

CLINICAL RESEARCH STUDIES

Bibliografie

1. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications. *Adv. Immunol.* 1999;73:153-264.
2. Gonzalez – Quintela A, Gude F, Campes J, et al. Toxocara infection Seroprevalence and its relationship with atopic features in a general adult population. *Int. Arch. Allergy immunol.* 2006;139(4):317-324.
3. Heine H. Homotoxicological Medicine and basic regulation: emergency immune reaction. *La Med. Biol.* 1998;4:9-12.
4. Herrmann N, Glickman L, Schantz P, et al. Seroprevalence of zoonotic toxocarosis in the United States: 1971-1973. *Amer. J. Epidemiol.* 1985;122(5):890-896.
5. Ishiyaki T, Isenstein RS, Kojima S. Immunopathology including allergic reactions. *Rev. Adv. Parasitol. Proc. 4 Int. Congr. Parazitol. ICOPA IV, Warszawa, 19-26 Aug., 1978. Warszawa, 1981;661-675.*
6. Kayes S. Human toxocarosis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. *Chem. Immunol.* 1997;66:99-124.
7. Obwalleer A, Jensen Jarolim E, Auer H, et al. Toxocara infestation in humans: symptomatic course of toxocarosis correlates significantly with levels of IgE, anti IgE immune complexes. *Parasite Immunol.* 1998;20(7):311-317.
8. Pawlowski Z. Toxocarosis in huma: clinical expression and treatment dilemma. *J. Helminthol.* 2001;75(4):299-305.
9. Rey P, Bredin C, Carrere C, et al. Toxocarosis mimicking liver tumor. *Presse. Med.* 2005;34(22):1715-1716.
10. Zang V. Parazitologie clinică. Nematodoze. Sindroame de larva *migrans*. Cluj-Napoca, 2001;378-396.
11. Огородова ЛМ, Кобякова ОС, Пузырев ВП, et al. Роль интерлейкина-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой. *Аллергология.* 2000;3.

Aspecte contemporane în aterogeneză

Ie. Zota, E. Foca*, E. Melnic

Morfopathology Department, Nicolae Testemitanu State of Medical and Pharmaceutical University
157, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322205425. E-mail: iervic@gmail.com
Manuscript received December 01, 2011; revised December 05, 2011

Modern aspects in atherogenesis

The basic postulate of atherosclerosis etiology and pathogenesis has changed during the last decade. This study, carried out on the human aorta and coronary heart vessels collected on 64 autopsies performed shortly after demise. Those with with cardiovascular insufficiency and an atherosclerotic background from 31 to 69 years of age were taken into the study group. Apoptotic cells were identified using terminal deoxynucleotidyl transferase (TUNEL). The TUNEL-labeled nuclei were found mainly in the region of the plaque that shows a dense infiltration by macrophages. The death of foam cells at the edge of the lipid core shows both necrosis and apoptosis. The remnants of apoptotic nuclei are also present in the lipid core. Apoptosis plays a key role in regulation of cell accumulation during atherosclerosis. It suggests involvement of ICE in SMC death in fibrous regions of complex atheroma and in macrophage death in the lipid-rich core of the lesions.

Key words: atherogenesis, pathogenesis, apoptosis.

Современные аспекты атерогенеза

На протяжении последнего десятилетия основные постулаты этиологии и патогенеза атеросклероза претерпели значительные изменения. Наши исследования были проведены на аорте, коронарных артериях сердца и сонных артериях на этапе раннего патолого-анатомического вскрытия у умерших в результате церебро- и кардиосудистых патологий на фоне атеросклероза. Апоптотические клетки были идентифицированы TUNEL - методом. Также был подтвержден апоптоз макрофагов, клеток гладкой мускулатуры и эндотелиальных клеток. TUNEL - положительные ядра преимущественно были обнаружены в области бляшки богатой макрофагами. Смерть пенистых клеток может быть вызвана как некрозом так и апоптозом. Остатки этого процесса присутствуют в некротическом ядре бляшки. Апоптотический процесс играет решающую роль в регулировании клеточных отложений, вызывает смерть клеточных элементов в области фиброзной капсулы, провоцируя дестабилизацию и разрыв бляшки.

