

**В.В. Братусь****Т.В. Талаева**

Институт кардиологии, Киев

## ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОАТЕРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИНОВ: ВЗАИМОСВЯЗЬ И ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

**Ключевые слова:**

воспаление, атерогенез, липопротеины, эндотелий.

**Резюме.** Анализ данных современной литературы свидетельствует о том, что воспаление является важнейшим компонентом атерогенеза и в значительной степени определяет скорость его прогрессирования и характер клинических проявлений. Воспаление может иметь первичный системный характер и приводить к нарушению обмена липопротеинов (ЛП) и появлению их модифицированных атерогенных форм, но может развиваться и вторично как ответ на нарушения обмена липидов и ЛП крови. В этом случае воспаление проявляется в большей степени локально и определяет динамику процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке и влияющих на ее стабильность и возможность разрушения с развитием острых коронарных явлений. Клеточные и гуморальные иммунные реакции, возникающие в ответ на атерогенную модификацию ЛП, на начальном этапе имеют защитный характер и способствуют удалению из крови модифицированных ЛП, которые являются как аутоантигенами, так и важнейшими липидными факторами атерогенеза. Однако при резком возрастании их содержания в крови иммунное воспаление утрачивает защитный характер и вызывает усиленное повреждение и ремоделирование сосудистой стенки в результате гибели ее клеточных элементов и разрушения матричных белков компонентами системы комплемента, Т-цитотоксическими клетками, лейкоцитами, макрофагами и высвобождаемыми ими медиаторами.

В настоящее время атеросклероз рассматривается как одна из форм течения хронического воспалительного процесса с выраженным аутоиммунным компонентом. В соответствии с морфологическими критериями выделяют 8 этапов атеросклеротического поражения артерий, начиная от мелких липидных отложений и заканчивая фибросклерозом и кальцинозом бляшки. Ведущая роль на всех этапах принадлежит воспалению. О значимости воспаления в патогенезе атеросклероза свидетельствует также то, что хронические воспалительные процессы и аутоиммунные заболевания — ревматоидный артрит, системная красная волчанка, индуцирующие острую фазу ответа, — сочетаются с ранним развитием коронарной болезни (Koota K. et al., 1977; Насонов Е.Л. и соавт., 1997) и примерно десятикратным повышением риска возникновения инфаркта миокарда и риска кардиальной смерти (Jonsson H. et al., 1989; Насонов Е.Л., 1999).

Пока еще нет четких представлений о том, в какой степени воспаление является причиной

развития атеросклероза, а в какой оно включается в его патогенез в качестве вторичного фактора как ответ на возникающие нарушения гомеостаза. С одной стороны, изменения метаболизма липидов при острой фазе включают практически все основные факторы атерогенеза (Feingold K. et al., 1998), а с другой — нарушения липидного обмена при атеросклерозе могут быть и причиной развития системного воспаления. Об этом косвенно свидетельствует повышенная эффективность гиполипидемической терапии статинами у больных с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), нормализация которого происходит параллельно с уменьшением содержания триглицеридов (ТГ) в крови (Jialal I. et al., 2001).

*А. Воспаление как причина проатерогенных нарушений обмена липидов и липопротеинов (ЛП)*

В последние годы сложилось представление о том, что повышение содержания липидов в крови и изменения профиля ЛП в условиях системной инфекции, эндотоксемии и системного воспаления имеют стереотипный защит-

ный характер и способствуют выживанию организма (Mohrschladt M.F. et al., 2000). У лиц пожилого возраста с содержанием общего холестерина (ХС) в крови выше 6,5 ммоль/л риск летального исхода от инфекции вдвое ниже по сравнению с лицами, у которых уровень ХС ниже 5,0 ммоль/л (Weverling-Rijnsburger A.W. et al., 1997). Возрастание резистентности к инфекции у лиц с повышенным содержанием ЛП обусловлено, по мнению ряда авторов, активацией моноцитов и возрастанием их реакционной способности в условиях гиперхолестеринемии (ГХЕ) и гипертриглицеридемии (ГТЕ). Это подтверждается тем, что мыши с врожденным дефицитом рецепторов ЛП низкой плотности (ЛПНП) и выраженной ГХЕ сочетают высокую резистентность к фатальной инфекции с двух-трехкратно увеличенной продукцией макрофагами провоспалительных цитокинов. У больных с ГТЕ также отмечена усиленная продукция моноцитами фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), которая значительно уменьшается при снижении уровня ТГ в сыворотке от 11,8 до 3,9 ммоль/л под действием фибратов (Netea M.G. et al., 1996). Защитный характер увеличения содержания ЛП в крови при воспалении обусловлен также тем, что они снижают токсичность липополисахарида (ЛПС) и являются сквенджером свободных радикалов, поэтому способны угнетать перекисные процессы (Harris H.W. et al., 1993).

В то же время, несмотря на защитный эффект гиперлипидемии в условиях воспаления, она имеет проатерогенную направленность и может в определенных условиях способствовать развитию атеросклероза (Feingold K.R. et al., 1999). Установлено, что экспериментальное моделирование системного воспалительного процесса сопровождалось выраженными изменениями обмена липидов крови с развитием ГХЕ и ГТЕ, имеющими отчетливый характер уже в конце 4-й недели после воспроизведения воспаления и достигающие максимума в конце 8-й недели, когда содержание общего ХС в крови увеличивается на 80%, ТГ — на 150%. Выраженные изменения профиля липидов крови с повышением содержания ТГ и общего ХС установлены и у пациентов с сероположительностью к *Helicobacter pylori* или *Chlamidia pneumoniae*. При этом наблюдается четкая корреляция между уровнем ТГ и содержанием в плазме белков острой фазы воспаления, различных провоспалительных цитокинов и адгезивных молекул (Read T.E. et al., 1995).

Изменения метаболизма ЛП в острой фазе системного воспаления заключаются прежде всего в возникновении ГТЕ вследствие усиленного образования ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и замедления их клиренса (Hardardottir I. et al., 1994a). Эти изменения сочетаются с увеличением количества мелких плотных частиц ЛПНП, снижением содержания и изменением состава ЛП высокой плотности (ЛПВП), а так-

же снижением активности связанных с ними ферментов и транспортных белков, принимающих участие в метаболизме липидов и ЛП. К ним относятся лецитинхолинацилтрансфераза, эстерифицирующая свободный ХС в ЛПВП; белок, транспортирующий фосфолипиды, и белок, транспортирующий этилы ХС (БТЭХС). Транспортирование осуществляется в обмен на ТГ между ЛПВП и апоВ-содержащими ЛП. В результате этих изменений уменьшается транспортировка эфиров ХС в печень и возрастает их содержание в крови (Hardardottir I. et al., 1994b).

