

## Особенности Т-клеточного ответа при атеросклерозе. Возможности в диагностике и лечении

А.М. ШИНОВА, А.В. ПОТЕХИНА, А.Ю. ФИЛАТОВА, Е.А. НОЕВА, А.К. ОСОКИНА, А.Д. ГВОЗДЕВА,  
С.И. ПРОВАТОРОВ, А.Г. ОВЧИННИКОВ, Т.И. АРЕФЬЕВА.

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Резюме

Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание крупных артерий, в инициации и прогрессии которого активное участие принимают различные субпопуляции Т-лимфоцитов. Т-хелперы 1, 17, 9, 22, CD8+ Т-лимфоциты обладают проатерогенными свойствами, поддерживая воспалительную реакцию в стенке сосуда. Регуляторные Т-лимфоциты подавляют эффекторную активность вышеупомянутых клеток. Экспериментальные иммунотерапевтические подходы, в результате которых модулировались количество и/или функциональная активность ряда клеток иммунной системы, продемонстрировали антиатерогенный потенциал. В настоящее время активно разрабатываются методики таргетного воздействия на хронический воспалительный процесс в стенке сосуда, и дальнейшее преобразование результатов экспериментальных моделей в эффективные и безопасные методы лечения является высокоперспективной задачей.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, воспаление, клеточный иммунитет, Т-лимфоциты, иммунотерапия атеросклероза.

## Peculiarities of the T-cell response in atherosclerosis. Opportunities in diagnostics and treatment

A.M. SHCHINOVA, A.V. POTEKHINA, A.YU. FILATOVA, E.A. NOEVA, A.K. OSOKINA, A.D. GVOZDEVA,  
S.I. PROVATOROV, A.G. OVCHINNIKOV, T.I. AREFIEVA

Federal State budget organization National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation.  
15a, 3d Cherepkovskaya St., 121552, Moscow, Russian Federation.

### Summary

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of large arteries, the initiation and progression of which is actively involved in various subpopulations of T-lymphocytes. T-helpers 1, 17, 9, 22, CD8+ T-lymphocytes have proatherogenic properties, supporting an inflammatory reaction in the vessel wall. Regulatory T-lymphocytes inhibit the effector activity of the above cells. Experimental immunotherapeutic approaches, which modulated the number and/or functional activity of a number of immune system cells, demonstrated antiatherogenic potential. At present, methods of targeting the chronic inflammatory process in the vessel wall are being actively developed, and further transformation of the results of experimental models into effective and safe methods of treatment is a highly promising task.

**Key words:** atherosclerosis, coronary heart disease, inflammation, cell immunity, T-lymphocytes, atherosclerosis immunotherapy.

### Сведения об авторах:

Шинова Александра Михайловна — лаборант-исследователь лаборатории клеточной иммунологии.

Потехина Александра Викторовна — к. м. н., н. с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца.

Филатова Анастасия Юрьевна — м. н. с. лаборатории клеточной иммунологии.

Ноева Елена Александровна — к. м. н., с. н. с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца.

Осокина Анна Константиновна — аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца.

Гвоздева Анна Дмитриевна — ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца.

Проваторов Сергей Ильич — д. м. н., вед. н. с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца.

Овчинников Артем Германович — д. м. н., вед. н. с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий.

Арефьева Татьяна Игоревна — д. б. н., руководитель лаборатории клеточной иммунологии.

