

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1881>

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК: МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

М.И. Казакова^{1,2}

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь¹

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²

E-mail: dr.1kazakova@yandex.by

УДК 616.13.002.2-004.6-076-097-091

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М.И. Казакова. Клеточный состав атеросклеротических бляшек: механизмы иммунорегуляции сосудистой стенки. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1881–1884.

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание артерий, возникающее в процессе сложного взаимодействия между факторами риска (холестерин липопротеинов низкой плотности, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и т.д.), компонентами сосудистой стенки, а также иммунными и воспалительными клетками. Различные клетки из интимы, медиа, адвентиции и периваскулярной жировой ткани не только составляют неповрежденную и нормальную стенку артериального сосуда, но и участвуют в воспалительной реакции при атеросклерозе.

Процесс атеросклероза запускается активацией эндотелия, за которым следует каскад событий (накопление липидов, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, трансформация фибробластов в миофибробласты). Возникающая в результате атеросклеротическая бляшка вызывает сужение сосуда и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. В статье рассматриваются результаты последних исследований, которые раскрывают роль различных клеток стенки артериального сосуда, а также клеток врожденного и адаптивного иммунитета в развитии атеросклероза.

CELLULAR STRUCTURE OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN THE ARTERIAL WALL

M. Kazakova^{1,2}

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

Key words: atherosclerosis, inflammation, fibroblasts, macrophages, smooth muscle cells.

FOR REFERENCES. M. Kazakova. Cellular structure of atherosclerotic plaques: immunoregulatory mechanisms in the arterial wall. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no. 1, pp. 1881–1884.

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arteries that occurs during a complex interaction between risk factors (low-density lipoprotein cholesterol, obesity, diabetes mellitus, hypertension, smoking, etc.), components of the vascular wall, as well as immune and inflammatory cells. Various cells from intima, media, adventitia and perivascular adipose tissue not only make up an intact and normal arterial vessel wall, but also participate in the inflammatory reaction in atherosclerosis.

The process of atherosclerosis is initiated by activation of the endothelium, followed by a cascade of events (accumulation of lipids, migration and proliferation of smooth muscle cells, transformation of fibroblasts into myofibroblasts). The atherosclerotic plaque causes narrowing of the vessel and leads to cardiovascular complications. The article reviews the results of recent studies that reveal the role of various cells of the arterial vessel wall, as well as cells of innate and adaptive immunity in the development of atherosclerosis.

Введение

Несмотря на непрерывный прогресс в области интервенционных и хирургических методов лечения ишемической болезни сердца, последняя остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Для того чтобы предотвратить развитие и прогрессирование атеросклероза, необходимо лучше понимать механизмы, которые лежат в основе атерогенеза. Одним из важных направлений в исследовании атеросклероза является изучение структуры атеросклеротических бляшек, а также клеток, участвующих в их формировании (эндотелиальных, гладкомышечных и иммуннокомпетентных клеток) и роли внеклеточного матрикса.

Стенка коронарной артерии состоит из трех слоев: внутренней оболочки (*tunica intima*, интима), средней оболочки (*tunica media*, медиа) и наружной оболочки (*tunica adventitia*, адвентиция). Атеросклероз влияет на структуру и функцию всех трех слоев сосудистой стенки.

Внутренняя оболочка (интима)

Интима состоит из слоя продольно ориентированных эндотелиальных клеток, которые обращены в просвет кровеносных сосудов.

Di Wang et al. называют интиму эндокринным «органом» сердечно-сосудистой системы с чрезвычайно активным метаболизмом и чрезвычайно сложными функциями [2].

Эндотелий является первым барьером для клеток, молекул или патогенов, циркулирующих в крови, предотвращая их проникновение в стенку артерии.

Эндотелиальные клетки распознают и преобразуют сигналы, продуцируют многочисленные биологически активные вещества, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, клеточной пролиферации, координации острых и хронических воспалительных реакций в стенке артерии [2, 3].

Иницируя ряд патофизиологических изменений, эндотелиальная дисфункция является важной причиной развития и прогрессирования атеросклероза [4].

Атерогенный процесс начинается с накопления в субэндотелиальном слое липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к активации эндотелиальных клеток. Они экспрессируют молекулы, которые способствуют и усиливают адгезию и миграцию лейкоцитов, главным образом моноцитов, к стенке сосуда, такие как молекула клеточной адгезии сосудов (VCAM), молекула межклеточной адгезии (ICAM) и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1).