Снижение активности ферментов, осуществляющих гидролиз ТГ — липопротеиновой липазы (ЛПЛ) и печеночной липазы (ПЛ), приводит к развитию ГТЕ и уменьшению образования мелких пре- $\beta$ -ЛПВП, с которых начинается обратный транспорт ХС, и потому является причиной его ослабления. Таким образом, изменения липидного обмена, возникающие при воспалении, включают практически все основные факторы атерогенеза, совокупность которых характеризуется как метаболический синдром X.

Нарушения обмена ЛП при воспалении является следствием усиленной продукции цитокинов, прежде всего — ФНО- $\alpha$ . Он оказывает угнетающее действие на ЛПЛ, замедляет в итоге гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из жировых депо и осуществляет проатерогенные изменения профиля ЛП крови (Jovinge S. et al., 1998). Параллельно ФНО- $\alpha$  стимулирует продукцию ЛПОНП в печени, приводя к развитию ГТЕ, следствием которой является возрастание БТЭХС-медируемого перемещения эфиров ХС с ЛПВП на ЛПОНП в обмен на ТГ (Fernandez-Real J.M. et al., 1999). В результате возникают ЛПВП, обогащенные ТГ, которые метаболизируются ПЛ с возрастанием содержания проатерогенных ЛПВП<sub>3</sub> и снижением уровня антиатерогенных ЛПВП<sub>2</sub>. С другой стороны, ЛПОНП переобогащаются эфирами ХС и становятся более атерогенными. Аналогичное действие оказывает и центральный медиатор воспаления — интерлейкин-6 (ИЛ-6). Эндотоксин, являющийся ЛПС, носители которого — грамотрицательные бактерии, ИЛ-1 и белки острой фазы воспаления, примерно вдвое снижают активность ПЛ, которая ответственна за удаление ТГ из ремнант хиломикрон и ЛПОНП, вследствие чего эти высокоатерогенные частицы задерживаются в крови, способствуя развитию ГТЕ (Kwong L.K. et al., 1997).

Помимо этого, провоспалительные цитокины и, прежде всего ИЛ-6, активируют синтез ХС и увеличение продукции ЛПОНП в печени (Memon R. et al., 1993), что было подтверждено в условиях культуры гепатоцитов. ФНО- $\alpha$  почти в 2,5 раза повышает активность 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы — ключевого фермента внутриклеточного синтеза ХС, что сопровождается возрастанием его сыворо-

точного уровня на 25%. Способностью активировать внутриклеточный синтез ХС обладают и различные инфекционные возбудители, в частности — вирус герпеса (Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В., 1999).

При воспалении не только увеличивается количество, но и качественно изменяется структура частиц ЛП с появлением у них проатерогенных свойств. Развитие ГТЕ сочетается с обогащением ЛПОНП и ЛПНП ТГ, повышением содержания в ЛПВП ТГ и свободного ХС, снижением — эфиров ХС и апоА-1. Это значительно усиливает проатерогенное действие апоВ-содержащих ЛП и ослабляет антиатерогенные свойства ЛПВП.

Одним из основных проявлений нарушенного метаболизма ЛП при системном воспалении является их атерогенная модификация. Установлено, что в конце 2-й недели моделирования острого воспаления у кроликов путем внутривенного введения пирогенала содержание в плазме модифицированных ЛПНП увеличивается в 2,5 раза, в конце 8-й недели — в 9 раз. Еще более выражено повышается содержание модифицированных ЛПОНП: в 13 раз через 6 и более чем в 24 раза — через 8 нед. О связи этих изменений с воспалением свидетельствует снижение содержания в плазме ЛП, богатых ХС ЛПНП и ТГ ЛПОНП соответственно на 76 и 42% через 5 нед после отмены пирогенала (Братусь В.В. и соавт., 1999).

Важнейшим фактором атерогенной модификации ЛП при воспалении является выраженный оксидантный стресс, вызванный активацией циркулирующих моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов и усиленной продукцией этими клетками свободных радикалов. В результате возрастает интенсивность перекисного окисления липидов, и содержание в крови его промежуточных и конечных продуктов — гидроперекисей липидов и малонового диальдегида (МДА) повышается в 2 раза в конце 2-й и более чем в 3 раза — в конце 6-й недели.

Одним из механизмов, посредством которого воспаление оказывает проатерогенное действие на липиды и ЛП крови, является повышение кислотности среды в условиях оксидантного стресса. Для пероксидации ЛПНП требуется участие ионов металлов переходной валентности — железа или меди, которые усиливают пероксидацию благодаря тому, что они способствуют образованию из перекиси водорода гидроксильного радикала, значительно более агрессивного, чем супероксидный радикал (Leake D.S., 1997). Основными транспортными формами железа и меди в организме являются соответственно белки трансферрин и церулоплазмин. Высвобождение железа из трансферрина и меди из церулоплазмينا особенно активно происходит в кислой среде, прежде всего — в непосредственной близости от макрофагов, где оксидантный стресс максималь-

но выражен. В условиях *in vitro* инкубация макрофагов с ЛПНП при нейтральном pH (7,4) не сопровождается пероксидацией, но она развивается при снижении pH и достигает максимума при его уровне, равном 5,5 (Morgan J., Leake D.S., 1993), когда из трансферрина высвобождаются практически все ионы железа (Sipe D.M., Murphy R.F., 1991). Поэтому в очагах воспаления — в синовиальных мембранах суставов при ревматоидном артрите, в почечных гломерулах в экспериментальной модели гломерулосклероза, а также в зонах атеросклеротических поражений — ЛПНП наиболее интенсивно подвергаются пероксидации, и очаги выраженного локального накопления окисленных ЛПНП возникают в непосредственной близости от макрофагов, где максимально выражен оксидантный стресс и происходит локализованное снижение pH-среды.

Однако атерогенная модификация ЛП при воспалении происходит не только в результате активации свободнорадикальных процессов. Следствием угнетения ЛПЛ является перегрузка ЛПОНП ТГ, что сопровождается конформационными изменениями апоЕ, потерей у него сродства со специфическими рецепторами гепатоцитов и появлением сродства со сквенджер-рецепторами макрофагов. В результате захвата большого количества модифицированных ЛПОНП макрофаги превращаются в пенстые клетки, что является одним из этапов развития атеросклероза и отражает его манифестирующий характер.

Одним из белков острой фазы воспаления и одним из наиболее мощных медиаторов воспалительной реакции является фермент — фосфолипаза А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>). К числу важнейших факторов ее активации относится бактериальный ЛПС. ФЛА<sub>2</sub> связана в интиме артерий с гладкомышечными клетками (ГМК), коллагеном, протеогликанами и высвобождается при воспалении оксирадикалами и другими оксидантами. Это объясняет значительное возрастание ее внеклеточной активности в зоне атеросклеротического поражения и при таких воспалительных заболеваниях, как панкреатит, ревматоидный артрит и сепсис, пропорционально активности воспалительного процесса. ФЛА<sub>2</sub> принимает непосредственное участие в метаболизме ЛП. Поэтому у лиц с хроническими воспалительными процессами и высокой внеклеточной активностью ФЛА<sub>2</sub> отмечается значительная распространенность атеросклероза и высокая кардиальная летальность.