Ключевые слова: атерогенез, патогенез, апоптоз.

Introducere

Cercetările efectuate pe parcursul câtorva decenii demonstrează ca ateroscleroza este o boală lentă, complexă, care poate începe în copilărie și, se dezvoltă mai rapid odată cu vârsta. Cel mai vechi caz de ateroscleroză, a fost constatat la mumia unei prințese egiptene, și

a fost discutat în cadrul unui important simpozion de cardiologie, organizat în orașul New Orleans. Actualmente avem tendința să asociem bolile cardiovasculare cu modul de viață modern, deoarece ele s-au răspândit în țările în curs de dezvoltare pe măsură ce acestea au fost occidentalizate.

Cauza exactă a aterosclerozei însă, mai rămâne a fi necunoscută, dar existența acestei boli în anul 1500 ÎH pune sub semnul întrebării relația strânsă dintre ateroscleroză și stilul modern de viață, deoarece cultura alimentației Egiptului antic nu presupunea utilizarea alimentelor bogate în grăsimi nesaturate, dulciuri sofisticate și desigur fast-food-uri contemporane. Pentru a explica apariția aterosclerozei, în acea perioadă se presupune ipoteza răspunsului inflamator vascular ca rezultat al infecțiilor parazitare frecvente pe acele timpuri, factorul genetic însă ne-a păstrat această patologie pe parcursul a cel puțin trei milenii. O altă ipoteză teoretică ar fi existența unui alt factor major de risc, pe care încă, spre regret, nu-l cunoaștem. La momentul de față putem presupune că bacteriile cavității bucale și/sau dereglarea florei intestinale, responsabile de metabolismul lipidic în organism, pot afecta etiopatogeneza aterosclerozei.

Patogenia aterosclerozei

La etapele inițiale ale bolii celulele inflamatorii și LDL-colesterolul traversează endoteliul arterelor și se stochează în al doilea strat al pereților vasculari. Stadiul prelipidic este caracterizat prin dereglări metabolice generalizate și traumatizare a intimei cu produse ale metabolismului (V. Anestiadi 1963). Peste ani acumularea de elemente ateromatoase determină formarea unei plăci calcare în peretele arterial. Pe măsură ce procesul patologic continuă, placa ateromatoasă devine din ce în ce mai voluminoasă și stratificată. La un moment dat, placa se va fisura sau rupe și va elibera elementele aterosclerotice, care vor declanșa agregarea plachetelor sanguine și formarea unui tromb care, la rândul său, va obstrua parțial sau complet artera implicată. De regulă, patologia în cauză nu produce simptome până când nu se dezvoltă angina pectorală, ischemia cerebrală sau apar dureri în membrele inferioare datorită reducerii fluxului de sânge, bogat în oxigen. Progresarea bolii duce la dezvoltarea infarctului miocardic, accidentelor vascular cerebrale, sau chiar moarte subită.

Interacțiunea elementelor celulare ale leziunii aterosclerotice este încă incertă. Acestea sunt: celulele endoteliale, celulele musculare netede, plachetele și leucocitele. Funcția vasomotorie, trombocitatea peretelui vascular, activarea cascadei coagulării, sistemul fibrinolitic, migrarea celulelor musculare netede și proliferarea lor și inflamația celulară, toate acestea sunt procese biologice complexe, care contribuie la aterogeneza și la manifestările clinice ale acesteia.

Lezarea endotelială produce inflamație vasculară și un răspuns fibroproliferativ. Cauzele probabile ale lezării endoteliului sunt: LDL-oxidat, agenții infecțioși, toxinele, producția fumului de țigară, hiperglicemia și hiperhomocistinemia. Monocitele circulante se infiltrează în intima pereților vasculari și acționează precum celulele scavenger, înglobând LDL-colesterolul și formând celule spumoase ale aterosclerozei precoce. Aceste macrofage activate vor produce numeroși factori care vor leza endoteliul.

