

# Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза

Профессор В.А. Ахмедов<sup>1</sup>, А.С. Шевченко<sup>2</sup>, к.м.н. А.С. Исаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

<sup>2</sup>АУ «Югорский центр профессиональной патологии», Ханты-Мансийск

## РЕЗЮМЕ

В представленной обзорной статье отражены современные взгляды на факторы, способствующие формированию и прогрессированию атеросклероза. Отмечена роль местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, генетических факторов, системы генов ядерных рецепторов, участвующих в регуляции иммунного воспаления, метаболизма, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов, а также цитокинов и молекул адгезии, таких как моноцитарный хемотаксический белок-1, в патогенезе атеросклероза. Атеросклеротический процесс сопровождает человека в течение всей жизни — от стадии липидных полосок в детском возрасте до формирования различных осложнений в старости. Патогенез этого состояния мультифакторный. Открытие новых патогенетических звеньев, формирование реестров пациентов с этим заболеванием будут способствовать разработке новых методов диагностики, позволят дифференцировать стадии заболевания, приводя к снижению смертности и заболеваемости.

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, патогенетические факторы.

**Для цитирования:** Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(II):57–62.

## ABSTRACT

Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors

V.A. Akhmedov<sup>1</sup>, A.S. Shevchenko<sup>2</sup>, A.S. Isaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University

<sup>2</sup>Ugra Occupational Pathology Center, Khanty-Mansiysk

The review article presents the current view on the factors contributing to the atherosclerosis formation and progression. The role of local inflammatory response in the vascular wall, genetic factors, nuclear receptor gene system, involved in the regulation of immune inflammation, metabolism, angiogenesis, and remodeling of the heart and blood vessels, as well as cytokines and cell adhesion molecules (such as monocytic chemotactic protein-1) was specified in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerotic process accompanies a person throughout life — from childhood at the stage of the fatty streak to senile age, being occurred in the form of various complications. Pathogenesis of this condition is multifactorial. Development of new pathogenetic links and formation of disease registry will contribute to a new diagnostic methods elaboration, allow differentiating the stages of the disease, leading to a decrease in mortality and morbidity.

**Keywords:** atherosclerosis, inflammation, pathogenetic factors, risk factors.

**For citation:** Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):57–62.

Атеросклероз — это переменная комбинация изменений внутренней оболочки артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки [1].

Впервые термин «атеросклероз» упоминается в 1904 г.

В 1913 г. Н.Н. Аничков с учениками вызвали в эксперименте на кроликах типичные атеросклеротические повреждения, скармливая кроликам чистый холестерин. В ходе эксперимента кроликам в пищу добавлялся холестерин, растворенный в растительном масле, через некоторое время кролики погибли, и на аутопсии причиной смерти показана закупорка коронарных сосудов. Был сделан судьбоносный вывод: причиной развития атеросклероза является накопление холестерина в стенках кровеносных сосудов. Но довольно длительное время это открытие оставалось в тени, будучи недостаточно высоко оцененным научной общественностью. Однако начиная с 1950-х гг. можно го-

ворить об эпидемии атеросклеротических заболеваний, что связано в первую очередь с увеличением продолжительности жизни и увеличением доли заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуре общей смертности [2].

Развитие атеросклероза — это типовой патологический процесс. Липиды поступают в двенадцатиперстную кишку, где под действием пищеварительных ферментов гидролизуются до жирных кислот и моноглицеридов. Затем в кишечном эпителии происходит ресинтез триглицеридов, которые в дальнейшем поступают в лимфу в составе липопротеидов. Внутри митохондрий происходит β-окисление свободных жирных кислот. Сочетание избыточного поступления холестерина со снижением уровня липопротеиновой липазы служит причиной гиперлипотеинемии, которая, наряду с повреждением сосудистой стенки, приводит к формированию липидных полосок, содержащих макрофаги, липопротеины низкой плотности (ЛПНП). С течением времени структура бляшки изменяется: в ней

накапливаются липопротеиды. Возникает иммунное воспаление, которое служит хемоаттрактантом для гладкомышечных клеток и биологически активных веществ [3].

Развитие атеросклероза способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний в течение определенного периода времени. Как известно, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний остается стабильно высоким в развитых странах мира. Так, в Европе ежегодно умирают более 4 млн человек, из них 55% женщин и 45% мужчин, хотя более высокая частота смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 65 лет ассоциирована с мужским полом. К тому же экономические затраты, связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности среди рабочего населения в Европе, составили около 106 млрд евро за 2009 г. Таким образом, выгоднее проводить профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, чем их лечить [4].