ФЛА<sub>2</sub> экспрессируется и секретируется многими клетками, включая гепатоциты, ГМК и почечные мезангиальные клетки, при стимуляции медиаторами воспаления — цитокинами типа ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  (Eckey R. et al., 1997). ФЛА<sub>2</sub> стимулирует Т-лимфоциты, которые продуцируют интерферон (ИФ- $\gamma$ ) и активируют посредством его ГМК и макрофаги, образуя положи-

тельную обратную связь. Субстратом для ФЛА<sub>2</sub> являются фосфолипиды клеточных и бактериальных мембран, после гидролиза и отщепления от фосфолипидов свободных жирных кислот образуются лизофосфолипиды. Эти продукты действуют либо как внутриклеточные вторичные мессенджеры, либо метаболизируются в провоспалительные липидные медиаторы, включая эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и лизофосфатидиловую кислоту. Лизофосфатидилхолин (ЛФХ) является медиатором широкого спектра клеточных процессов провоспалительного характера. Он обладает свойствами хемоаттрактанта для моноцитов и Т-лимфоцитов, митогена для макрофагов и ГМК, вызывает экспрессию факторов роста и адгезивных молекул на эндотелиоцитах, угнетает эндотелийзависимое расслабление и подвижность эндотелиоцитов. В итоге образование ЛФХ с участием секреторной ФЛА<sub>2</sub> способствует тканевому воспалению и нарушениям гемостаза.

При атеросклерозе ФЛА<sub>2</sub> выражено экспрессируется во всех слоях артериальной стенки и играет существенную, возможно, причинную роль в его развитии, во всяком случае — при наличии воспаления. Особенно обильно ФЛА<sub>2</sub> представлена во внеклеточном матриксе стенки сосудов, пораженных атеросклерозом. Усиленная продукция провоспалительных цитокинов при атеросклерозе способствует активации макрофагов, ГМК, эндотелиоцитов и секреции ими ФЛА<sub>2</sub> (Schiering A. et al., 1999). Активированные тромбоциты также способны секретировать и высвобождать ФЛА<sub>2</sub>. Это приводит к повышению уровня в плазме секреторной ФЛА<sub>2</sub> (сФЛА<sub>2</sub>) пропорционально активности атерогенеза и является достоверным прогностическим показателем риска развития коронарных явлений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (Hurt-Camejo E., Camejo G., 1997). У лиц со стенокардией напряжения между содержанием в плазме сФЛА<sub>2</sub> и СРБ отмечена прямая зависимость, что свидетельствует о наличии причинной связи между системным воспалением и активностью ФЛА<sub>2</sub> (Kugiyama K. et al., 2000).

Физиологическим субстратом для ФЛА<sub>2</sub> являются также ЛПНП. Так как их содержание в поврежденной стенке возрастает более чем в 4 раза за счет связанной фракции, то при гидролизе даже в части содержащихся в ЛПНП молекул фосфолипидов локально образуется высокая концентрация провоспалительных липидных факторов. ФЛА<sub>2</sub> и ЛПНП, благодаря сродству с гликозоаминогликанами — белками соединительнотканного матрикса, имеют общую локализацию в стенке артерии. После взаимодействия с ФЛА<sub>2</sub> и гидролиза части поверхностных фосфолипидов ЛПНП превращаются в мелкие плотные частицы, которые обладают повышенным сродством с протеогликана-

ми, и образуют с ними стабильные комплексы. Это создает условия для более выраженной модификации ЛПНП — структурной, гидролитической, оксидативной. После гидролиза фосфолипидов в ЛПНП возрастает удельное содержание сфингомиелина, который является субстратом для сфингомиелиназы, что приводит к агрегации ЛПНП и к образованию серамида — липидно-белкового комплекса (Hurt-Camejo E., Camejo G., 1997).

Гидролиз фосфолипидов в ЛПНП с участием ФЛА<sub>2</sub> является одним из компонентов их модификации и приводит к захвату макрофагами с возникновением пенистых клеток. Так как ФЛА<sub>2</sub> II типа присутствует в атеросклеротической бляшке, то этот процесс может происходить непосредственно в сосудистой стенке. В непораженных участках сосуда экспрессии ФЛА<sub>2</sub> не отмечается, тогда как в пораженных атеросклерозом областях активность ФЛА<sub>2</sub> связана прежде всего с макрофагами, в меньшей степени — с внеклеточным матриксом.

Минимально окисленные ЛПНП в 26 раз более эффективно гидролизуются ФЛА<sub>2</sub>, чем нативные. Начальная оксидация ЛПНП с образованием в них ЛФХ, который обуславливает специфические свойства минимально окисленных ЛПНП, связана преимущественно с активностью ФЛА<sub>2</sub>, ассоциированной с частицами ЛПНП (Eckey R. et al., 1997).

Существенную роль в нарушениях обмена ЛП крови с образованием их модифицированных форм играют и другие важнейшие белки острой фазы воспаления — СРБ и сывороточный альбумин А (САА), которые синтезируются в печени под влиянием медиаторов воспаления, продуцируемых моноцитами/макрофагами, прежде всего — ИЛ-6. СРБ принимает участие в образовании пенистых клеток, так как он способен связываться с апо-В-содержащими ЛП (ЛПНП и ЛПОНП), опсонизируя их и делая доступными для захвата макрофагами через специфические мембранные иммуноглобулиновые рецепторы CD32 (Thompson D. et al., 1999; Zhang Y.X. et al., 1999).

САА, высвобождаясь в циркуляцию, быстро связывается с ЛПВП и транспортируется как их компонент. В нормальных условиях САА в ЛПВП не определяется, тогда как после проведения аортокоронарного шунтирования он составляет до 42% общего белка в ЛПВП. При выраженном системном воспалении содержание САА в ЛПВП может достигать 87% общего содержания белка; он замещает апоА-I и в меньшей степени апоА-II, увеличивает размер и плотность частиц ЛПВП (Lindhorst E. et al., 1997). Предполагается, что модифицированные таким образом ЛПВП теряют способность акцептировать свободный ХС и обеспечивать его отток от клеток, а также способность защищать ЛПНП от оксидации. Связывание ЛПВП с САА сопровождается также угнетением активности лецитинхолин-

ацилтрансферазы, что обуславливает повышение содержания в них и в сыворотке крови ТГ и снижение эфиров ХС. Эти сдвиги потенцируются также способностью макрофагов связывать и разрушать ЛПВП, находящиеся в комплексе с САА.

Снижение содержания ХС ЛПВП и апоА-I параллельно с повышением уровня САА неоднократно установлено и при системных аутоиммунных заболеваниях. В частности, при активном саркоидозе обнаруживается обратная корреляция между содержанием ХС ЛПВП и уровнем САА, так же, как и между апоА-I и САА (Salazar A. et al., 2000).