## **Особенности Т-клеточного иммунитета при атеросклерозе**

В формировании атеросклеротических поражений артерий участвует множество типов иммунных клеток, которые продуцируют спектр цитокинов и других биологически активных молекул. Пусковым механизмом любого иммунного процесса является антиген-специфическое межклеточное взаимодействие. В случае атеросклероза (АС) в качестве антигена (аутоантигена) выступают липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и их производные, белки теплового шока, конечные продукты гликирования белков, свободный гемоглобин и другие. Антиген-специфические взаимодействия, по-видимому, доминируют на этапе инициации атерогенеза. В дальнейшем течении АС на лидирующие позиции выходят антиген-неспецифические события, зависящие от общего количества клеток-участников, их состава и функциональной способности, продуцируемых цитокинов, активности гуморального иммунитета и других. Это предположение косвенно подтверждается отсутствием на настоящий момент в клинической практике препаратов, подавляющих атерогенные антиген-специфические реакции, несмотря на колоссальный пул исследований, посвященных разработке такого рода лечения. При этом препараты, активно подавляющие воспаление за счет антицитокинового воздействия, доказали свою эффективность в клинических исследованиях. Около десяти лет назад появились и стали накапливаться клинические данные о дисбалансе регуляторных и эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Т-клеточные компоненты, составляющие атеросклеротическую бляшку (АСБ), гетерогенны по составу и функциям. Так, Т-хелперы (Тх) 1 и Тх17 осуществляют проатерогенное действие за счет синтеза провоспалительных цитокинов и межклеточных взаимодействий. Различные субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов оказывают антиатерогенный эффект, реализованный посредством продукции противовоспалительных цитокинов и контактного подавления функциональной активности Тх и антигенпрезентирующих клеток (АПК). В дальнейшем течении атерогенеза анти- и проатерогенные Т-клетки оказывают противоположное действие на экспрессию молекул адгезии и костимуляторных молекул, синтез цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), а также на молекулярные и клеточные компоненты стабильности АСБ.

### **1. Тх1**

Тх1 являются самой многочисленной субпопуляцией CD4<sup>+</sup>-клеток, выявляемых в АСБ, и обладают наиболее выраженными атерогенными свойствами. Тх1 характеризуются экспрессией фактора транскрипции T-bet и продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18), ингибин- $\alpha$ , но прежде всего интерферон (ИФН- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли (ФНО), демонстрирующих наибольший проатерогенный потенциал [1]. ИФН- $\gamma$  способствует дестабилизации АСБ посредством ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), снижения содержания коллагена, а также усиления экспрессии ММП макрофагами, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и истончению фиброзной покрышки АСБ [2]. Уровень ИЛ-18 в крови, продуцируемого в основном

Тх1, продемонстрировал взаимосвязь с сердечно-сосудистой смертностью у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией (НС) [3]. ФНО, продуцируемый в АСБ Тх1, макрофагами, эндотелиоцитами и ГМК, индуцирует выработку клетками цитокинов и хемокинов, усиливает экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками, что ведет к усилению миграции моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в сосудистую стенку и инфильтрации ими субэндотелиального пространства артерий [4].

### **2. Тх2**

Тх2 характеризуются экспрессией факторов транскрипции GATA3, DEC2, MAF, рецепторов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-33 и хемокиновых рецепторов CCR4. До сих пор не существует общепринятой концепции относительно роли Тх2 в атерогенезе. Дефицит ИЛ-5 препятствует образованию антител класса IgM против модифицированных ЛНП и ухудшает течение АС у апоЕ-дефицитных мышей, иммунизированных МДА-ЛНП [5]. Введение апоЕ(-/-) мышам антиатерогенного ИЛ-33 приводило к увеличению продукции IgM, что в результате замедляло прогрессирование АС [6]. В некоторых исследованиях в моделях на животных продемонстрирована проатерогенная роль Тх2. Показано, что дефицит ИЛ-4, наиболее типичного для Тх2 цитокина, приводит к уменьшению тяжести заболевания у апоЕ-дефицитных мышей, что было особенно выражено на поздних стадиях АС [7]. Однако существуют экспериментальные данные, согласно которым ИЛ-4 не оказывает влияния на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов у животных [8].

### **3. Тх17**

Тх17 характеризуются экспрессией фактора транскрипции ROR $\gamma$ t, ROR $\gamma$ , рецепторов хемокинов CCR4, CCR6 и синтезом цитокинов ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, а также хемокина CCL20 [9]. Классически принято считать Тх17 проатерогенными за счет секреции ими ИЛ-17, обладающего провоспалительными свойствами. Показано, что ИЛ-17 стимулирует продукцию хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL8 и CXCL10 эндотелиоцитами, что способствует хемотаксису моноцитов к месту атеросклеротического поражения сосуда. Кроме того, в клеточных культурах было показано, что ИЛ-17 стимулирует продукцию ММП моноцитами/макрофагами и фибробластами, способствуя дестабилизации АСБ [9]. В то же время существуют данные, что ИЛ-17 способен поддерживать стабильность АСБ путем усиления пролиферации ГМК и продукции коллагеновых волокон фибробластами в ее фиброзной покрышке [10]. Кроме того, ИЛ-17 уменьшает экспрессию молекул адгезии VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток, что может привести к ингибированию инфильтрации АСБ воспалительными клетками [11]. Известно, что Тх17 способны продуцировать противовоспалительный ИЛ-10 при дифференцировке в присутствии ТРФ- $\beta$  и ИЛ-6 [12]. Таким образом, роль Тх17 в атерогенезе является неоднозначной и зависит от микроокружения.

