего, микробные возбудители типа СЫатШа рпеитотае, которые реплицируются внутриклеточно, и антитела к которым отмечают у 50—80 % всего взрослого населения. Поэтому высокий титр антител к микобактериальному Н8Р65 у лиц с атеросклерозом, как правило, четко коррелирует с наличием сероположительности к СЫатШа рпеитотае. В пораженных атеросклерозом сонных артериях человека хламидиальные Н8Р§ обнаруживали у 50 % пациентов; у 77 % из них они локализовались в макрофагах атеросклеротической бляшки. При исследовании 405 пациентов с ИБС установлено, что одновременное наличие антител к Н8Р8 и СЫатШа рпеитотае сочеталось с резким (в среднем в 82 раза) возрастанием риска развития ИБС.

Между Н8Рз бактерий и людей возможна перекрестная иммунная реакция. Поэтому антитела к Н8Р могут возникать как при повреждении собственных клеток с последующим аутоиммунным повреждением стенки сосуда, так и при микробактериальной инфекции. Показано, что уровень антител к Н8Р65 достоверно повышен у значительного числа лиц с явлениями атеросклеротического поражения венечных и сонных артерий даже без клинических симптомов системного воспаления, а иммунизация нормальных кроликов Н8Р65 индуцирует развитие атеросклеротических изменений. В исследовании динамики атеросклеротического поражения сонных артерий с интервалом в 5 лет уровень антител к Н8Р65 отчетливо коррелировал с толщинойинтимы, титром антител к Л ПС, бактериальными факторами, маркерами воспаления. Кроме того, в зоне атеросклеротического поражения закономерно выявляли цитотоксические Т-клетки, специфичные к Н5Р60/65 [69].

Помимо способности вызывать аутоиммунный ответ, Н8Р$ обладают цитокиноподобной активностью и индуцируют продукцию ФНО-а и ММР в макрофагах, а также экспрессию Е-селектина, молекул адгезии 1САМ-1 и УСАМ-1 и продукцию ИЛ-6 в клетках эндотелия, приводя к развитию воспалительной реакции [144].

Особое значение в семействе ШР§ принадлежит Н5Р47, так как он специфически связывается с молекулами проколлагена в эндоплазматическом ретикулуме и принимает участие в их процессинге и секреции. На модели нефросклероза показано, что синтез коллагена прямо коррелирует с экспрессией Н8Р47. После баллонного повреждения сонной артерии крысы высокий уровень экспрессии Н5Р47 отмечался уже в конце первых суток и поддерживался на протяжении 7 сут. Эти изменения сочетались с увеличением продукции коллагена ГМК интимы и медии, коррелирующим с уровнем экспрессии Н5Р47. В культуре ГМК аорты человека аналогичная гиперэкспрессия Н8Р47 и коллагена отмечена при действии ФНО-а. Поэтому аутоантитела к Н8Р47 могут принимать существенное участие в процессе дестабилизации бляшки [186].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что воспаление является одним из ведущих компонентов патогенеза атеросклероза и определяет скорость его прогрессирования, характер нарушений обмена липидов и ЛП и выраженность клинических проявлений. Воспаление может иметь первичный системный характер, приводя к нарушению обмена ЛП и появлению их модифицированных атерогенных форм, а может развиваться вторично как ответ на нарушенный метаболизм липидов и ЛП крови. В этом случае воспаление проявляется в большей степени локально и определяет, главным образом, динамику процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке, прежде всего ее стабильность и возможность разрушения с развитием ОКС. Клеточные и гуморальные иммунные реакции, возникающие в ответ на атерогенную модификацию ЛП, на определенном этапе имеют защитный характер и способствуют удалению из крови модифицированных ЛП, которые являются как аутоантигенами, так и важшими липидными факторами атерогенеза. Однако при рез-НСм возрастании их содержания в крови иммунное воспаление К пяет защитный характер и приводит к усиленному повреждению и ремоделированию стенки сосуда в результате гибели ее клеточных элементов и разрушения матриксных белков Т-цитотоксическими клетками, лейкоцитами, макрофагами, высвобождаемыми ими медиаторами и компонентами системы комплемента.