Антиатерогенное действие ЛПВП в значительной мере определяется наличием в них двух важнейших антиоксидантных ферментов: параоксоназы и ФАТ-ацилгидролазы, которые способны ферментативно метаболизировать гидроперекиси липидов в ЛПНП и таким образом защищать их от оксидации (Van Lenten B.J. et al., 1995; Navab M. et al., 1996). Активность этих ферментов резко угнетается под действием ЛПС или цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, а также при связывании ЛПВП с САА. В результате этого ЛПВП теряют противовоспалительные и антиатерогенные свойства, прежде всего — способность угнетать экспрессию адгезивных молекул на клетках эндотелия под действием цитокинов (Cockerill G.W. et al., 1995; Ashby D.T. et al., 1998). Подобный эффект, предрасполагающий к атерогенной модификации ЛПНП, отмечается при воспалении, сопровождающем острый инфаркт миокарда (Durrington P.N. et al., 1999), а также вирусную инфекцию. Интраназальное инфицирование мышей вирусом *Influenza A* сопровождается снижением активности параоксоназы и гидролазы ФАТ в ЛПВП к 7-му дню до минимального уровня параллельно со снижением их способности катаболизировать гидроперекиси жирных кислот, входящих в состав и обуславливающих атерогенность ЛПНП (Van Lenten B.J. et al., 2001).

#### Б. Воспаление как результат первичных нарушений обмена ЛП и развития ГХЕ и ГТЕ

Системное воспаление и повышение уровня его медиаторов в крови могут быть не только причиной липидных аномалий, но и их следствием. Первичное нарушение обмена липидов с возрастанием содержания в крови ЛПОНП, их ремнантных частиц и развитием ГТЕ способствует появлению провоспалительных и прокоагулянтных сдвигов. У лиц с ГТЕ отмечено усиление продукции различных цитокинов и адгезивных молекул, а уровень ТГ в плазме обычно коррелирует с содержанием СРБ. В значительной мере это связано с тем, что накопление эфиров ХС в макрофагах обуславливает их активацию, возрастание синтеза и высвобождения ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ингибитора активатора плазминогена (ИАП-1) пропорционально содержанию ХС ЛПНП в

сыворотке крови (Fernandez-Real J.M. et al., 1999).

Параллельно активируются тромбоциты, что не только определяет состояние свертывающей системы крови, но и сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов из тромбоцитов и экспрессией ими Р-селектина. В результате тромбоциты адгезируют к макрофагам, активируют их и стимулируют продукцию и высвобождение цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-8, а также моноцитарного хемотаксического белка (МХБ-1). В клетках сосудистой стенки (эндотелиоцитах, ГМК, макрофагах) при ГТЕ возрастает продукция цитокинов и хемокинов, прежде всего — МХБ-1 и активируется индуцируемая циклооксигеназа с усилением синтеза провоспалительных эйкозаноидов.

В последние годы установлено, что степень стенозирования коронарных артерий не является основным фактором, определяющим риск развития острого инфаркта миокарда. Более чем в 50% случаев он возникает на фоне стеноза, не достигающего 50%, тогда как субтотальная и даже тотальная окклюзия сосудов сердца далеко не всегда приводит к развитию инфаркта миокарда. Существует предположение, что различия в характере клинического течения ИБС связаны с особенностями нарушений обмена ЛП — преобладанием ГХЕ или ГТЕ и соответственно с различной степенью вовлечения в него воспалительного компонента. Установлено, что даже нативные немодифицированные ЛПОНП характеризуются выраженным сродством со сквенджер-рецепторами макрофагов. Поэтому в условиях нарушенного катаболизма и замедленной элиминации ЛПОНП из крови происходит активация макрофагов и инициация всего каскада реакций системного воспалительного процесса, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки и увеличению свертывающего потенциала крови. Именно этот патогенетический вариант течения атеросклероза, проявляющийся повышением содержания в крови маркеров системного воспаления, характеризуется наиболее тяжелыми и ранними клиническими проявлениями и развитием конечных кардиальных точек.

В то же время патогенетический вариант течения атеросклероза с преобладанием ГХЕ характеризуется вялотекущим локальным воспалением в пораженных сосудах, которое проявляется повышенным содержанием в крови растворенных межклеточных адгезивных молекул (МКАМ-1) как следствия активации и повреждения клеток эндотелия. При ГХЕ увеличенные количества ЛПНП попадают в сосудистую стенку, где они модифицируются активными формами кислорода, продуцируемыми эндотелиоцитами, резидентными макрофагами и ГМК. Окисленные ЛПНП активируют эндотелий и ГМК и способствуют экспрессии ими адгезивных мо-

лекул и мессенджера рибонуклеиновой кислоты (мРНК) МХБ-1, приводя к адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, прежде всего — моноцитов (Erl W. et al., 1998). Связано это с тем, что при пероксидации ЛПНП до 40% входящего в их состав фосфатидилхолина под действием ФЛА<sub>2</sub> превращаются в лизоформу, а лизофосфатидилхолин является прямым индуктором экспрессии адгезивных молекул, продукции МХБ-1 в эндотелиоцитах и митогеном для макрофагов (Hurt-Camejo E., Camejo G., 1997; Takahara N. et al., 1996, 1997). Устранение экспрессии МХБ-1, как и генетическое отсутствие моноцитарного колониестимулирующего фактора (МКСФ), ответственного за созревание моноцитов и превращение их в макрофаги, практически устраняет развитие атеросклеротического повреждения сосудов у мышей с ГХЕ, вызванной отсутствием рецепторов ЛПНП. Уже минимально модифицированные ЛП способны стимулировать клетки эндотелия и ГМК, усиливая экспрессию в них МХБ-1, что является начальным этапом развития локального воспалительного ответа. Окисленные, но не нативные ЛПНП увеличивают в 2–2,5 раза продукцию МХБ-1 также в макрофагах, в результате чего усиливается рекрутирование моноцитов в субэндотелиальное пространство (Wang G.P. et al., 1997).

Модифицированные ЛПНП и ЛПОНП стимулируют экспрессию клетками эндотелия Р-селектина, который в норме депонирован в тельцах Вейбель–Паладе, а также МКАМ-1 и сосудистых адгезивных молекул-1 (САМ-1), растворенные формы которых обнаруживают в крови у больных с ГХЕ. В результате усиливается адгезия, трансэндотелиальная миграция моноцитов, их превращение в макрофаги и развивается локальное воспаление. Параллельно угнетается активность тканевого активатора плазминогена и стимулируется секреция ИАП-1, тканевого фактора и фактора Виллебранда, что значительно повышает коагуляционный потенциал крови (Dart A.M., Chin-Dusting J.P., 1999).