### **4. Регуляторные Т-лимфоциты**

Регуляторные Т-лимфоциты (Трег) являются минорной субпопуляцией CD4<sup>+</sup> Т-клеток, основной функцией которой

является регуляция эффекторного звена иммунитета. Существует несколько разновидностей Т-лимфоцитов, обладающих регуляторными свойствами: регуляторные Т-клетки 1-го типа (Тr1), продуцирующие ИЛ-10; 3-го типа (Тh3), продуцирующие ТРФ-β; CD8+CD28+ Трег; CD4+LAP+ (latency-associated peptide) Трег и Т-лимфоциты с γδТ-клеточным рецептором. Наиболее выраженными супрессорными свойствами обладают Трег с фенотипом CD4+CD25+Foxp3+. Экспрессия фактора транскрипции Foxp3 определяет свойства Трег. Дополнительным фенотипическим маркером Трег является низкая экспрессия поверхностного маркера CD127 (α-цепи рецептора ИЛ-7). Трег подавляют активность эффекторных Т-лимфоцитов, В-клеток, NK-клеток, моноцитов и дендритных клеток (ДК) за счет продукции противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ТРФ-β, ИЛ-35, а также посредством индукции цитолиза и метаболических нарушений в клетках-мишенях, контактного воздействия, депривации ИЛ-2 [13]. Антиатерогенная роль Трег доказана в ряде экспериментальных работ. Удаление Foxp3+Трег у мышей, дефицитных по рецептору ЛНП (ЛНП-R(-/-)), стимулирует развитие АС и повышает уровни атерогенных липопротеидов в плазме крови [14]. Интраназальная иммунизация окисленными ЛНП (окЛНП) апоЕ(-/-) мышей ассоциируется с увеличением содержания CD4+LAP+ Трег и CD4+CD25+Foxp3+ Трег в селезенке и периферических лимфоузлах и продуцируемого ими цитокина ТРФ-β в селезенке и, напротив, со снижением количества эффекторных Тх1, Тх2 и Тх17 в селезенке и лимфоузлах. Повышение уровней антиатерогенных Трег в селезенке мышей приводит к уменьшению выраженности АС аорты, по данным гистологического исследования [15].

### 5. Другие Т-клеточные субпопуляции

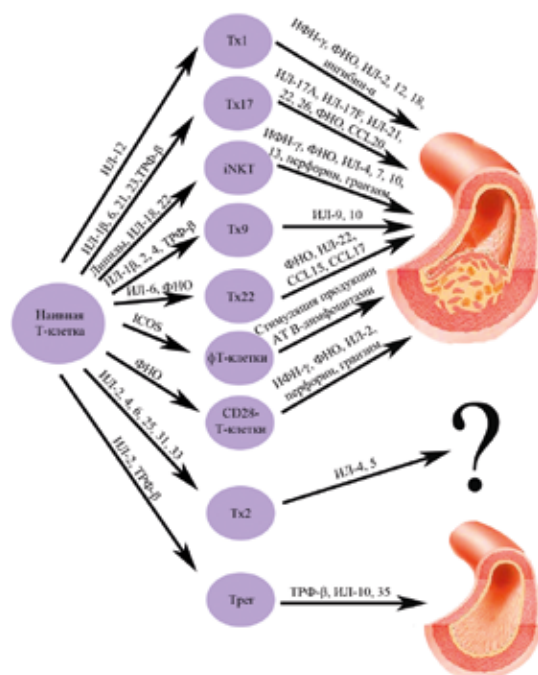
Одной из субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих проатерогенными свойствами, являются CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты. Они способствуют дестабилизации АСБ за счет перфорин- и гранзим В-опосредованного апоптоза ГМК, эндотелиоцитов и макрофагов, что ведет к увеличению некротического ядра АСБ [16]. В атерогенезе участвуют также Тх9, продуцирующие ИЛ-9 и ИЛ-10. ИЛ-9 стимулирует пролиферацию активированных Т-клеток, в связи с чем играет предположительно проатерогенную роль [17]. Возможный вклад в атерогенез вносят индуцибельные NKT (iNKT)-клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины (ИФН-γ, ФНО, ИЛ-4, ИЛ-7) [18]. Другой минорной субпопуляцией являются CD4+CD28- Т-клетки. CD28 является костимулирующей молекулой, обеспечивающей взаимодействие между АПК и Т-лимфоцитами. Данный подтип Т-клеток считается провоспалительным за счет продукции ИФН-γ и ФНО и способности лизировать клетки посредством синтеза гранзима В и перфорина [19]. Показано, что их содержание в периферической крови увеличено у лиц с острым коронарным синдромом (ОКС) в сравнении с лицами со стабильной стенокардией [20]. Описан также вклад в атерогенез субпопуляции клеток Тх22, секретирующих провоспалительный ИЛ-22. С помощью иммуногистохимического анализа образцов АСБ сонных артерий показано, что содержание ИЛ-22 значимо выше у лиц с симптомными поражениями в сравнении с пациентами с асимптомным течением атеросклеротического процесса [21]. Стоит