Моноциты прикрепляются к поверхности эндотелиальной клетки, проникают в субэндотелиальный слой и фагоцитируют ЛПНП, превращаясь в богатые холестерином пенистые клетки. Накопление этих пенистых клеток способствует росту атеросклеротической бляшки и развитию провоспалительной среды [5].

После эрозии или разрыва бляшки поврежденные эндотелиальные клетки выделяют повышенное количество тромбоцитарных факторов (фактора Виллебранда и тромбосана A2) и пониженное количество антитромботических факторов, что приводит к атеротромбозу [2].

Средняя оболочка (медиа)

Средняя оболочка состоит из нескольких слоев гладкомышечных клеток (ГМК), которые продуцируют внеклеточный матрикс. Толщина средней оболочки нормальных коронарных артерий составляет от 125 до 350 мкм, в то время как в пораженной атеросклерозом коронарной артерии ее толщина значительно меньше (от 16 до 190 мкм) [6].

Накопление ЛПНП, активация эндотелия и воспалительные реакции при развитии атеросклеротических поражений приводят к «активации» или «фенотипическому переключению» гладкомышечных клеток. ГМК обладают как сократительными, так и синтетическими функциями, экспрессируют различные сократительные белки, такие как гладкомышечный α -актин (α -SMA или ACTA2), тяжелые цепи миозина SM, SM-1 и SM-2, кальпонин и смутелин [7, 8]. ГМК реагируют на такие сигналы, как ацетилхолин и норадреналин, которые регулируют просвет сосудов и кровоток и поддерживают артериальный тонус.

Во время атерогенеза ГМК претерпевают фенотипические изменения: подавляют экспрессию генов-маркеров дифференцировки, которые кодируют сократительные белки, тяжелые цепи миозина, а экспрессируют маркеры мезенхимальных стволовых клеток и миофибробластов. В результате гладкомышечные клетки подвергаются клеточной пролиферации и миграции и увеличивают выработку внеклеточного матрикса, протеогликанов и других белков [5, 9].

В ответ на различные стимулы ГМК могут также экспрессировать маркеры, характерные для остеобластов, хондроцитов, адипоцитов и пенистых клеток макрофагального происхождения. Трансформация нормального сократительного типа ГМК в остеогенный/хондрогенный фенотип приводит к кальцификации стенки сосуда [10].

В результате исследования коллектива авторов Allahverdian S. et al. было выявлено,

что около 40% пенистых клеток при прогрессирующем поражении коронарных артерий человека экспрессируют на своей поверхности как маркеры ГМК (АСТА2), так и маркеры макрофагов (CD68+), однако невозможно достоверно уточнить, являются ли они предшественниками ГМК или макрофагов.

Согласно имеющимся данным, ГМК обеспечивают стабильность атеросклеротической бляшки: нестабильные бляшки имеют более тонкую фиброзную капсулу и пониженное содержание ГМК в ней [12]. Однако недавние исследования показывают, что функция ГМК может сильно меняться в зависимости от фенотипа ГМК, которые также могут приобретать маркеры и свойства макрофагов. Трансформация ГМК в «макрофагоподобные» клетки может быть вызвана накоплением липидов в бляшке, что было продемонстрировано в исследованиях на культивируемых ГМК: холестеринная нагрузка активировала провоспалительную готовность и «маркеры макрофагов» в ГМК, индуцируя их фагоцитарную активность [9, 13].

Наружная оболочка (адвентиция)

Наружная оболочка артерии состоит из соединительной ткани с коллагеновыми и эластическими волокнами, *vasa vasorum*, адренергических нервов, иммунных клеток и лимфатических сосудов. Толщина адвентиции колеблется от 300 до 500 мкм [6]. Основными клетками адвентиции являются фибробласты. Они обладают способностью дифференцироваться в миофибробласты, в основном активируемые трансформирующим фактором роста β (TGF- β). Миофибробласты мигрируют в интиму и продуцируют провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, молекулы адгезии. Степень инфильтрации воспалительных клеток в адвентицию, которая может привести к образованию третичных лимфоидных органов, коррелирует с тяжестью атеросклеротических бляшек [3, 14].