Способность окисленных ЛПНП вызывать воспалительный процесс в сосудистой стенке в значительной мере определяется наличием на эндотелиоцитах специфических лектиноподобных рецепторов окисленных липопротеинов-1 (ОЛП-1). Их экспрессия индуцируется провоспалительными цитокинами ФНО- $\alpha$  и сниженным пристеночным напряжением сдвига, а ее выраженность пропорциональна содержанию в среде окисленных ЛПНП. Функциональное назначение этого механизма состоит в нейтрализации цитотоксического действия окисленных ЛПНП путем элиминации из крови и разрушения. Связывание и захват эндотелиоцитами ЛПНП через ОЛП-1 не имеют интенсивного характера и не приводят к массивному внутриклеточному накоплению липидов и образованию

из эндотелиоцитов пенистых клеток. Однако связывание и захват модифицированных ЛПНП эндотелиоцитами сопровождаются их активацией, а затем дисфункцией в виде нарушения синтеза оксида азота (NO) в результате угнетения его эндотелиальной синтетазы. Окисленные ЛПНП, захваченные эндотелиоцитами через рецепторы ОЛП-1, индуцируют также локальные провоспалительные изменения в виде выраженной экспрессии мРНК и белка МХБ-1, адгезии моноцитов к клеткам эндотелия с их последующим повреждением. Эти ответы и выраженность повреждения эндотелиоцитов резко уменьшаются после добавления в среду антитысыворотки к ОЛП-1 (Li D., Mehta J.L., 2000).

Экспрессия рецепторов ОЛП-1 не имеет конститутивного характера и индуцируется воспалительными цитокинами, прежде всего ФНО- $\alpha$ . Поэтому наличие высокой концентрации медиаторов воспаления способствует усиленному локальному захвату окисленных ЛПНП клетками эндотелия. Сочетание сниженного напряжения сдвига и усиленной экспрессии ОЛП-1 объясняет высокую подверженность зон с определенными гидродинамическими условиями развитию атеросклеротического поражения. Ангиотензин II (Ang) также индуцирует экспрессию ОЛП-1 клетками эндотелия и усиливает захват ими окисленных ЛПНП, что является основой зависимости между артериальной гипертензией, гиперлипидемией и риском развития атеросклероза (Kita T., 1999; Zhang Y.X et al., 1999; Li D., Mehta J.L., 2000; Li D. et al., 2000).

Мигрировавшие в стенку моноциты продуцируют провоспалительные цитокины типа ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФ- $\alpha$  и МКСФ. Под их влиянием ГМК экспрессируют коллагеназу с деградацией коллагена и взбуханием наружу стенки, вследствие чего на ранних этапах атерогенеза сохраняется просвет сосуда, несмотря на увеличение толщины сосудистой стенки. Эти же цитокины являются хемоаттрактантами для воспалительных клеток (включая нейтрофильные гранулоциты и Т-лимфоциты), индуцируют экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах и их контрлигандов на лейкоцитах, повышают активность тромбоцитов и угнетают тромболизис (Mehta J.L. et al., 1998; Mehta J.L., Li D.Y., 1999).

Угнетение синтеза NO является важнейшим фактором, связывающим нарушение обмена ЛП крови и локальный воспалительный процесс в сосудистой стенке, так как NO оказывает выраженное противовоспалительное действие в результате устранения адгезии и агрегации моноцитов, лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию (De Caterina R. et al., 1995; Gauthier T.W. et al., 1995; John S. et al., 2001). При недостаточности синтеза NO или уменьшении его биодоступности значительно усиливаются экспрессия лейкоцитарных адгезивных молекул и МХБ-1 эндотелиоцитами и моноцитами при действии

окисленных ЛПНП с выраженной адгезией и трансэндотелиальной миграцией воспалительных клеток. Эти реакции лежат в основе инициации и прогрессирования локального воспаления и атеросклеротического повреждения (Takahara N. et al., 1997; Kume N. et al., 1998).

Существенную роль в этом ответе может играть способность окисленных ЛПНП усиливать продукцию АИИ и экспрессию его рецепторов типа 1. Этот эффект реализуется посредством активации редоксчувствительного ядерного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B), который регулирует активность генов, ответственных за развитие локального воспаления. В нормальных условиях фактор NF- $\kappa$ B никогда не находится в свободном виде, так как он связан с ингибиторной молекулой I $\kappa$ B, которая стабилизируется NO. Поэтому снижение его биодоступности является одной из основных причин активации фактора NF- $\kappa$ B, транслокации его в ядро с последующим связыванием с генами-мишенями, которые принимают непосредственное участие в продукции факторов, вызывающих адгезию (CAM-1, МКАМ-1, Р-селектина) и МХБ-1 лейкоцитов и активирующих тромбоциты путем стимуляции экспрессии моноцитами и эндотелиоцитами тканевого фактора (Wilson S.H. et al., 2000).

Зависимость активации фактора NF- $\kappa$ B от интенсивности локально протекающих окислительных процессов подтверждается способностью антиоксидантов типа токоферола угнетать эту реакцию и предупреждать миграцию воспалительных клеток в сосудистую стенку при ГХЕ (Li D. et al., 2000).

Даже на самых ранних стадиях развития атеросклеротической бляшки характеризуется отчетливыми признаками иммунной активности, прежде всего — инфильтрацией активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, что свидетельствует о выраженном патогенетическом значении клеточного иммунного ответа (Libby P., Hansson G.K., 1991; Hansson G.K., 1996). Это обусловлено действием окисленных ЛПНП, которые являются иммуноспецифическими активаторами Т-клеток, стимулируют секрецию ими цитокинов с последующей активацией макрофагов и изменением функции эндотелиоцитов и ГМК (McMurray H.F. et al., 1993).

В условиях первичных нарушений обмена ЛП модифицированные ЛПОНП и ЛПНП приобретают аутоантигенные свойства и способность индуцировать иммунный компонент патогенеза атеросклероза. Эти два класса ЛП обладают также хемоаттрактантными свойствами по отношению к моноцитам и Т-клеткам и вызывают их фокальную адгезию на эндотелии и трансмиграцию в интиму. Титр антител к окисленным ЛПНП повышен у пациентов с ангиографически верифицированной ИБС примерно в 2 раза при многососудистом поражении и на 60% — при однососудистом. В ходе 6-месячного наблюдения за 52 больными с ИБС титр антител к

окисленным ЛПНП оказался достоверно выше при прогрессирующем атеросклеротическом процессе и был повышен в 2,2 раза у лиц с нестабильной стенокардией, в 2,4 раза — с острым инфарктом миокарда. Это означает, что повышение содержания в крови антител к окисленным ЛПНП не только отражает наличие ИБС, но и является маркером нестабильности бляшки (Inoue T. et al., 1998; Inoue T. et al., 2001) и предвестником развития острого инфаркта миокарда (Puurunen M. et al., 1994; Wu R. et al., 1997).