упоминать также фолликулярные Т-клетки (фТ-клетки), локализующиеся в В-зонах лимфатических узлов и экспрессирующие хемокиновые рецепторы CCR5, CCR7 и CD45RO. Так, фТ-клетки экспрессируют костимулирующие молекулы ОХ-40, необходимые для активации В-клеток, продуцирующих ЛНП-специфические антитела. Показано, что у ЛНП-R(-/-) мышей нейтрализация ОХ-40 при помощи специфических антител приводит к Тх2-опосредованному снижению содержания сывороточных атерогенных анти-окЛНП IgG1 и, напротив, к повышению содержания антиатерогенных анти-окЛНП IgM посредством ингибирования продукции ИЛ-4 [22].

### Показатели Т-клеточного иммунитета при коронарном АС

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о тесной связи дисбаланса клеток с про- и противовоспалительными функциями с прогрессией атеросклеротических изменений и сердечно-сосудистыми событиями, связанными с АС. В экспериментальных моделях у апоЕ-дефицитных мышей в сравнении с мышами дикого типа наблюдали более высокое содержание продуцируемых Тх17 цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-6) в периферической крови, а также более высокий уровень экспрессии мРНК фактора транскрипции RORγt в селезенке. Напротив, содержание CD4+CD25+ Трег, продуцируемого ими ТРФ-β в периферической крови, и экспрессия мРНК- фактора транскрипции Foxp3 в селезенке были существенно ниже у мышей с АС. Любопытно, что концентрация ИЛ-17 и ИЛ-6 достигала максимума в возрасте 8–16 недель с последующим постепенным снижением, что может свидетельствовать об участии Тх17 в атерогенезе на его ранних стадиях [23]. У мышей с экспериментально воспроизведенным АС (с фенотипом Apo B (tm25gy) LDLr (tm1Her)

**Рисунок 1.** Вклад различных Т-клеточных субпопуляций в патофизиологию АС



отмечена положительная корреляционная связь площади атеросклеротических поражений аорты, по данным гистологического исследования, с содержанием Tх17 и, напротив, отрицательная — с содержанием Трег в селезенке [24]. Блокирование ИЛ-17 при помощи ИЛ-17-специфичных антител у крыс приводило к снижению уровней ИЛ-17, общего холестерина и триглицеридов, а также к увеличению содержания противовоспалительного ТРФ-β в периферической крови, что позволило предположить эффективность ИЛ-17-нейтрализующей стратегии в борьбе с АС [25].

В последние годы активно исследуется значение баланса клеток с про- и антиатерогенными свойствами в течении ИБС. У пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий содержание в крови CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> и CD4+FoxP3+ Трег значимо ниже и, напротив, содержание Tх17 выше в сравнении с пациентами с интактными коронарными артериями. Соотношение Tх17/Трег выше у пациентов с многососудистым поражением и быстро прогрессирующим коронарным АС, а также у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе в сравнении с лицами без гемодинамически значимого поражения коронарных артерий [26].