Nivelurile crescute ale LDL-colesterolului depășesc proprietățile antioxidante ale endoteliului sănătos și determină un metabolism endotelial eronat al lipidelor. LDL oxidat este

capabil de a determina o varietate de efecte toxice și disfuncții ale peretelui vascular, care sunt caracteristice și asociate constant cu dezvoltarea aterosclerozei. Aceste disfuncții includ afectarea vasodilatației cu vasoconstricție paradoxală, sunt rezultatul activării directe a oxidului nitric în urma producerii în exces a radicalilor liberi și reducerii sintetazei oxidului nitric. Scăderea oxidului nitric disponibil este asociată și cu adeziunea crescută a plachetelor, creșterea inhibitorului activării plasminogenului, scăderea activatorului de plasminogen, creșterea factorului tisular, scăderea trombomodulinei și alterării proteoglicanilor de heparan sulfat. Consecința presupune un status procoagulant și predispunerea la formarea de trombi.

Material și metode

Pentru experimentul *in vitro* au fost utilizate macrofage peritoneale obținute de la cobai. Celulele au fost cultivate în cutii Petri pe proteine serice umane, lipsite de lipoproteide, dar cu adaos de mLDL, vLDL libere, în complex cu autoanticorpi. LDL erau obținute din sânge uman prin ultracentrifugare. Autoanticorpii față de mLDL erau colectați din serul sanguin al pacienților, care sufereau de boala ischemică a cordului.

Pentru analiza histologică, imunomorfologică și electronomicroscopică am utilizat aorte, vase cerebrale și coronariene ale cordului, colectate în cadrul a 30 de autopsii ale pacienților decedați din cauza patologiilor cardio- și cerebrovasculare pe fundal de ateroscleroză și 15 biopsii după reconstrucția vaselor. Pentru determinarea apoptozei am efectuat hibridizarea apoptozei *in situ*. Nucleele TUNEL pozitive au fost determinate cu ajutorul rețelei gradate. Indicele apoptotic a fost calculat conform formulei: (numărul nucleelor TUNEL pozitive/numărul total de nucleu x 100).

Analiza morfologică a efectului citotoxic al LDL și complexelor imune

În pofida datelor impunătoare, care indică rolul mLDL în dezvoltarea aterosclerozei, rămâne neelucidat efectul citotoxic al acestora, fapt care influențează formarea focarului imunoinflamator al peretelui arterial în aterogeneza. Cu acest scop, pentru confirmarea efectului citotoxic și determinarea morții celulare după tipul necroză sau apoptoză, s-au efectuat experimente *in vitro*, cu utilizarea mLDL și complexelor imune mLDL-IgG.

În primul episod al experimentelor la incubarea macrofagelor cu vLDL, deja după 12 ore de experiment, aproximativ 30%, iar peste 48 de ore – 91,5% de macrofage s-au transformat în celule spumoase. Faptul că la incubarea macrofagelor cu vLDL peste 48 de ore de experiment practic, toate celulele au fost supuse apoptozei, vorbește despre efectul citotoxic foarte pronunțat al LDL ca celulă scavenger.

În episodul al doilea, paralel cu mLDL, s-a utilizat complexul imun (mLDL+IgG), iar în calitate de control IgG, izolate din complexul imun LDL-anticorp. În acest episod al experimentelor la incubarea macrofagelor cu mLDL, rezultatele obținute erau asemănătoare celor anterioare: peste 24 de ore de experiment 50% din populația de celule s-au supus apoptozei, iar peste 48 de ore, apoptoza era prezentă, practic, în toate celulele. La incubarea macrofagelor cu mLDL + IgG

se semnalează devieri neînsemnate. În acest experiment, după primele 24 de ore de incubare cu complexul imun, 94% din celule au fost supuse necrozei sau se aflau în stare de apoptoză tardivă.

Rezultatele obținute la incubarea macrofagelor cu IgG, exclus din complexul imun au fost neașteptate și neelucidate anterior. S-a adevărit că acești anticorpi sunt citotoxici pentru macrofage atât peste 24 cât și peste 48 de ore de experiment, celulele au fost parțial distruse după tipul apoptozei sau necrozei. Din aceste considerente nu este exclus faptul, că IgG au efect citotoxic asupra macrofagelor.

Prin urmare experimentele efectuate au demonstrat, că mLDL și complexe imune, posedă efect citotoxic pronunțat asupra macrofagelor, procentul major revenindu-i apoptozei. De asemenea un efect citotoxic au și anticorpii (IgG), excluși din complexul imun, dar acest fenomen necesită un studiu mai amplu.