Атеросклероз можно рассматривать как мультифакторное заболевание.

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

За счет накопления липидов в сосудистой стенке возникает местная воспалительная реакция: провоспалительные факторы привлекают макрофаги, что приводит к их накоплению в интиме сосуда. С течением времени эндотелий заменяется на соединительнотканную пластинку, которая начинает выбухать в просвет сосуда. С другой стороны, воспаление активирует пролиферацию гладкомышечных волокон. Активированные макрофаги начинают экспрессию рецепторов, способных связывать микроорганизмы, ассоциированные с атеросклерозом: цитомегаловирусы, *Chlamydia pneumoniae*, микрофлору периодонта (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*), а также *Helicobacter pylori*. Их присутствие способствует поддержанию активности макрофагов, длительной воспалительной реакции и дестабилизации атеросклеротической бляшки [5]. Микроорганизмы, попадая в системный кровоток, способны активировать В-лимфоциты и запустить их дифференцировку и выработку антител, которые по своей структуре схожи с антителами, вырабатываемыми при окислении ЛПНП и их захвате макрофагами. Так, частота микоплазменной инфекции у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, достоверно выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией. Длительная персистенция провоспалительных цитокинов ассоциирована с переходом от стабильного состояния к острому нарушению гемодинамики. К ключевым медиаторам воспаления при атеросклерозе можно отнести молекулы межклеточной адгезии, сосудистые молекулы клеточной адгезии, интерферон-гамма, фактор некроза опухоли бета, интерлейкин-1 [5]. Так, к факторам хемотаксиса, ассоциирующимся с первичным привлечением фагоцитов в очаг воспаления, относят хемотаксический протеин-1. Воспаление при атеросклерозе представляет собой противоречивый процесс. С одной стороны, оно направлено на стабилизацию атеросклеротической бляшки, но в то же время может привести к ее дестабилизации [5].

Свою лепту в развитии атеросклероза вносит и системное воспаление. Так, у ревматологических больных зачастую отмечается повышенный уровень холестерина, не связанный с другими факторами риска, но находящийся в прямой зависимости от активности воспалительного процесса. Повышенная СОЭ как непосредственный мар-

кер воспалительного процесса является предиктором более высокого риска развития ишемической болезни сердца, в то время как для С-реактивного белка таких данных не получено. Высокая активность псориатического артрита ассоциирована с более высоким риском развития атеросклероза. Выявлена корреляция между длительной персистенцией повышенного уровня интерлейкина-6 и прогрессированием атеросклероза [6]. Киназа ИКК $\beta$  стимулирует воспаление и атерогенез в гладкомышечных клетках сосудов и развитие жировой ткани. Также системная воспалительная реакция захватывает и *vasa vasorum*, что, в свою очередь, повышает жесткость сосудистой стенки. Зачастую системные заболевания соединительной ткани сопровождаются антифосфолипидным синдромом. Воспалительный процесс приводит к более высокому риску развития атеросклероза независимо от других факторов риска и сам по себе меняет липидный спектр [6].

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Окислительный стресс играет важную роль в развитии атеросклероза. Так, экзогенные токсические вещества, являющиеся факторами риска развития атеросклероза, могут приводить к образованию свободных радикалов кислорода. Это, в свою очередь, приводит к повреждению ДНК гладкомышечных клеток, которые приобретают способность к фагоцитозу, миграции из интимы в медию и окончательному их превращению в пенные клетки. Происходит активация миелопероксидазы в макрофагах атеросклеротических бляшек, которая участвует в окислении ЛПНП в атеросклеротической бляшке. К тому же некоторые наследственные синдромы, ассоциированные с высоким риском развития онкологических заболеваний, ассоциированы и с высоким риском развития атеросклероза. В этом случае можно отметить увеличение количества микроядер ДНК в цитоплазме лимфоцитов.

Одновременно с этим в атеросклеротических бляшках может наблюдаться феномен микросателлитной нестабильности [7]. В гладкомышечных клетках фиброзной оболочки теломеры имеют меньшую длину по сравнению с таковыми гладкомышечных клеток нормальной меди, и признаки окислительного стресса. Также наблюдалось укорочение лейкоцитарных теломеров. Данная особенность не была обусловлена возрастом, что свидетельствует о генетической предрасположенности к развитию атеросклероза. В отсутствие прочих факторов риска развития атеросклероза это доказывает роль генетического фактора в развитии атеросклеротического повреждения [7, 8].