В основе атеротромботических осложнений АС лежит дестабилизация АСБ. Одним из возможных механизмов деструкции фиброзной капсулы АСБ является обострение воспаления. Многочисленные данные подтверждают, что проявления воспалительной реакции при дестабилизации АСБ можно наблюдать и в периферической крови. Одним из первых исследований, продемонстрировавших значимость иммунологического дисбаланса в прогрессировании АС и инициации атеротромботических осложнений, является исследование Х.Сенга и соавт. (2008). У пациентов с ОКС уровень Tх17 и продуцируемых ими цитокинов (ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-23) в периферической крови и фактора транскрипции RORγt в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) были значимо выше, а содержание Трег, ассоциированных с ними цитокинов (ИЛ-10, ТРФ-β) и фактора транскрипции Foxp3 ниже в сравнении с пациентами со стабильными формами ИБС. Результаты исследования позволили выдвинуть гипотезу, что функциональный дисбаланс между Tх17 и Трег играет определенную роль в дестабилизации АСБ [27]. Впоследствии снижение содержания Трег в периферической крови пациентов с ОКС в сравнении со здоровыми добровольцами и лицами со стабильными формами ИБС было подтверждено в ряде других исследований. Наряду с повышением уровней Tх17 и изменением соотношения Tх17/Трег вклад в дестабилизацию АСБ вносит повышение уровня Тх22, секретирующих проатерогенный ИЛ-22. У пациентов с НС и острым ИМ в сравнении с пациентами со стабильной стенокардией снижено количество в крови супрессивных Тх3, секретирующих противовоспалительный ТРФ-β и подавляющих эффекторную активность Тх1 и Тх2 [28].

Существуют данные о том, что иммунологический дисбаланс у пациентов с ОКС возникает в результате действия атерогенных оЛНП. У пациентов с острым ИМ и НС содержание Tх17, ассоциированного с ними ИЛ-17 в периферической крови и экспрессия мРНК RORγt в культуре МКПК выше, а содержание Трег, ИЛ-10 и экспрессия Foxp3, соответственно, ниже по сравнению с пациентами со стабильной стенокар-

дией. При этом концентрация оЛНП в крови положительно коррелировала с уровнем Tх17 и отрицательно — с уровнем Трег [29]. С другой стороны, имеется гипотеза, что снижение уровня циркулирующих Трег у пациентов с дестабилизацией АС связано с их усиленной элиминацией. Так, показано, что у пациентов с ИМ и НС индуцируется апоптоз CD4+CD25+ Трег, но не Tх17, посредством активации Fas/Fas-лиганд (FasL) сигнального каскада. Уровень апоптотических Трег, выделенных из периферической крови и окрашенных аннексином V, положительно коррелировал с содержанием sFasL в периферической крови. Культивирование мононуклеарных клеток с антителами к sFasL приводило к уменьшению содержания апоптотических Трег.

Содержание циркулирующих Трег, а также отношение Трег/Tх17 снижено у пациентов с ОКС в сравнении с лицами со стабильной стенокардией и интактными коронарными артериями. Уровень Tх17 положительно коррелирует с содержанием в крови оЛНП, С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом (вЧСПБ), липопропротеида (а) (Лп(а)). Согласно данным ROC-анализа, отношение Трег/Tх17 обладало наивысшими чувствительностью и специфичностью в сравнении с другими маркерами, что может предполагать использование этого иммунологического индекса в качестве прогностического маркера развития ОКС [30].

#### Перспективы иммунотерапии атеросклероза

Учитывая многочисленные данные о вкладе клеточного иммунитета в патогенез АС, представляется актуальным разработка методов воздействия на баланс между клетками (или цитокинами) с про- и антиатерогенной активностью с целью лечения АС. В условиях эксперимента успешно апробированы так называемые вакцины от АС. Для этого проводили иммунизацию животных при помощи нативных или окисленных ЛНП, белков теплового шока, в частности HSP60, компонента клеточных мембран β2-гликопротеина 1, апобелка apoB100, входящего в состав атерогенных ЛНП. Подкожное, интраназальное или пероральное введение вышеупомянутых антигенов вызывало индукцию толерогенных ДК с последующим увеличением количества циркулирующих антиген-специфичных Трег [31]. Однако за исключением некоторых обнадеживающих данных о применении подобного рода терапии у больных с тяжелым АС сонных артерий и наличием противопоказаний к оперативному лечению на настоящий момент «вакцины» не нашли применения в клинической практике. Однозначного объяснения этому факту в литературе не представлено, однако можно предположить определенные трудности в организации клинических исследований, так как категорией больных, у которой потенциально можно добиться положительного отсроченного эффекта «вакцинации», являются больные с ранними стадиями АС, при которых антиген-специфические взаимодействия играют существенную роль. Кроме того, доминантного антигена, индуцирующего иммунный ответ при АС, по-видимому, не существует, в связи с чем индукция универсальных антиген-специфических ДК и Трег не представляется возможной.