Estimarea morfologică a apoptozei celulelor în cadrul aterosclerozei umane

Apoptoza este considerată o formă specifică a morții celulare, ce se caracterizează prin anumite modificări în morfologia și necroza celulară. Condensarea cromatinei și ratatinarea nucleului ce au loc datorită apariției în nucleu a "semilunelor" și a structurilor sub formă de "potcoavă", este tabloul tipic pentru apoptoză. Modificările morfologice ale mitocondriilor pot fi analizate ca schimbări incipiente ireversibile ale apoptozei. Mai mult ca atât, putem observa schimbări ale citoscheletului și edemul (înmugurirea) membranelor celulare.

La etapele tardive ale apoptozei în prim-plan se profilează fragmentarea nucleară (cariorexis), condensarea progresivă a citoplasmei și formarea unuia sau a mai multor corpusculi apoptotici în fiecare celulă pe cale de necroză. Fragmentele celulare sunt înglobate de fagociți de origine macrofagală. Este important de menționat faptul că corpusculii apoptotici pot fi înglobați nu numai de celule specializate în apoptoză, ci și de celule musculare netede. Condensarea, fragmentarea și desecheștrarea fragmentelor nucleare au fost menționate în celulele peretelui vascular, inclusiv în macrofage și celule musculare netede. Înglobarea reminențelor celulare apoptotice de către celulele fagocitare se manifestă pe diferite căi. Unul dintre mecanismele de bază este interacțiunea fosfatidilserinei de pe suprafața celulelor apoptotice cu fosfatidilserina de pe suprafața celulelor fagocitare. În majoritatea membranelor celulare asimetria fosfolipidelor este un factor de susținere, care facilitează unirea receptorilor cu fosfatidilserina și fosfatidiletanolamina, situate pe partea internă a membranelor celulare. Posibil, prin activarea metabolismului lipidic sau prin inhibiția aminofosfolipidelor translocazei, se diminuează această asimetrie, fiind însoțită de ieșirea fosfatidilserinei la suprafața celulară.

Majoritatea metodelor de determinare a apoptozei pe fragmentele de țesut sau în culturi sunt bazate pe determinarea corpusculilor apoptotici sau nucleelor cu un tablou caracteristic apoptozei, bine determinată cu ajutorul microscopiei electronice. Însă, corpusculii apoptotici sunt fagocitați timp de o oră după moartea celulei. Este greu de diferențiat frag-

mentele celulelor apoptotice, deoarece în stare de apoptoză se află un număr limitat de celule. Mai mult ca atât, microscopia electronică este dificilă în aplicare din motivul acumulării în zona leziunilor aterosclerotice ale arterelor a fragmentelor de celule necrotizate și vacuole lipidice de o densitate electronică diferită. Colorarea nucleelor cu bisbenzimidă fluorescentă permite vizualizarea condensării nucleare și fragmentarea în segmente de țesut și experimente *in vitro* și imunohistochimică a apoptozei celulelor.

La studierea ultrastructurală a petelor lipidice și plăcilor lipido-fibroase se pot distinge unele legități referitoare la transformarea unor macrofage și celule musculare netede în celule spumoase. Această particularitate a aterogenezei este bine cunoscută și este considerată decisivă în formarea plăcilor. În același timp, am observat că nu toate celulele se transformă în celule spumoase, chiar în pofida faptului ca se află printre acestea.

La momentul actual, sunt elaborate alte metode pentru analiza imunohistochimică a apoptozei celulelor. O răspândire mai largă o are metoda TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling), bazată pe marcarea *in situ* a degradării intranucleare a ADN-ului pe calea legării specifice dioxinucleotidtransferazei (TdT) cu digoxigenin – dUTP la 3'OH final al ADN genomic. În pofida momentelor pozitive coroborate de sensibilitatea înaltă și eligibilitatea metodei, este necesar să analizăm unele particularități: prețul înalt al "kitului", dificultățile tehnice legate de respectarea strictă a condițiilor colorării imunohistochimice a preparatelor și finalmente, determinarea 3'OH finală nu este eligibilă numai pentru apoptoză, dar poate fi întâlnită și în procesul distrugerii nespecifice a ADN-ului. Cu toate acestea, specialiștii în domeniu preferă tehnica TUNEL.