Роль макрофагов и Т-лимфоцитов в развитии атеросклероза

Макрофаги являются одним из основных типов клеток врожденной иммунной системы. Они регулируют воспаление и устраняют инфекцию, а также высвобождают цитокины для регуляции других иммунных клеток [15]. Макрофаги поляризируются на разные подмножества под воздействием сигналов микроокружения (различные цитокины, модифицированные липопротеины). Макрофаги, участвующие в формировании атеросклеротических бляшек, делятся на два основных фенотипа: классически активируемые (провоспалительные, M1, CD68) и альтернатив-

но активируемые (противовоспалительные, M2, CD163) [16].

Макрофаги M1, благодаря наличию на их поверхности рецепторов, могут захватывать окисленные ЛПНП, что приводит к их активации и дифференцировке в пенистые клетки. Этот фенотип макрофагов секретирует различные воспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6), вызывая активацию воспалительных путей. В исследовании Stöger, J.L. et al. на основе гистологического анализа бляшек человека выявлены различия в локализации макрофагов M1 и M2. Макрофаги M1 преимущественно оседают в подверженных разрыву областях бляшки. Эти данные также подтверждают предположение о том, что макрофаги M1 преимущественно связаны с прогрессированием бляшек и последующими тромботическими осложнениями [17]. Макрофаги фенотипа M2 являются атеропротективными и оказывают противовоспалительное действие, снижают окислительное фосфорилирование и отвечают за стабилизацию и регрессию бляшек. Механизмы, которые минимизируют воспаление, усиливают деградацию липидов и предотвращают образование пенистых клеток, уменьшают прогрессирование атеросклероза [15, 18].

На начальных этапах атеросклероза циркулирующие в крови моноциты попадают в очаги повреждения и дифференцируются в воспалительные макрофаги, способствуя прогрессированию атеросклероза за счет секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, поддерживая местное воспаление. Ранее считалось, что накопление макрофагов в стенке артерии происходит путем дальнейшего привлечения и дифференцировки циркулирующих моноцитов. Однако исследование Robbins et al. продемонстрировало, что, как только макрофаги локализируются в бляшке, они способны к самопролиферации и поддержанию воспаления [19].

Shankman, L. S. с соавт. в ряде экспериментов по отслеживанию генетической линии на мышах показали, что примерно 40% макрофагов в атеросклеротических бляшках были получены в результате трансдифференцировки клеток, полученных из гладкомышечных клеток, а не из клеток костного мозга [13].

Макрофаги представляют собой самую большую клеточную популяцию в стенке аорты при атеросклерозе. По данным исследования Cochain C. et al. (2018), при умеренном атеросклерозе популяция макрофагов в стенке аорты составляет 28,9% от общего количества CD45+ клеток, тогда как при прогрессирующем атеросклерозе, эти проценты увеличиваются до 49,6% от общего количества CD45+ лейкоцитов [18].

В совокупности эти результаты указывают на то, что макрофаги происходят как

из клеток костного мозга, так и из гладкомышечных клеток сосудистой стенки и играют важную роль в атерогенезе, регуляции стабильности бляшек и их разрушения.

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты – это адаптивные иммунные клетки, которые также демонстрируют значительную функциональную гетерогенность. Подтип Т-лимфоцитов (Th1-клетки) считается провоспалительным из-за его связи с макрофагами M1 и секреции интерферона- γ (IFN- γ). Th1-клетки являются доминирующей популяцией Т-клеток в бляшках человека, и многочисленные исследования демонстрируют, что Th1-клетки являются проатерогенными [18]. Другой подкласс Т-лимфоцитов, известный как Th2-лимфоциты, может приглушать воспаление, выделяя противовоспалительные цитокины, такие как IL-10, и препятствует дифференцировке проатерогенных Th1-клеток [19]. Также в составе атеросклеротической бляшки были обнаружены Th17-лимфоциты, синтезирующие IL-17. Продукция данного цитокина усиливает иммунный ответ и способствует прогрессированию атеросклероза [20, 21].