Одним из подходов к поликлональной экспансии Трег *in vivo* является введение иммунного комплекса ИЛ-2/моноклональные антитела к ИЛ-2. У ЛНП-R(-/-) мышей вве-

ление ИЛ-2/анти-ИЛ-2 вызывает увеличение содержания ИЛ-10-продуцирующих Трег в периферической крови и лимфоидных органах и уменьшение размеров атеросклеротического поражения корня аорты, по данным гистологического исследования. Механизм реализации подобного действия не установлен, однако предполагается, что введение комплекса ИЛ-2/анти-ИЛ-2 индуцирует не только пролиферацию CD4+CD25+Foxp3+Трег, но и конверсию CD4+CD25-Foxp3-клеток в Трег во вторичных лимфоидных органах [32].

Одной из возможных стратегий клеточной терапии АС является адаптивный перенос Трег. Идея метода заключается в заборе периферической крови у донора, выделении из нее CD4+Foxp3+ Т-клеток с последующим их *ex vivo* культивированием в присутствии ряда факторов, обеспечивающих их пролиферацию и возвращением их тому же донору [33]. В большинстве исследований такого рода использовались аутологичные Трег. Тем не менее на текущий момент недостаточно данных о том, как долго длится супрессивная функция адаптивно перенесенных Трег. Для адаптивного переноса разработаны следующие стратегии: перенос поликлональных Трег, антиген-специфических Трег и индуцибельных Трег (iТрег), дифференцировавшихся из наивных CD4+ Т-клеток в присутствии ИЛ-2, ТРФ-β1 и активирующих антител к CD3/CD28. Получить iТрег возможно конверсией эффекторных Т-клеток *ex vivo*. В некоторых исследованиях выявлена более выраженная супрессивная активность iТрег в сравнении с нативными Трег, что делает их более многообещающей опцией для иммунотерапии. Однако поддержание стабильности iТрег остается сложным вопросом. Существуют данные, что они элиминируются спустя две недели после введения. Трег также могут терять свою супрессивную функцию и, несмотря на экспрессию Foxp3, секретировать провоспалительные ИЛ-17 и ИФН-γ [34].

Другими мишенями для иммунотерапии являются костимулирующие молекулы, необходимые для взаимодействия АПК и Т-лимфоцитов. Так, предпринимались попытки влияния на взаимодействие CD40/CD40L — рецептора АПК и его лиганда на Т-клетках соответственно. У мышей с гиперхолестеринемией блокада данного сигнального пути приводила к замедлению прогрессирования АС и формированию более стабильного фенотипа АСБ за счет менее выраженной инфильтрации ее воспалительными клетками [35]. На поверхности Трег экспрессируется молекулы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4), способные связываться с CD80/CD86 (костимулирующей молекулой на АПК) и подавлять иммунный ответ. Показано, что нейтрализация CTLA-4 при помощи моноклональных антител приводит к увеличению размеров атеросклеротического поражения сосудов, по данным гистологического исследования. Регрессию АС наблюдали также и при блокировании других костимуляторных взаимодействий: OX40, костимулирующей молекулы CD4+ и CD8+ Т-клеток, и OX40L, локализованной на АПК и эндотелиоцитах; CD137 на активированных Т-клетках и CD137L на АПК [36].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, продемонстрировавших проатерогенный потенциал и негативное прогностическое влияние при ИБС ИЛ-1β, послужили поводом для разработки иммунотерапевтических подходов, основанных на блокировании

его эффектов. В животных моделях АС введение антагониста рецептора ИЛ-1β замедляло прогрессирование заболевания. В исследовании CANTOS было показано, что препарат «Канакинумаб», представляющий собой моноклональные антитела к ИЛ-1β, в сравнении с плацебо по результатам наблюдения в течение 3,7 года достоверно снижал частоту повторных нелетальных ИМ, нелетальных инсультов, а также смертность от сердечно-сосудистых событий у пациентов с перенесенным ИМ и уровнем вЧСРБ > 2 мг/л. Таким образом, было доказано, что изолированное подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке без таргетного воздействия на липидный метаболизм может улучшить прогноз у пациентов с перенесенным ИМ [37].