Между титром антител к окисленным ЛПНП и сывороточным содержанием ХС и ЛПНП не отмечается корреляции, потому дестабилизирующее действие окисленных ЛПНП обусловлено не прогрессированием нарушений обмена ЛП, а усилением локального воспаления в атеросклеротической бляшке.

Устанавливается четкое взаимодействие моноцитов и Т-клеток в сосудистой стенке, и моноциты играют ключевую роль в изменениях функции Т-клеток. В отсутствие моноцитов Т-лимфоциты под действием окисленных ЛПНП подвергаются апоптозу, а в присутствии — выраженной пролиферации. 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 действием окисленных ЛПНП (Fortun A. et al., 2001).

Вопрос о роли иммунного воспаления в патогенезе атеросклероза приобрел в последние годы новое звучание. Не вызывает сомнений, что окислительная модификация ЛПНП с приобретением ими аутоантигенных свойств является одним из ведущих механизмов атеросклероза. В нормальных условиях количество окисленных ЛПНП в плазме крови не превышает 1–2 на 1000 апоВ-содержащих ЛП. Минимально окисленные ЛПНП характеризуются повышенным содержанием ЛФХ и окисленного фосфатидилхолина, более интенсивно окисленные — модификацией апоВ. В крови больных с ГХЕ обнаруживается значительное количество антител к окисленным ЛПНП, однако окончательно не установлено, оказывают ли они про- или антиатерогенное действие. С одной стороны, у животных, иммунизированных чужеродным антигеном, а также в условиях отторжения трансплантата происходит ускоренное развитие атеросклероза, и высокий титр антител к окисленным ЛПНП в крови и непосредственно в бляшке является прогностическим признаком его прогрессирования. Помимо этого, окисленные ЛПНП способствуют накоплению и активации Т-клеток в атеросклеротической бляшке, что свидетельствует о наличии при атеросклерозе как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. На этом основании сделан вывод, что активация им-

мунной системы способствует развитию воспаления и ускоряет атерогенез.

Однако с другой стороны, иммунизация мышей и кроликов с ГХЕ окисленными ЛПНП или ЛП, модифицированными МДА, замедляет прогрессирование атеросклероза, а угнетение функции Т-клеток циклоспорином А ускоряет его развитие. Генетическая разновидность мышей и крыс с дефицитом Т-клеток отличается повышенной воспроизводимостью атеросклероза, а подавление функции Т-клеток циклоспорином А у кроликов и крыс даже с нормальным содержанием ХС в крови способствует развитию выраженных изменений неоинтимы после повреждения сосудистой стенки. Аналогичный ответ возникает при удалении Т-клеток моноклональными антителами, и это свидетельствует о защитном действии клеточных иммунных реакций при повреждении стенки артерии. На это указывает также тенденция к ускорению развития атеросклероза при содержании на атерогенной диете мышей с генетическим дефицитом цитолитических Т-клеток совместно с нарушением активности естественных Т-киллеров.

Механизм защитного действия иммунизации кроликов как с генетической, так и алиментарной ГХЕ гомологичными окисленными ЛПНП связан не с гуморальным, а с клеточным звеном иммунного ответа, так как угнетение Т-клеток в этих условиях циклоспорином А значительно ускоряет развитие атеросклероза и не влияет на титр антител к окисленным ЛПНП. Возможно, что активация клеточного иммунного ответа на окисленные ЛПНП ускоряет их удаление из интимы, ограничивая воспалительную реакцию. Помимо этого, Т-клетки высвобождают факторы, подавляющие пролиферацию ГМК, в частности — ИФ- $\alpha$  (Hansson G.K. et al., 1989; Hansson G.K., Holm J., 1991). Поэтому клеточные иммунные реакции против модифицированных ЛПНП защищают от ремоделирования сосудистой стенки и образования атеросклеротической бляшки (Nilsson J. et al., 1997).

Помимо этого, содержание в крови окисленных ЛПНП у больных с ИБС прямо коррелирует с уровнем ХС ЛПНП и обратно — с титром антител к ним, означая, что антитела к окисленным ЛПНП способствуют их удалению из крови путем связывания и образования иммунных комплексов. По-видимому, если образование иммунных комплексов сочетается с их усиленным захватом макрофагами, то конечный результат будет антиатерогенным. Но если иммунные комплексы образуются в избыточном количестве, то они откладываются на эндотелии артериальных сосудов, повреждая его, повышая активность локального воспаления и оказывая проатерогенное действие (Shoji T. et al., 2000).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что воспаление является неотъемлемым компонентом патогенеза ате-

росклероза и в значительной степени определяет скорость его прогрессирования и характер клинических проявлений. Это 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 острых коронарных явлений. 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 важнейшими липидными факторами атерогенеза. Однако при резком возрастании их содержания в крови иммунное воспаление теряет защитный характер и приводит к усиленному повреждению и ремоделированию сосудистой стенки в результате гибели ее клеточных элементов и разрушения матриксных белков Т-цитотоксическими клетками, лейкоцитами, макрофагами, высвобождаемых ими медиаторами и компонентами системы компонента.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В.** (1999) Настоящее и будущее профилактики атеросклероза. *Международ. мед. журн.*, 3–4: 149–152.
- Братусь В.В., Таласва Т.В., Радаловська Н.В., Третяк І.В.** (1999) Роль системного запального процесу в атерогенній модифікації ліпопротеїнів і розвитку гіперхолестеринемії. *Фізіол. журн.*, 45(1–2): 40–49.
- Насонов Е.Л.** (1999) Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. *Кардиология*, 39(2): 81–85.
- Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Ефремов Е.Е. и др.** (1997) Антитела к окисленному липопротеину низкой плотности при системной красной волчанке: связь с антителами к фосфолипидам. *Клин. медицина*, 75(9): 49–52.
- Ashby D.T., Rye K.A., Clay M.A., Vadas M.A., Gamble J.R., Barter P.J.** (1998) Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 18(9): 1450–1455.
- Cockerill G.W., Rye K.A., Gamble J.R., Vadas M.A., Barter P.J.** (1995) High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15(11): 1987–1994.
- Dart A.M., Chin-Dusting J.P.** (1999) Lipids and the endothelium. *Cardiovasc. Res.*, 43(2): 308–322.
- De Caterina R., Libby P., Peng H.B., Thannickal V.J., Rajavashisth T.B., Gimbrone M.A. Jr., Shin W.S., Liao J.K.** (1995) Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J. Clin. Invest.*, 96(1): 60–68.
- Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I.** (1999) Role of HDL in preventing atherogenic modification of LDL. *Atherosclerosis*, 146(1): S13.
- Eckey R., Menschikowski M., Lattke P., Jaross W.** (1997) Minimal oxidation and storage of low density lipoproteins result in an increased susceptibility to phospholipid hydrolysis by phospholipase A2. *Atherosclerosis*, 132(2): 165–176.
- Erl W., Weber P.C., Weber C.** (1998) Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidised low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis*, 136(2): 297–303.