Utilizând metoda imunohistochimică, s-a determinat că apoptoza aproape lipsește în arterele normale (14 cazuri control), devine semnificativ detectabilă în bandelele lipidice și mult mai abundentă în plăcile avansate. Morții programate sunt supuse toate tipurile de celule (macrofagele, T-limfocitele și CMN). Apoptoza celulelor spumoase contribuie la formarea nucleului lipidic acelar, în interiorul căruia se conțin CMN necrotizate, înconjurate de capsula fibroasă, care este scindată apoi într-o miriadă de vezicule membranare. Distribuția apoptozei este heterogenă, cu o incidență mai înaltă în regiunile bogate în macrofage, fapt care dezvăluie că acest tip de celule participă la inducția apoptozei.

Secțiunile plăcilor aterosclerotice umane împreună cu intima adiacentă nonaterosclerotică au fost colectate pe parcursul autopsiilor precoce, fiind examinate pe secțiuni longitudinale completă. Astfel, am putut aprecia obiectiv diferite regiuni respectând compoziția celulară, replicarea celulară și apoptoza. Diferența dintre regiunile minimal afectate și cele avansate este exprimată printr-o necroză celulară pronunțată în ultima. Ariile focal extensive de necroză sunt cunoscute sub denumirea de nucleu necrotic, care nu conțin CMN și fibre interstițiale de colagen. Aceasta înseamnă că placa se poate destabiliza odată cu expansiunea acestor regiuni. Termenul de pete lipidice denotă un spectru de leziuni minime și este

format în majoritatea sa din macrofage. Aceste celule au fost găsite inițial în adâncimea leziunilor. Celulele spumoase de origine macrofagală, întâlnite accidental erau prezente în straturile superficiale.

În cazurile, în care era prezent edemul reactiv al intimei și în petele lipidice apoptoza era absentă, pe când în plăcile aterosclerotice avansate replicarea celulară și moartea prin apoptoză era prezentă în ariile cu infiltrație macrofagală. Focare TUNEL- pozitive de nuclee și fragmente nucleare au fost depistate în jurul nucleului și capsulei fibroase. Corelația topografică dintre infiltrația macrofagală și reacția TUNEL- pozitivă ne sugerează ideea că reacțiile inflamatorii, descrise în plăcile aterosclerotice avansate duc la destabilizarea lor cel puțin pe două căi. Prima, este exprimată prin activarea metaloproteinazelor din cauza acumulării macrofagelor ce rezultă în distrugerea collagenului. A doua cale de destabilizare se datorează celulelor spumoase, care au acțiune citotoxică asupra CMN adiacente.

Semnificația morții celulare apoptotice a macrofagelor și CMN poate fi foarte variată. Dispariția macrofagelor pe această cale are un efect pozitiv pentru stabilizarea plăcii. Și invers, dispariția CMN din capsula fibroasă sau alte regiuni vulnerabile ale plăcii conduc la destabilizarea ei. Din acest motiv, este important să clarificăm definitiv tipul de celule implicate în acest proces. Noi am confirmat prezența nucleelor TUNEL- pozitive, care aparțin atât macrofagelor cât și CMN. Deși CMN în placa aterosclerotică sunt programate să moară, este necesară prezența unor factori suplimentari ce ar completa patogeniza morții celulare. Acest concept este sugerat de faptul că numai CMN, care provin din placa aterosclerotică și nu cele din stratul mediu sunt supuse apoptozei. Celulele supuse acestui proces apar ratatinate, cu nucleu dens intens colorat și mici fragmente de colesterol în unele din ele. Procesele de cariorexis și cariopicnoză de asemenea pot fi determinate în această zonă.