В качестве потенциальной мишени для влияния на воспалительные доминанты АС рассматривается также ИЛ-6. О. Kleveland и соавт. (2016) показали, что однократное введение моноклональных антител к ИЛ-6 (Тоцилизумаб) снижает выраженность воспалительного фона и реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Однако в данном исследовании оценивали лишь лабораторные характеристики — вЧСРБ и тропонин Т, определенный высокочувствительным методом, в связи с чем о влиянии Тоцилизумаба на прогноз у пациентов с ОКС судить на данный момент затруднительно [38].

## Заключение

В течение 30 лет, прошедших с момента первого обнаружения в АСБ Т-лимфоцитов, установлено, что эти клетки играют значительную роль в развитии АС и сердечно-сосудистых заболеваний. Формирование и прогрессия атеросклеротического поражения зависят от баланса про- и противовоспалительных механизмов, протекающих в АСБ и на системном уровне. Результаты исследований в моделях АС у экспериментальных животных, несмотря на определенные ограничения, дают возможность более глубокого понимания патогенеза этого заболевания. Тем не менее предстоит проделать значительную работу, чтобы преобразовать результаты экспериментальных моделей в эффективные и безопасные методы лечения. Ориентирование на определенные субпопуляции Т-лимфоцитов и цитокины в качестве потенциальных мишеней терапии высокочувствительно, однако соотношение риска и пользы должно тщательно оцениваться в каждом случае. Разработка таких методов лечения является сложной задачей ввиду комплексной организации атеросклеротического поражения и динамических взаимодействий между клетками иммунной системы в процессе его развития. В идеале лекарственное средство должно таргетно воздействовать на процесс воспаления в стенке сосуда, не влияя на защитные реакции против инфекционных агентов и противоопухолевый иммунитет.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ  
(проект №17-04-00127) и в рамках НИР №72