- Feingold K.R., Memon R.A., Moser A.H., Grunfeld C.** (1998) Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis*, 139(2): 307–315.
- Feingold K.R., Memon R.A., Moser A.H., Shigenaga J.K., Grunfeld C.** (1999) Endotoxin and interleukin-1 decrease hepatic lipase mRNA levels. *Atherosclerosis*, 142(2): 379–387.
- Fernandez-Real J.M., Gutierrez C., Ricart W., Castineira M.J., Vendrell J., Richart C.** (1999) Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis*, 146(2): 321–327.
- Fortun A., Khalil A., Gagne D., Douziech N., Kuntz C., Jay-Gerin J.P., Dupuis G., Fulop T. Jr.** (2001) Monocytes influence the fate of T-cells challenged with oxidized low density lipoproteins towards apoptosis or MHC-restricted proliferation. *Atherosclerosis*, 156(1): 11–21.
- Gauthier T.W., Scalia R., Murohara T., Guo J.P., Lefer A.M.** (1995) Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15(10): 1652–1659.
- Hansson G.K.** (1996) Immune responses in atherosclerosis. In: Hansson G.K., Libby P. (Eds.) *Immune functions of the vessel wall*. Harwood, Amsterdam.
- Hansson G.K., Hellstrand M., Rymo L., Rubbia L., Gabbiani G.** (1989) Interferon gamma inhibits both proliferation and expression of differentiation-specific alpha-smooth muscle actin in arterial smooth muscle cells. *J. Exp. Med.*, 170(5): 1595–1608.
- Hansson G.K., Holm J.** (1991) Interferon gamma inhibits arterial stenosis after injury. *Circulation*, 84: 1266–1272.
- Hardardottir I., Grunfeld C., Feingold K.R.** (1994a) Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 5: 207–215.
- Hardardottir I., Kunitake S.T., Moser A.H., Doerrier W.T., Rapp J.H., Grunfeld C., Feingold K.R.** (1994b) Endotoxin and cytokines increase hepatic messenger RNA levels and serum concentrations of apolipoprotein J (clusterin) in Syrian hamsters. *J. Clin. Invest.*, 94(3): 1304–1309.
- Harris H.W., Grunfeld C., Feingold K.R., Read T.E., Kane J.P., Jones A.L., Eichbaum E.B., Bland G.F., Rapp J.H.** (1993) Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J. Clin. Invest.*, 91(3): 1028–1034.
- Hurt-Camejo E., Camejo G.** (1997) Potential involvement of type II phospholipase A2 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 132(1): 1–8.
- Inoue T., Sakai Y., Hoshi K., Yaguchi I., Fujito T., Morooka S.** (1998) Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation*, 97(25): 2511–2518.
- Inoue T., Uchida T., Kamishirado H., Takayanagi K., Morooka S.** (2001) Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37(7): 1871–1876.
- Jialal I., Stein D., Balis D., Grundy S.M., Adams-Huet B., Devaraj S.** (2001) Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*, 103(15): 1933–1935.
- John S., Delles C., Jacobi J., Schlaich M.P., Schneider M., Schmitz G., Schmieder R.E.** (2001) Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37(5): 1351–1358.
- Jonsson H., Nived O., Sturfelt G.** (1989) Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*, 68: 141–150.
- Jovinge S., Hamsten A., Tornvall P., Proudler A., Bavenholm P., Ericsson C.G., Godstrand I., de Faire U., Nilsson J.** (1998) Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism*, 47(1): 113–118.
- Kita T.** (1999) LOX-1, a possible clue to the missing link between hypertension and atherogenesis. *Circ. Res.*, 84(9): 1113–1115.
- Koota K., Isomaki H., Mutru O.** (1977) Death rate and causes of death in RA patients during a period of five years. *Scand. J. Rheumatol.*, 6(4): 241–244.
- Kugiyama K., Ota Y., Kawano H., Soejima H., Ogawa H., Sugiyama S., Doi H., Yasue H.** (2000) Increase in plasma levels of secretory type II phospholipase A(2) in patients with coronary spastic angina. *Cardiovasc. Res.*, 47(1): 159–165.
- Kume N., Murase T., Moriwaki H., Aoyama T., Sawamura T., Masaki T., Kita T.** (1998) Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ. Res.*, 83(3): 322–327.
- Kwong L.K., Ridinger D.N., Bandhauer M., Ward J.H., Samlowski W.E., Iverius P.H., Pritchard H., Wilson D.E.** (1997) Acute dyslipoproteinemia induced by interleukin-2: lecithin, cholesteryl acyltransferase, lipoprotein lipase, and hepatic lipase deficiencies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82(5): 1572–1581.
- Leake D.S.** (1997) Does an acidic pH explain why low density lipoprotein is oxidized in atherosclerotic lesions? *Atherosclerosis*, 129(2): 149–157.
- Li D., Mehta J.L.** (2000) Antisense to LOX-1 oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 101(18): 2889–2895.
- Li D., Saldeen T., Romeo F., Mehta J.L.** (2000) Oxidized LDL upregulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells. The potential role of transcription factor NF- $\kappa$ B. *Circulation*, 102(16): 1970–1976.
- Libby P., Hansson G.K.** (1991) Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab. Invest.*, 64(1): 5–15.
- Lindhorst E., Young D., Bagshaw W., Hyland M., Kisilevsky R.** (1997) Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse. *Biochim. Biophys. Acta*, 1339(1): 143–154.
- McMurray H.F., Parthasarathy S., Steinberg D.** (1993) Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, 92: 1004–1008.
- Mehta J.L., Li D.Y.** (1999) Inflammation in ischemic heart disease: Response to tissue injury or a pathogenetic villain? *Cardiovasc. Res.*, 43(2): 291–299.
- Mehta J.L., Saldeen T.G., Rand K.** (1998) Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 31(6): 1217–1225.
- Memon R.A., Grunfeld C., Moser A.H., Feingold K.R.** (1993) Tumor necrosis factor mediates the effect of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology*, 132: 2246–2253.
- Mohrschladt M.F., Weverling-Rijnsburger A.W., de Man F.H., Stoeken D.J., Sturk A., Smelt A.H., Westendorp R.G.** (2000) Hyperlipoproteinemia affects cytokine production in whole blood samples *ex vivo*. The influence of lipid-lowering therapy. *Atherosclerosis*, 148(2): 413–419.
- Morgan J., Leake D.S.** (1993) Acidic pH increases the oxidation of LDL by macrophages. *FEBS Lett.*, 333: 275–279.
- Navab M., Berliner J.A., Watson A.D., Hama S.I., Territo M.C., Lusis A.J., Shih D.M., Van Lenten B.J., Frank J.S., Demer L.L., Edwards P.A., Fogelman A.M.** (1996) The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 16(7): 831–842.
- Netea M.G., Demacker P.N., Kullberg B.J., Boerman O.C., Verschuuren I., Stalenhoef A.F., van der Meer J.W.** (1996) Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram-negative infections. *J. Clin. Invest.*, 97(6): 1366–1372.
- Nilsson J., Calara F., Regnstrom J., Hultgardh-Nilsson A., Ameli S., Cercek B., Shah P.K.** (1997) Immunization with homologous oxidized low density lipoprotein reduces neointimal formation after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 30(7): 1886–1891.
- Puurunen M., Manttari M., Manninen V., Tenkanen L., Alfthan G., Ehnholm C., Vaarala O., Aho K., Palosuo T.** (1994) Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 154(22): 2605–2609.
- Read T.E., Grunfeld C., Kumwenda Z.L., Calhoun M.C., Kane J.P., Feingold K.R., Rapp J.H.** (1995) Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J. Exp. Med.*, 182(1): 267–272.
- Salazar A., Mana J., Fiol C., Hurtado I., Argimon J.M., Pujol R., Pinto X.** (2000) Influence of serum amyloid A on the decrease of high density lipoprotein-cholesterol in active sarcoidosis. *Atherosclerosis*, 152(2): 497–502.