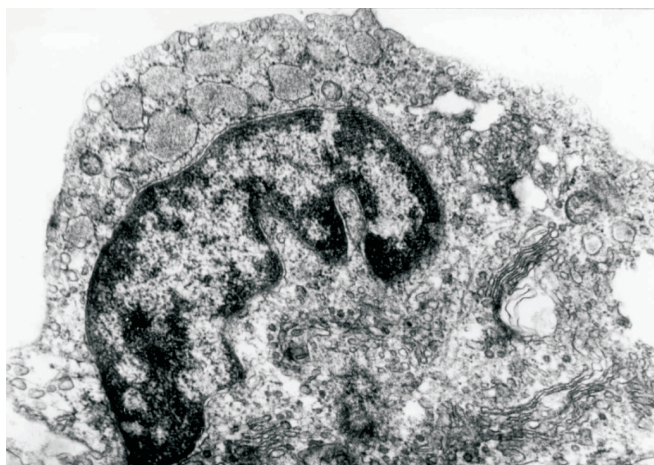


Fig. 1. Etapa inițială a procesului de apoptoză a celulei endoteliale. Marginalizarea parțială a cromatinei nucleare ce se situează de-a lungul părții interne a membranei nucleare. Canaliculele reticulului endoplasmatic și complexului Golgi sunt lărgite (electronogramă), x 46000.

Apoptoza celulelor endoteliale și celulelor spumoase

Celulele endoteliale care mor prin apoptoză pot, de asemenea, participa la destabilizarea plăcii și apariția trombozei (fig. 1).

La cercetarea plăcilor aterosclerotice ale aortei am observat că apoptoza în partea superioară a plăcii este mult mai intensă decât în cea inferioară. Din acest motiv, ariile de eroziune endotelială se formează mai rapid în partea distală a plăcii aterosclerotice. Datorită potențialului procoagulant, proadeziv al celulelor endoteliale și tendinței de agregare și vasospasm a segmentelor denudate de vas, survine tromboza cu progresarea ulterioară a plăcilor. Pentru a înțelege rolul endotelului în această patologie este important de clarificat următoarele: există o variabilitate fenotipică a celulelor endoteliale din diferite porțiuni ale arborelui arterial, care manifestă diferenți markeri de suprafață și exercită un răspuns diferit față de aceiași stimuli. Celulele endoteliale prelevate de la diferiți indivizi, chiar dacă sunt obținute de pe aceeași porțiune de vas, au o susceptibilitate foarte diferită față de apoptoză. Tipul de răspuns la stimulii stresori poate fi influențat de durata și intensitatea expoziției. Celule endoteliale apoptotice sunt foarte rar determinate în cazul lipsei patologiei vasculare.

Apoptoza macrofagelor

Macrofagele în stare de apoptoză sunt prezente în marea lor majoritate în interiorul nucleului lipidic al plăcii, ele fiind situate sub formă de aglomerări multiple. Intensificarea apoptozei acestora induce următoarele modificări: facilitarea formării și lărgirii nucleului lipidic, dimensiunile cărui corelează cu instabilitatea plăcii, numărul redus de macrofage datorită apoptozei duce la inhibiția metaloproteinazelor prin reducerea collagenului, micșorarea numărului macrofagelor duce la acumularea reminențelor apoptotice.

Atunci când CMN sau macrofagele apoptotice nu sunt fagocitate, are loc formarea nucleului necrotic cu trombogenitate înaltă. Astfel apare o apoptoză anormală ce contribuie la formarea unor schimbări patologice, caracteristice leziunilor avansate: nucleul lipidic necrotizat și leziuni fibrotice hipocelulare. Creșterea volumului tisular pare a fi paradoxal, deoarece odată cu intensificarea nivelului apoptotic, volumul tisular trebuie să se micșoreze în comparație cu nivelul de proliferare. Deci, în condiții de ateroscleroză moartea programată nu reduce volumul tisular. Rata morții celulare prin apoptoză în placa de aterom nu depășește 10%, depășind evident rata proliferării, care, din datele literaturii de specialitate, este mai mică de 1%. Faptul că majoritatea celulelor apoptotice se acumulează în placă (fig. 2) vorbește despre operativitatea scăzută a scavengerilor în ateroscleroză. Unele celule se păstrează în stare mumificată un timp îndelungat până sunt eliminate de fagociți.

Această reținere poate fi explicată prin acumularea intracelulară a lipidelor ce atenuază capacitatea de digerare a macrofagelor, creșterea fagocitozei acestora. Celulele apoptotice rămase pot fi supuse necrozei secundare, fapt ce duce la acumularea extracelulară a lipidelor și perpetuarea răspunsului inflamator.