Поступила 28.01.2019

Принята в печать 06.06.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arterioscler. Dallas Tex.* 1986; 6 (2): 131–138.
2. Oviedo-Orta E., Bermudez-Fajardo A., Karanam S., Benbow U., Newby A.C. Comparison of MMP-2 and MMP-9 secretion from T helper 0, 1 and 2 lymphocytes alone and in coculture with macrophages. *Immunology.* 2008; 124 (1): 42–50. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02728.x
3. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation.* 2002; 106 (1): 24–30.
4. Xiao N., Yin M., Zhang L. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  deficiency retards early fatty-streak lesion by influencing the expression of inflammatory factors in apoE-null mice. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 96 (4): 239–244. doi:10.1016/j.ymgme.2008.11.166
5. Binder C.J., Hartvigsen K., Chang M.-K. et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2004; 114 (3): 427–437. doi:10.1172/JCI20479
6. Miller A.M., Xu D., Asquith D.L. et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (2): 339–346. doi:10.1084/jem.20071868
7. Davenport P., Tipping P.G. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Pathol.* 2003; 163 (3): 1117–1125. doi:10.1016/S0002-9440(10)63471-2
8. King V.L., Cassis L.A., Daugherty A. Interleukin-4 does not influence development of hypercholesterolemia or angiotensin II-induced atherosclerotic lesions in mice. *Am. J. Pathol.* 2007; 171 (6): 2040–2047. doi:10.2353/ajpath.2007.060857
9. Eid R.E., Rao D.A., Zhou J. et al. Interleukin-17 and interferon- $\gamma$  are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2009; 119 (10): 1424–1432. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827618
10. Danzaki K., Matsui Y., Ikesue M. et al. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (2): 273–280. doi:10.1161/ATVBAHA.111.229997
11. Taleb S., Romain M., Ramkhalawon B. et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J. Exp. Med.* 2009; 206 (10): 2067–2077. doi:10.1084/jem.20090545
12. Lee Y., Awasthi A., Yosef N. et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat. Immunol.* 2012; 13 (10): 991–999. doi:10.1038/ni.2416
13. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z. et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4<sup>+</sup> T reg cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (7): 1701–1711. doi:10.1084/jem.20060772
14. Depletion of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. — PubMed — NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426179>. Accessed September 6, 2018.
15. Zhong Y., Wang X., Ji Q. et al. CD4<sup>+</sup>LAP<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells induced by nasal oxidized low-density lipoprotein suppress effector T cells response and attenuate atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *J. Clin. Immunol.* 2012; 32 (5): 1104–1117. doi:10.1007/s10875-012-9699-7
16. Kyaw T., Winship A., Tay C. et al. Cytotoxic and proinflammatory CD8<sup>+</sup> T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice. *Circulation.* 2013; 127 (9): 1028–1039. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001347
17. Lin Y., Wu B., Lu Z. et al. Circulating Th22 and Th9 levels in patients with acute coronary syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 635672. doi:10.1155/2013/635672
18. Getz G.S., Vanderlaan P.A., Reardon C.A. Natural killer T cells in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 814–819. doi:10.1160/TH11-05-0336
19. Téó F.H., de Oliveira R.T.D., Mamoni R.L. et al. Characterization of CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis. *Cell. Immunol.* 2013; 281 (1): 11–19. doi:10.1016/j.cellimm.2013.01.007
20. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000; 101 (25): 2883–2888.
21. Xia Q., Xiang X., Patel S., Puranik R., Xie Q., Bao S. Characterisation of IL-22 and interferon- $\gamma$ -inducible chemokines in human carotid plaque. *Int. J. Cardiol.* 2012; 154 (2): 187–189. doi:10.1016/j.ijcard.2011.10.093
22. van Wanrooij E.J.A., van Puijvelde G.H.M., de Vos P., Yagita H., van Berkel T.J.C., Kuiper J. Interruption of the Tnfrsf4/Tnfrsf4 (OX40/OX40L) pathway attenuates atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (1): 204–210. doi:10.1161/01.ATV.0000251007.07648.81
23. Xie J., Wang J., Tang T. et al. The Th17/Treg functional imbalance during atherogenesis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Cytokine.* 2010; 49 (2): 185–193. doi:10.1016/j.cyto.2009.09.007
24. Rao L.N., Ponnusamy T., Philip S., Mukhopadhyay R., Kakkar V.V., Mundkur L. Hypercholesterolemia Induced Immune Response and Inflammation on Progression of Atherosclerosis in Apob (tm2Sgy) Ldlr(tm1Her)/J Mice. *Lipids.* 2015; 50 (8): 785–797. doi:10.1007/s11745-015-4046-4
25. Wang B., Wang X., Sun H., Hu L., Gao J. The effects of T helper 17 and regulatory T cells on patients with carotid atherosclerosis. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30 (5(Supplementary)): 1923–1928.
26. Potekhina A.V., Pylaeva E., Provatorov S. et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015; 238 (1): 17–21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088
27. Cheng X., Yu X., Ding Y.-J. et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Immunol. Orlando Fla.* 2008; 127 (1): 89–97. doi:10.1016/j.clim.2008.01.009
28. Ji Q., Guo M., Zheng J. et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch. Med. Res.* 2009; 40 (4): 285–293. doi:10.1016/j.arcmed.2009.04.002
29. Li Q., Wang Y., Chen K. et al. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 394 (3): 836–842. doi:10.1016/j.bbrc.2010.03.090
30. Li Q., Wang Y., Wang Y. et al. Treg/Th17 ratio acts as a novel indicator for acute coronary syndrome. *Cell. Biochem. Biophys.* 2014; 70 (2): 1489–1498. doi:10.1007/s12013-014-9993-5
31. Foks A.C., Lichtman A.H., Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (2): 280–287. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303568
32. Foks A.C., Frodermann V., ter Borg M. et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011; 218 (1): 53–60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.029
33. Trenado A., Fisson S., Braunberger E., Klatzmann D., Salomon B.L., Cohen J.L. Ex vivo selection of recipient-type alloantigen-specific CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells for the control of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2004; 77 (1 Suppl): 32–34. doi:10.1097/01.TP.0000106470.07410.CA
34. Godfrey W.R., Ge Y.G., Spoden D.J. et al. In vitro-expanded human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-regulatory cells can markedly inhibit allogeneic dendritic cell-stimulated MLR cultures. *Blood.* 2004; 104 (2): 453–461. doi:10.1182/blood-2004-01-0151
35. Jansen M.F., Hollander M.R., van Royen N., Horrevoets A.J., Lutgens E. CD40 in coronary artery disease: a matter of macrophages? *Basic Res. Cardiol.* 2016; 111 (4): 38. doi:10.1007/s00395-016-0554-5
36. Ewing M.M., Karper J.C., Abdul S. et al. T-cell co-stimulation by CD28-CD80/86 and its negative regulator CTLA-4 strongly influence accelerated atherosclerosis development. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 1965–1974. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.085
37. Ridker P.M., Libby P., MacFadyen J.G. et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur. Heart J.* August 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy310
38. Cleveland O., Kunszt G., Bratlén M. et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (30): 2406–2413. doi:10.1093/eurheartj/ehw171.