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Установлено наличие ассоциаций между полиморфными генами Toll-подобных рецепторов (TLR) и ранним развитием инфаркта миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сами по себе TLR являются рецепторами врожденного иммунитета. Во время развития атеросклероза происходит повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-10, экспрессии белка теплового шока 70, фибриногена, являющихся лигандами для TLR, функциональная активность которых генетически детерминирована.

Так, например, аллель С полиморфизма rs5743551 гена TLR1 ассоциирована с повышенным риском более раннего начала ишемической болезни сердца (в возрасте моложе 55 лет). Гетерозиготный (A/G) генотип полиморфизма rs5743810 гена TLR6, наоборот, является показателем низкого риска раннего развития ишемической болезни сердца. Гетерозиготный (C/T) генотип полиморфизма rs5743551 гена TLR1 ассоциирован с повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Выявлены ассоциации между полом, возрастом пациентов и сердечно-сосудистыми осложнениями по полиморфизмам генов TLRs: мужчины, больные ишемической болезнью сердца, гомозиготные по минорному аллелю генотипа (C/C) полиморфизма rs3804099 гена TLR2, имеют сниженный риск развития инфаркта миокарда независимо от возраста; гетерозиготный (C/T) генотип полиморфизма rs5743551 гена TLR1 ассоциирован с повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца в возрасте старше 55 лет; гетерозиготный (T/C) генотип полиморфизма rs3775073 гена TLR6 ассоциирован с повышенным риском развития инфаркта миокарда в возрасте моложе 55 лет у пациентов с ишемической болезнью сердца независимо от гендерных различий [9].

Немаловажную роль в развитии атеросклероза играет система генов ядерных рецепторов, участвующих в регуляции иммунного воспаления, метаболизма, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов. Особую роль играют рецепторы активатора пролиферации пероксисом (PPAR), представленные в гладкомышечных клетках, эндотелиоцитах, макрофагах. Так, активация PPAR- $\alpha$  способствует подавлению иммунного воспаления — тормозится продукция провоспалительных цитокинов, острофазовых белков, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия. А его изотоп PPAR- $\gamma$ 2 способствует снижению синтеза свободных жирных кислот через активацию синтеза белков глюкозотранспортеров. Одновременная активация этих двух изотопов вызывает снижение инсулинорезистентности и приводит к снижению атерогенной гиперлипидемии [10].

Некоторые соматические мутации также участвуют в развитии атеросклероза. Был проведен анализ уровня гетероплазмии, мутации m.G15059A, митохондриального гена, кодирующего цитохром В, в липофиброзной бляшке и нормальной интиме аорты человека. Мутация этого гена ассоциирована с митохондриальной миопатией, миоглобинурией, артериальной гипертензией. В липофиброзной бляшке уровень мутации m.G15059A был значительно выше по сравнению с интактной аортой. Мутация m.G15059A вызывает образование стоп-кодона, в результате чего происходит потеря 244 аминокислотных остатков цитохрома В. Это приводит к развитию окислительного стресса, способствующего атеросклеротическому поражению [11].

Провоспалительная активность генетически детерминирована. Уровень экспрессии цитокинов контролируется индивидуальным набором аллельных ассоциаций регуляторных регионов генов. Сывороточная продукция биологических маркеров, опосредованная полиморфизмом комплекса генов, отражает степень риска развития атеросклероза. Показана ассоциация высокой продукции ФНО- $\alpha$  с VEGF-2578 CC генотипа, sCD40L с интерлейкином-2—330 TG гено-

типа, интерлейкина-8 с генотипом IL6—174CC, а низкой продукции ФНО- $\alpha$  с генотипом IL-10—1082GG [12]. Также было отмечено, что экспрессия интерлейкина-10 в моноцитах связана с ФНО- $\alpha$  по типу отрицательной обратной связи и свидетельствует о том, что интерлейкин-10 вызывает замедление продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, сложные генные цепи являются регуляторами цитокиновой активности, тем самым создавая определенный уровень и направленность воспалительного ответа [12].

## СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

### Дислипидемии

Дислипидемия — частный случай проявления метаболического синдрома и ожирения. Жировая ткань, являясь иммунным и эндокринным органом, вносит большой вклад в развитие атеросклеротического процесса, выполняя две основные функции — липолиз и липогенез, посредством секреции биологически активных веществ — адипонектина, интерлейкина-6, ФНО- $\alpha$ , резистина, васпина и пр. Так, адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным эффектом, способен восстанавливать инсулинорезистентность тканей. Ко всему прочему адипонектин ингибирует трансформацию макрофагов в пенные клетки, стимулируя их к выработке противовоспалительного интерлейкина-10 [13]. Однако у лиц старшего возраста с наличием ишемической болезни сердца он служит предиктором неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза. В свою очередь, лептин активирует иммунное воспаление через высвобождение воспалительных цитокинов. Помимо этого он влияет на симпатическую нервную систему, реализуя свое действие через повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений. Его концентрация в крови оказывает непосредственное влияние на стероидогенез. В исследовании В.Я. Полонской и соавт. была выявлена корреляция между уровнем лептина и повышенным уровнем ЛПНП, общего холестерина и снижением уровня ЛПВП у мужчин с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом, 80,2% из которых имели избыточную массу тела или страдали ожирением. Кроме того, было отмечено, что 66% исследуемых имели повышенный уровень С-реактивного белка, то же касается и уровня адипонектина. Уровень лептина находился в прямо пропорциональной зависимости от степени выраженности ожирения [13, 14].

### Дислипидемии

Ключевую роль в развитии атеросклеротических изменений отводят дислипидемии, которая классифицируется в зависимости от изменений той или иной фракции. Однако эта классификация недостаточно полная и не включает редкие генетические формы, которые также вносят свой вклад в развитие атеросклероза. Так, например, альфа-дислипидемия, вызываемая мутацией гена ABC1 (ATP-binding cassette gene), располагающегося в локусе 9q31, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание приводит к накоплению холестерина в системе мононуклеарных фагоцитов и проявляется снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Помимо альфа-дислипидемии мутация этого гена, являющегося аллельным, вызывает семейный дефицит ЛПВП. Ген ABC1 кодирует протеин АТФ-связывающего кассетного транспортера 1, который осуществляет элиминацию



холестерина из клеток, при ее нарушении происходит накопление холестерина в системе мононуклеарных фагоцитов [15].

Дефицит аполипопротеина А1 является следствием мутации гена апо-А1, который расположен в локусе 11q23. Являясь кофактором фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы, он участвует в формировании эфиров холестерина, а также его элиминации из клетки. Данная мутация коррелирует с высоким риском раннего развития атеросклероза. В целом сниженный уровень ЛПВП является фактором риска развития атеросклероза и усугубляет течение атеросклеротического процесса в совокупности с другими факторами риска [15]. Также стоит отметить семейные гиперхолестеринемии. Так, в некоторых европейских странах созданы регистры пациентов с этой патологией, потому что для них характерно стократное увеличение риска смерти от коронарных событий и десятикратное увеличение общей смертности по сравнению с общей популяцией. Активный скрининг родственников пробанда будет способствовать снижению смертности. На данный момент подобные регистры составляются и в России [16].

Ген аполипопротеина А5 регулирует уровень триглицеридов, которые являются независимым предиктором развития атеросклероза. Полиморфизм нуклеотидов этого гена включает 1131Т>С и 553G>Т, они ассоциируются с высоким риском развития коронарного атеросклероза, развитием гипертриглицеридемии и низкой концентрацией ЛПВП, однако только 1131Т>С оказывал эффект на концентрацию аполипопротеина А5. Также носители 1131Т>С имели большую сосудистую жесткость, повышенную концентрацию ЛПНП [17]. Механизм регуляции уровня триглицеридов аполипопротеином А5 реализуется через ингибирование продукции липопротеидов очень низкой плотности, которые являются основным переносчиком триглицеридов и активируют катаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами. Таким образом, аполипопротеин А5 активирует липолитическую систему через активацию липопротеинлипазы [17]. В условиях дефицита аполипопротеина А5 происходит угнетение липопротеинлипазы и накопление ЛПВП. Одним из продуктов перекисного окисления липидов является малондиальдегид — высокоактивный и токсичный метаболит, маркер оксидативного стресса. Его уровень коррелирует с плече-лодыжечным индексом, который служит показателем сосудистой дисфункции и степенью атеросклеротических изменений [18].

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром, не являясь самостоятельным заболеванием, зачастую усугубляет течение многих патологических процессов, в т. ч. атеросклеротический процесс. Достаточно интересной представляется вариативность модификаций метаболического синдрома в зависимости от локализации атеросклеротического процесса. Так, при периферическом атеросклерозе наиболее часто встречается гипертриглицеридемия без ожирения, при вовлечении сонных артерий — гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия. Совокупность атеросклеротического повреждения каротидных и коронарных артерий без вовлечения магистральных сосудов, как правило, сочетается с артериальной гипертензией, ожирением и гиперхолестеринемией. При мультифокальном атеросклерозе с поражением трех артериальных бассейнов наблюдалось полное

сочетание элементов метаболического синдрома у 60% исследуемых, в то время как при атеросклерозе магистральных сосудов нижних конечностей подобное сочетание имелось лишь у 30% [19]. Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии метаболического синдрома на развитие мультифокального атеросклероза. При вовлечении в патологический процесс каротидных и коронарных артерий были повышены маркеры окислительного стресса, вероятно из-за повышенной чувствительности этих тканей к гипоксии и их повышенной уязвимости от негативных эффектов свободных форм кислорода [19]. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий было отмечено преобладание окислительного стресса. Также отмечено повышенное отрицательное влияние гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и абдоминального ожирения при вовлечении в патологический процесс нескольких сосудистых бассейнов. Воспалительный процесс сопровождался снижением фракции выброса левого желудочка [19].

### ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Небезынтересно наличие корреляции между уровнем эпикардиальной жировой ткани и развитием атеросклероза в сонных артериях. Являясь активным жировым депо, эпикардиальная жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины [20]. Ее рост происходит вследствие положительного энергетического обмена, нарушения глюкозо-инсулинового метаболизма. Степень выраженности развития эпикардиальной жировой ткани имеет прямо пропорциональную зависимость с риском развития каротидного атеросклероза [21].

### АНЕМИЯ

Стоит отметить, что постоянство внутренней среды в определенной мере обеспечивает нормальный липидный состав крови. Так, при развитии анемии снижается уровень общего холестерина, притом чем тяжелее анемия, тем ниже уровень холестерина. Анемия влияет и на эндотелиальную дисфункцию, которая занимает важное место в патогенезе атеросклероза [22]. Выраженность эндотелиальной дисфункции прямо пропорциональна степени тяжести анемии. Таким образом, активация атеросклеротических процессов при анемии связана с гипоксией, которая, в свою очередь, через лактацидемию активирует повышенный распад адениновых мононуклеотидов с накоплением гипоксантина, что приводит к образованию супероксидных радикалов и снижению антиоксидантной активности крови. И как следствие, снижается антиокислительный потенциал плазмы и эритроцитов, усугубляются дислипидемия и эндотелиальная дисфункция [22].

### ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Течение атеросклеротического процесса поддерживается воспалительной реакцией, которая изменяет гуморальный гомеостаз, что, в свою очередь, приводит к активации нейтрофилов и изменению их секреторной активности. Происходит нарушение содержания содержания дефензинов-альфа и других белков в нейтрофилах. В очаге воспаления или сосудистой стенке нейтрофилы способны синтезировать белки, связывающие холестерин. Так, у практически здоровых лиц в культуре нейтрофилов преобладали дефензины и липопротеиды, в то время как у пациентов с ишемической болезнью сердца преобладала продукция промозго-

вого натрийуретического пептида, С-реактивного белка, фактора Виллебранда и снижался уровень дефензинов [23]. Также имелись различия в содержании биологически активных веществ в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца. Был повышен уровень дефензинов. Изменение функциональной активности нейтрофилов происходит за счет стимуляции ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-8. Этот дисбаланс белоксинтезирующей функции нейтрофилов приводит к увеличению липидвысвобождающей функции лейкоцитов [23]. Помимо этого при развитии атеросклероза изменения претерпевает качественный состав субпопуляций моноцитов. В настоящее время принято разделение на классическую (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>-</sup>), промежуточную (CD14<sup>++</sup>/CD16<sup>+</sup>), неклассическую (CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>++</sup>) субпопуляции. В норме в крови преобладает классическая субпопуляция, в то время как при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях увеличивается количество моноцитов неклассической и промежуточной субпопуляций — продуцентов таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-12. При развитии атеросклероза моноциты стремятся в область интимы артерий, обогащенную липидами и липопротеидами. Под влиянием колониестимулирующего фактора происходит их дифференцировка в макрофаги, которые, поглощая липиды, трансформируются в пенистые клетки. В крови пациентов, страдающих атеросклерозом, моноциты преактивированы и обладают некоторыми чертами макрофагов — их адгезия к эндотелию в 1,5 раза выше, чем у здоровых людей. Методом проточной цитофлуориметрии был проведен анализ субпопуляций моноцитов у больных атеросклерозом и здоровых людей. В результате обнаружено, что у больных атеросклерозом в отличие от здоровых значительно повышено содержание моноцитов промежуточной субпопуляции и снижено содержание классической. А вот уровень неклассической субпопуляции статистически не отличался. Повышение уровня моноцитов промежуточной субпопуляции ассоциировалось с повышением индекса массы тела, утолщением комплекса интима-медиа. Существуют данные о более высоком содержании моноцитов промежуточной субпопуляции и суммарной популяции CD16<sup>+</sup>-моноцитов, у пациентов с ишемической болезнью сердца. Также увеличение популяции CD16<sup>+</sup>-моноцитов было связано с преобладанием нестабильных коронарных бляшек и неблагоприятным прогнозом при ишемической болезни сердца [24]. Стоит отметить, что субпопуляции моноцитов различаются по экспрессии хемокиновых рецепторов. CD16<sup>+</sup>-моноциты экспрессируют CX3CR1 и CCR5-рецепторы, лиганды которых расположены в атеросклеротических бляшках и экспрессируются эндотелиальными клетками после их активации цитокинами. Преактивированные моноциты при атеросклерозе активно накапливают ганглиозиды, в последующем при своей дифференцировке в макрофаги используют накопленные ганглиозиды для образования липидных рафтов (липидные микродомены, содержащие сфингомиелин, холестерин, рецепторные белки), которые участвуют в процессах адгезии, рецепции, клеточной подвижности, апоптоза [24].

#### НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Развитие атеросклероза связано с уровнем фосфорно-кальциевого обмена. Принято считать, что атеросклероз и кальцификация коронарных артерий — это взаимосвязанные процессы. Кальцификация бляшки является

неблагоприятным маркером, увеличивая риск развития осложнений. Эта связь имеет прямо пропорциональный характер. Изменения кальциевого гомеостаза, связанные с атеросклерозом и дислипидемией, имеют следующую закономерность: у мужчин с коронарным атеросклерозом уровень триглицеридов выше, чем у здоровых, как и уровень ЛПНП. Коронарный атеросклероз в исследованиях ассоциировался с повышенным уровнем кальция, магния, щелочной фосфатазы и кальцитонина. Повышение уровня кальция коррелировало с повышением уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [25].

#### ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС

Учитывая длительное доклиническое развитие атеросклероза, его прогредиентное течение связывают с хроническим стрессом, который обуславливает эндотелиальную дисфункцию, через нарушение NO-зависимой вазодилатации и парадоксальной вазоконстрикции. Как правило, лица, чья профессиональная деятельность сопряжена с хроническим стрессом, имеют дополнительные факторы риска (ожирение, курение), при этом риск по шкале SCORE у этих пациентов умеренный или низкий [26].

Эндотелиальные клетки экспрессируют цитокины и молекулы адгезии, такие как белок моноцитарный хемоаттрактант 1. Связываясь с рецепторами, которые расположены на поверхности моноцитов (C-C хемокиновый рецептор), они вызывают активацию моноцитов на стадии минимальных изменений атеросклеротической бляшки. Окисляя холестерин, моноциты превращаются в макрофаги, таким образом участвуя в воспалительном процессе и формировании нестабильной бляшки [27].

#### ДИСФУНКЦИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Важная роль в патогенезе атеросклероза принадлежит дисфункции гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Этот патогенетический механизм генетически детерминирован. Менее 2% кодирующих белок генов входят в человеческий геном. Достаточно широко изучена некодирующая РНК, включающая в себя несколько подтипов, на данный момент менее изученной является длинная некодирующая РНК (LncРНК). Ранее считалось, что она не имеет функции, но накопленные исследования свидетельствуют о том, что она играет важную роль в различных биологических и патологических процессах, таких как канцерогенез и хронические заболевания. В недавних исследованиях была показана роль промотора ENST00113LncРНК [20]. Так, у больных атеросклерозом концентрация этого промотора была значительно выше, чем в группе здоровых людей. Он приводил к пролиферации, миграции и подавлению клеточного апоптоза через активацию сигнального пути развития атеросклероза PI3K/Akt/mTOR. Исследования показали, что селективное ингибирование Akt/mTOR приводило к замедлению развития атеросклероза и стабилизировало атеросклеротические бляшки через активацию макрофагов. Также обращает на себя внимание то, что через путь mTOR происходит активация липопротеидов низкой плотности, а пролиферация гладкомышечных клеток — через путь PI3K/Akt. Таким образом, селективное ингибирование промотора ENST00113LncРНК может подавлять развитие и прогрессирование атеросклероза [20].