Schiering A., Menschikowski M., Mueller E., Jaross W. (1999) Analysis of secretory group II phospholipase A2 expression in human aortic tissue in dependence on the degree of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 144(1): 73–78.

Shoji T., Nishizawa Y., Fukumoto M., Shimamura K., Kimura J., Kanda H., Emoto M., Kawagishi T., Morii H. (2000) Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis*, 148(1): 171–177.

Sipe D.M., Murphy R.F. (1991) Binding to cellular receptors results in increased iron release from transferrin at mildly acidic pH. *J. Biol. Chem.*, 266: 8002–8007.

Takahara N., Kashiwagi A., Maegawa H., Shigeta Y. (1996) Lysophosphatidylcholine stimulates the expression and production of MCP-1 by human vascular endothelial cells. *Metabolism*, 45: 559–564.

Takahara N., Kashiwagi A., Nishio Y., Harada N., Kojima H., Maegawa H., Hidaka H., Kikkawa R. (1997) Oxidized lipoproteins found in patients with NIDDM stimulate radical-induced monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in cultured human endothelial cells. *Diabetologia*, 40(6): 662–670.

Thompson D., Pepys M.B., Wood S.P. (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure Fold. Des.*, 7(2): 169–177.

Van Lenten B.J., Hama S.Y., de Beer F.C., Stafforini D.M., McIntyre T.M., Prescott S.M., La Du B.N., Fogelman A.M., Navab M. (1995) Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cocultures. *J. Clin. Invest.*, 96(6): 2758–2767.

Van Lenten B.J., Wagner A.C., Nayak D.P., Hama S., Navab M., Fogelman A.M. (2001) High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation*, 103(18): 2283–2288.

Wang G.P., Deng Z.D., Ni J., Qu Z.L. (1997) Oxidized low density lipoprotein and very low density lipoprotein enhance expression of monocyte chemoattractant protein-1 in rabbit peritoneal exudate macrophages. *Atherosclerosis*, 133(1): 31–36.

Weverling-Rijnsburger A.W., Blauw G.J., Lagaay A.M., Knook D.L., Meinders A.E., Westendorp R.G. (1997) Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*, 350(9085): 1119–1123.

Wilson S.H., Caplice N.M., Simari R.D., Holmes D.R. Jr., Carlson P.J., Lerman A. (2000) Activated nuclear factor- $\kappa$ B is present in the coronary vasculature in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 148(1): 23–30.

Wu R., Nityanand S., Berglund L., Lithell H., Holm G., Lefvert A.K. (1997) Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17(11): 3159–3163.

Zhang Y.X., Cliff W.J., Schoeff G.I., Higgins G. (1999) Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 145(2): 375–379.

## ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРОАТЕРОГЕННІ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ ЛІПОПРОТЕЇНІВ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ТА ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВА ЗАЛЕЖНІСТЬ

**В.В. Братусь, Т.В. Талаєва**

**Резюме.** Аналіз даних сучасної літератури свідчить про те, що запалення є найважливішим компонентом атерогенезу і значною мірою визначає швидкість його прогресування та характер клінічних проявів. Запалення може мати первинний системний характер і спричиняти порушення обміну ліпопротеїнів (ЛП) з появою їх модифікованих атерогенних форм, проте може розвиватися і вторинно як відповідь на порушення обміну ліпідів та ЛП крові. У цьому разі запалення проявляється переважно локально і визначає динаміку процесів, що відбуваються в атеросклеротичній бляшці та мають

вплив на її стабільність і можливість руйнування з розвитком гострих коронарних явищ. Клітинні та гуморальні імунні реакції, що виникають у відповідь на атерогенну модифікацію ЛП, на початковому етапі мають захисний характер і сприяють видаленню з крові модифікованих ЛП, які є як аутоантигенами, так і найважливішими ліпідними факторами атерогенезу. Проте при різкому зростанні їх вмісту в крові імунне запалення втрачає захисний характер і призводить до посиленого ураження і ремоделювання судинної стінки в результаті загибелі її клітинних елементів і руйнування матричних білків компонентами системи комплементу, Т-цитотоксичними клітинами, лейкоцитами, макрофагами та медіаторами, які вони вивільнюють.

**Ключові слова:** запалення, атерогенез, ліпопротеїни, ендотелій.

## INFLAMMATION AND PROATHEROGENIC LIPOPROTEIN METABOLISM DISTURBANCES: LINKS AND CAUSE-CONSEQUENCE DEPENDENCE

**V.V. Bratus, T.V. Talaeva**

**Summary.** The current literature analysis evidences that inflammation is the most important component of atherogenesis and defines significantly both the speed of its progressing and the character of clinical events. Inflammation can be primary and systemic leading to the lipoprotein metabolism disturbances with appearance in blood of lipoprotein modified atherogenic forms, but it can also be the consequence of blood lipid and lipoprotein metabolism modifications. In this case inflammation manifests mainly locally and defines the dynamic of processes which occur in atherosclerotic plaque, first of all — its stability and the possibility of destruction with acute coronary events developing. The cellular and humoral immune reactions developing in response to lipoprotein atherogenic modification are defensive at the initial stage and promote to eliminate from blood the modified lipoproteins which are both autoantigens and main lipid atherogenic factor. But in the case of their content in blood sharp increasing the immune inflammation loses its defensive function and facilitates of the vessel wall damage and remodeling as a result of its cells death and destroying of matrix proteins by complement components, cytotoxic T-cells, leucocytes, macrophages and mediators released by them.

**Key words:** inflammation, atherogenesis, lipoproteins, endothelium.

### Адрес для переписки:

Братусь Виктор Васильевич  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины, отдел экспериментальной кардиологии