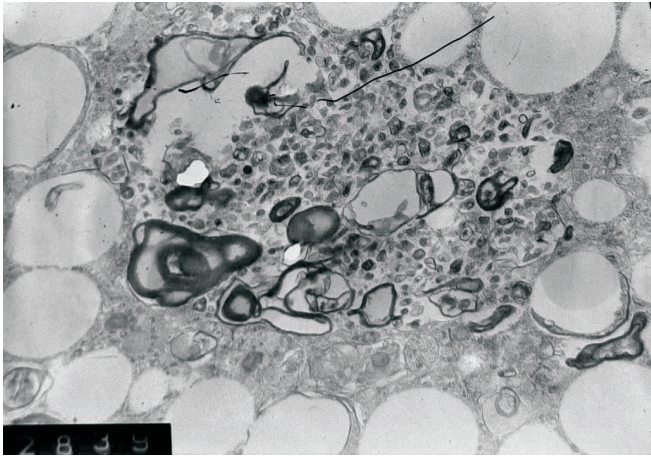


Fig. 2. Reminentele corpusculilor apoptotici ai celulei, citoplasma căreia este complet distrusă. Etapa a patra a procesului de apoptoză (electronograma), x 40000.

Este elocvent faptul că, pe parcursul aterogenezei, placa aterosclerotică tinde spre progresie și nu spre regresie. Cercetările, pe care le-am efectuat, dovedesc că apoptoza, de asemenea, este implicată în progresarea naturală a plăcii. Distribuția heterogenă a apoptozei ne sugerează că o parte din leziuni pot manifesta un nivel substanțial al morții celulare, facilitând ruperea plăcii. Incidența celulelor apoptotice în plăcile avansate este mult mai înaltă, fiind localizată preponderent în macrofage.

Ruperea plăcilor este evenimentul-cheie în sindroamele cerebro- și cardiovasculare acute, care poate cauza complicații trombotice severe. Producerea substanțelor citotoxice ce mențin procesul de apoptoză prin activarea celulelor sistemului imun poate induce necroza masivă a celulelor musculare netede, slăbirea și destabilizarea plăcii aterosclerotice. Moartea celulară programată este mai evidentă în intima vaselor, însă

în caz de anevrism aortic se implică și media.

Majoritatea celulelor spumoase TUNEL- pozitive manifestau colorație pozitivă cu anticorpi monoclonali față de CD68 (marker macrofagal) și indicele apoptotic era mai evident în interiorul nucleului ateromatos al plăcilor aterosclerotice. De menționat, că incidența apoptozei era joasă, iar indicele alcătuia 2% din numărul total de celule spumoase.

Concluzii

Prezența procesului infecțios inițiază reacția imună și intensifică procesul de apoptoză și necroză secundară a corpusculilor apoptotici, producând o suprainfecție cu destabilizarea plăcii și dezvoltarea complicațiilor tardive. Rolul apoptozei în dezvoltarea plăcii de aterom este dependent de celulele implicate în proces. Apoptoza CMN duce la destabilizarea plăcii, iar apoptoza macrofagică este un fenomen benefic în evoluția leziunilor aterosclerotice.

Bibliografie

1. Анастиади ВХ, Зота ЕГ. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. Кишинев, 2008.
2. Денисенко АД, Виноградов АГ, Нагорнев ВА, и др. Взаимодействие макрофагов с аутоиммунным комплексом липопротеид-антител. *Иммунология*. 1989;2:32-35.
3. Нагорнев ВА. Патогенез атеросклероза. СПб., 2006.
4. Нагорнев ВА, Восканьянц АН. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс. *Вестн. РАМН*. 2004;7:3-11.
5. Нагорнев ВА, Анастиади ВХ, Зота ЕГ. Атерогенез и иммунное воспаление. Кишинев, 1997.
6. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1685-1695.
7. Klimov AN, Denisenko AD, Popov AV, et al. Lipoprotein-antibody immune complexes, their catabolism and role in foam cell formation. *Atherosclerosis*. 1985;58:1-5.
8. Shaw PX, Horkko S, Chang MK, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J. Clin. Invest.* 2000;105:1731-1740.