## СИСТЕМА КРОВИ АВО

Система крови АВО — одна из важнейших антигенных систем организма, она представлена антигенами А и В на поверхности эритроцитов. Люди с кровью, не имеющей антигенов на поверхности эритроцитов (группа крови I (0)), менее подвержены риску развития заболеваний коронарных сосудов и инфаркта миокарда. В настоящее время механизм этого феномена не совсем ясен. В недавних исследованиях было показано, что пациенты с группой крови I (0) имели атеросклеротические бляшки с тонкой покрывкой, что являлось признаком их нестабильности [17]. Также наличие группы крови I (0) коррелировало с низким уровнем активного С-реактивного белка. Наличие А и В антигенов на поверхности эритроцитов соответствовало высокому уровню общего холестерина и ЛПНП и являлось независимым фактором риска развития коронарного атеросклероза [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, атеросклеротический процесс сопровождается человека в течение всей жизни — от стадии липидных нарушений в детском возрасте до формирования различных осложнений в старости. Патогенез этого состояния мультифакторный. Открытие новых патогенетических звеньев, формирование реестров пациентов с этим заболеванием будут способствовать разработке новых методов диагностики, позволят дифференцировать стадии заболевания, приводя к снижению смертности и заболеваемости [28–30].

## Литература

- Сергиенко С.В., Аншелес А.А. Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М.: ПатиСС; 2017. [Sergienko S.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. M.: Patiss; 2017 (in Russ.).]
- Марцевич С.Ю. Проблема атеросклероза: долгий путь к статинам (лекция). Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Национальное общество доказательной фармакотерапии. Белгород; 2014. [Martsevich S.Y. Problem of atherosclerosis: long journey to statins (lecture). State research centre of preventive medicine National society of evidence-based pharmacotherapy. Belgorod; 2014 (in Russ.).]
- Овсянников В.Г. Общая патология: патологическая физиология, Часть I общая патофизиология. 4-е изд. Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ; 2014. [Ovsyannikov V.G. General pathology: pathological physiology, Part I. General pathophysiology. 4 ed. Rostov-on-Don: Rostov state medical University; 2014 (in Russ.).]
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Москва; 2017. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for atherosclerosis prevention and treatment. Russian recommendations, VI rev. Moscow; 2017 (in Russ.).]
- Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. 2016;4(96):165–169. [Tsibulkin N.A., Tukhvatullina G.V., Tsibulkina V.N., Abdrakhmanova A.I. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis pathogenesis. 2016;4(96):165–169 (in Russ.).]
- Артыухов И.П., Гринштейн Ю.И. Роль Воспаления в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. Сибирское медицинское обозрение. 2015;6:23–27. [Artyukhov I.P., Greenstein Y.I. Inflammation role in atherosclerosis and cardiovascular events development. Siberian medical review. 2015;6:23–27 (in Russ.).]
- Alshaarawy O., Elbaz N.A., Andrew M.E. The association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and cardiovascular disease in the US population. *Environ Int.* 2016;89–90:174–178.
- Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. Обзоры литературы. Кемерово: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 2016. [Kutikhin A.G., Sinitkiy M.Y., Ponasenko A.V. Mutagenesis role in atherosclerosis development. Lit. rev. Kemerovo: Federal State Science Institution “Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases”; 2016 (in Russ.).]
- Барбараш О.Л., Головкин А.С., Понасенко А.В. и др. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2015;12(128):72–78. [Barbarash O.L., Golovkin A.S., Ponasenko A.V. et al. Toll-like receptors genes polymorphism importance in atherosclerosis complications development. Russian cardiological magazine. 2015;12(128):72–78 (in Russ.).]
- Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. и др. Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом альфа и гамма 2 в первичной профилактике атеросклероза. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2016;2(23):15–20. [Ionova Z.I., Sergeeva E.G., Berkovich O.A. et al. Peroxisome alpha and gamma 2 proliferation receptor activator in primary atherosclerosis prevention. Pavlov St. Petersburg State Medical University scientific notes. 2016;2(23):15–20 (in Russ.).]
- Барина В.А., Синева В.В., Рыжкова А.И. и др. Анализ уровня гетероплазмии мутации митохондриального генома G15059A гена CYTB в липофиброзных бляшках интимы аорты человека. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;1:24–28. [Barinova V.A., Sineva V.V., Ryzhkova A.I. et al. Level of heteroplasmic mutation of the mitochondrial genome G15059A of CYTB gene in the lipofibrotic plaques of human aortic intima analysis. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2015;1:24–28. (In Russ.).]
- Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Рагино Ю.И. и др. Ассоциация полиморфизма генов воспалительных цитокинов с уровнями биохимических маркеров в сыворотке крови при коронарном атеросклерозе. Россия. СПб РО РААКИ Медицинская иммунология. 2014;16(4):333–344. [Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Ragino Y.I. et al. Inflammatory cytokine gene polymorphism association with serum biochemical marker levels in coronary atherosclerosis. Russia. St. Petersburg regional department of Russian Allergologists and Clinical Immunologists Association Medical immunology 2014;16(4):333–344. (In Russ.).]
- Сметнев С.А., Мешков А.Н. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(5):522–527. [Smetnev S.A., Meshkov A.N. Peptide hormones (adiponectin, leptin, insulin) role in atherosclerosis pathogenesis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):522–527 (in Russ.).]
- Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М. и др. Связь гормонов жировой ткани с липидным и углеводным обменом у мужчин с коронарным атеросклерозом. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;4:46–50. [Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M. et al. Fatty tissue hormones connection with lipid and carbohydrate metabolism in men with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2015;4:46–50 (in Russ.).]
- Стручко Г.Ю., Кострова О.Ю. Тимофеева Н.Ю. Альфа-дислипидопроteinемии. Вестник Ивановской медицинской академии. 2016;21(4):42–44. [Struchko G.Y., Kostrova O.Y., Timofeeva N.Y. Alpha-dyslipoproteinemia. Bulletin of Ivanovo Medical Academy. 2016;21(4):42–44 (in Russ.).]
- Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. и др. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии. (PoCГХС). Атеросклероз и дислипидемии. 2014;3:7–14 [Safarova M.S., Sergienko I.V., Ezhov V.M. et al. Russian research program on timely diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia: Russian familial hypercholesterolemia registry rationale and design. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2014;3:7–14 (in Russ.).]
- Huang X., Zou Y., Li L. et al. Relation of ABO Blood Groups to the Plaque Characteristics of Coronary Atherosclerosis. *BioMed Res Int.* 2017;(2):1–7.
- Kim M., Kim M., Yoo H.J. et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLOS ONE.* (Electronic resource). URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186693> (access date: 05.02.2019).
- Хайбуллина З.Р., Косникова И.В. Проявления метаболического синдрома у больных мультифакториальным атеросклерозом. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2014;5(21):127–133. [Haibullina Z. R., Kosnikova I.V. Metabolic syndrome evidence in patients with multifactorial atherosclerosis. Bulletin of Novosibirsk State Pedagogical University. 2014;5(21):127–133 (in Russ.).]
- Yao X., Yan C., Zhang L. et al. LncRNA ENST00113 promotes proliferation, survival, and migration by activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in atherosclerosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(16):e0473. DOI: 10.1097/MD.000000000010473.
- Roever L., Resende E.S., Diniz A.L.D. et al. Epicardial adipose tissue and carotid artery disease. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(17):e0273. DOI: 10.1097/MD.000000000010273.
- Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А. Некоторые параметры атерогенеза у больных анемиями. Архив внутренней медицины. Гематология. 2014;6(20):66–69. [Gutter V.G., Tuev A.V., Nekrutenko L.A. Some parameters of atherogenesis in patients with anemia. Archive of internal medicine e. Hematology. 2014;6(20):66–69 (in Russ.).]
- Мишланов В.Ю., Суханов С.Г., Сандаков П.Я. и др. Дефензины-альфа, пептиды и белки, синтезируемые и высвобождаемые нейтрофилами при атеросклерозе разной локализации. Клиническая и лабораторная диагностика. 2014;5:13–16. [Mishlanov V.Y., Sukhanov S.G., Sandakov P.Y. et al. Defensins-alpha, peptides and proteins synthesized and released by neutrophils in atherosclerosis of various localization. Clinical and laboratory diagnostics. 2014;5:13–16 (in Russ.).]
- Челомбитко М.А., Шишкина В.С., Ильинская О.П. и др. Цитофлуориметрическое изучение мембранных рафтов на субпопуляции моноцитов человека при атеросклерозе. *Acta naturae.* 2014;4(23):86–94. [Chelombitko M.A., Shishkina V.S., Ilinskaya O.P. et al. Cytofluorometric study of membrane rafts on human monocytes subpopulations in atherosclerosis. *Acta naturae.* 2014;4(23):86–94 (in Russ.).]
- Полонская Я.В., Каштанов Е.В., Мурашев И.С. и др. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;1:24–28. [Polonskaya Y.V., Kashtanov E.V., Murashov I.S. et al. Main indicators of calcium and lipid metabolism connection with coronary arteries atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2015;1:24–28 (in Russ.).]
- Антропова О.Н., Осипова И.В., Кондаков В.Д. Эндотелиальная дисфункция как ранний маркер атеросклероза у мужчин с профессиональным стрессом. Мужское здоровье. Архив внутренней медицины. 2014;1(15):66–69. [Antropova O.N., Osipova I.V., Kondakov V.D. Endothelial dysfunction as early marker of atherosclerosis in men with professional stress. *Men's health. Internal medicine archive.* 2014;1(15):66–69 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>