REFERENCES

- Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., Jamison D.T., Murray C.J.L. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 2006, vol. 367, no. 9524, pp. 1747–1757. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68770-9.
- Wang D., Wang Z., Zhang L., Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2017, 8135934. https://doi.org/10.1155/2017/8135934.
- Milutinović A., Šuput D., Zorc-Plesković R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, vol. 20, no 1, pp. 21–30. doi:10.17305/bjbm.2019.4320.
- Gimbrone Jr M.A., García-Cardeña, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, vol. 118, no 4, pp. 620–636. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
- Tabas I., García-Cardeña G., Owens G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*, 2015, vol. 209, no 1, pp. 13–22. https://doi.org/10.1083/jcb.201412052.
- Waller B.F., Orr C.M., Slack J.D., Pinkerton C.A., Van Tassel J., Peters T. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques—Part I. *Clin Cardiol*, 1992, vol. 15, no 6, pp. 451–457. https://doi.org/10.1002/clc.4960150613.
- Tellides G., Pober J.S. Inflammatory and immune responses in the arterial media. *Circ Res*, 2015, vol. 116, no. 2, pp. 312–22. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301312.
- Durham A.L., Speer M.Y., Scatena M., Giachelli C.M., Shanahan C.M. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*, 2018, vol. 114, no 4, pp. 590–600. https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010.
- Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, vol. 118, no 4, pp. 692–702. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
- Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*, 2011, vol. 109, no. 6, pp. 697–711. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234914.
- Allahverdiyan S., Chehroudi A.C., McManus B.M., Abraham T., Francis G.A. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis. *Circulation*, 2014, vol. 129, no 15, pp. 1551–1559. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005015.
- Misra A., Rehan R., Lin A., Patel S., Fisher E.A. Emerging Concepts of Vascular Cell Clonal Expansion in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, vol. 42, no 3, pp. 74–84. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316093.
- Shankman L.S., Gomez D., Cherepanova O.A., Salmon M., Alencar G.F., Haskins R.M., Swiatlowska P., Newman A.A., Greene E.S., Straub A.C., Isakson B., Randolph G.J., Owens G.K. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nat Med*, 2015, vol. 21, no 6, pp. 628–637. https://doi.org/10.1038/nm.3866.
- Akhavanpoor, M., Gleissner, C., Akhavanpoor, H., Lasitschka, F., Doesch, A., Katus, H. (2018). Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*, 2018, vol. 32, pp. 8–14. https://doi.org/10.1016/j.
- Eshghjoo S., Kim D.M., Jayaraman A., Sun Y., Alaniz R.C. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes (Basel)*, 2022, vol. 13, no 5, p. 756. https://doi.org/10.3390/genes13050756.
- Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*, 2000, vol. 164, no 1, pp. 6166–6173. https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166.
- Stöger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Manca M., van der Loos C.M., Biessen E.A.L., Daemen M.J.A.P., Lutgens E., de Winther M.P.J. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2012, vol. 225, no 2, pp. 461–468. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
- Bartlett B., Ludewick H.P., Misra A., Lee S., Dwivedi G. Macrophages and T cells in atherosclerosis: a translational perspective. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, vol. 317, no 2, pp. 375–386. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00206.2019.
- Robbins C.S., Hilgendorf I., Weber G.F., Theurl I., Iwamoto Y., Figueiredo J.-L., Gorbato R., Sukhova G.K., Gerhardt L.M.S., Smyth D., Zavitz C.C.J., Shikata E.A., Parsons M., van Rooijen N., Lin H.Y., Husain M., Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F.K. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*, 2013, vol. 19, no. 9, pp. 1166–1172. https://doi.org/10.1038/nm.3258.
- Libby P., Nahrendorf M., Swirski F.K. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded “Cardiovascular Continuum”. *J Am Col Cardiol*, 2016, vol. 67, no. 9, pp. 1091–1103. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048.
- Saranchina Y.V., Dutova S.V. et al. Kletchnyj sostav ateroskleroticheskij blyashek [Cellular composition of atherosclerotic plaques]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, no 1. https://doi.org/10.17513/spno.27373. (in Russian).

Заключение

Согласно последним исследованиям, образование атеросклеротических бляшек является результатом постоянной борьбы между процессами, способствующими воспалению, и процессами, направленными на его подавление. При этом разные типы клеток могут обладать как проатерогенным (провоспалительным) эффектом, так и обладать атеропротективными свойствами. Преобладающий тип клеток будет определять выраженность и направленность атеросклеротического процесса. Последующее изучение клеточного состава атеросклеротических бляшек и его сопоставление с показателями периферической крови позволит определить стадию атеросклеротического процесса и оценить нестабильность бляшки, что обозначит более конкретные цели для модуляции заболевания и разработки потенциальных методов лечения.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.01.2023