

МЕХАНІЗМИ АТЕРОГЕНЕЗУ: ОСНОВИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**Вищий державний навчальний заклад України****«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)**

Дана робота є фрагментом НДР «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- κ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет II типу», 2011-2013 рр., (№ державної реєстрації 0111U001774).

Стенозуючий атеросклероз (АС) артерій є морфологічною основою багатьох захворювань, що пов'язані з розладами судинного кровопостачання тканин і органів, з розвитком хронічної або гострої ішемії та наступними метаболічними, некротичними й склеротичними наслідками.

АС є системним патологічним процесом, який уражує численні артерії, що вимагає необхідність хірургічної корекції просвіту судин (стентування) [11]. Але такі дії не зупиняють прогресування атеросклеротичного процесу, часто не вирішують проблему через масштабність ураження, є дороговартною процедурою з перманентним результатом, що залишає АС актуальною проблемою терапевтичного аспекту [2,3]. АС лежить в основі ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема, інфаркту міокарду, гострих порушень мозкового кровообігу, що є основною причиною смертності кардіологічних та неврологічних хворих.

Для формування атеросклеротичного ураження необхідна дія патогенних чинників та реалізація цієї дії за допомогою патогенетичних механізмів, що направлені на утворення атеросклеротичної бляшки та зумовлюють ступінь її стабільності.

Серед багатьох теорій, що пояснюють атерогенез, а саме – ліпопротеїдної інфільтрації, ендотеліальної дисфункції, перекисна, моноклональна, генетична, гормональна, запальна, аутоімунна, інфекційна – жодна не є досконалою й не дає вичерпну відповідь, як попередити, зупинити АС або забезпечити його зворотній розвиток [3,32,34]. Проте, є доведеною участь багатьох медіаторів запалення та реакцій за участю імунокомпетентних клітин у формуванні атеросклеротичної бляшки, яка може бути розглянута, як продуктивне специфічне запалення. І саме застосування засобів, що діють на запальний компонент атерогенезу, поряд з гіполіпемічною терапією, ендотеліопротекторами та антиагрегантами, є перспективним напрямком терапії [1,6,12,23].

Для визначення основних напрямків лікувальної стратегії АС необхідно врахувати основні мішені

лікувального впливу відповідно до сучасних уявлень щодо патогенезу цього захворювання.

Одним з найважливіших компонентів атеросклеротичного ураження судинної стінки є холестерин (ХС). ХС синтезується у цитозолі переважно гепатоцитів шляхом близько 100 послідовних реакцій за участю більше, ніж 300 різних білкових молекул. ХС відіграє важливі функції в організмі – входить у склад біологічних мембран усіх клітин та впливає на їхні властивості, є джерелом жовчних кислот, стероїдних гормонів. Проміжні продукти синтезу ХС беруть участь у дихальному ланцюгу та синтезі глікопротеїдів. Екзогенний холестерин, що надходить з кишківника у складі жіломікронів (ХМ), та ХС, синтезований у гепатоцитах, секретуються у кров у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), останні отримують апопротеїни В (апо-В) та С-II (апо-С-II) від ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Ліпопротеїдліпаза крові, що активується апо-С-II, гідролізує тригліцериди (ТГ) у складі ЛПДНЩ до гліцерола та жирних кислот (ЖК), що перетворює ЛПДНЩ на ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ), а згодом – на ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ). Апо-В та апо-С-II вертаються на ЛПВЩ, а головним білком ЛПНЩ залишається апо-В-100, який взаємодіє з рецепторами до ЛПНЩ на мембранах клітин та забезпечує надходження ХС у клітини шляхом ендоцитозу. Це головний шлях, поряд з рецептор-залежним надходженням ХС у клітину у складі ЛППЩ, ремнантних ХМ та трансмембранної дифузії. ЛПВЩ насичуються ХС шляхом етерифікації – переносу радикалу ЖК з лецитину на гідроксильну групу ХС за участю лецитинхолестерол-ацилтрансферази та апо-А-I у складі ЛПВЩ. Ефіри ХС втягуються у глибину ЛП. Насичуючись ефірами ХС, ЛПВЩ «дозрівають» та частково обмінюються ХС з ХМ, ЛПДНЩ, ЛППЩ на ТГ за участю апо-D. Під впливом печінкової ліпопротеїд-ліпази відбувається гідроліз фосфоліпідів та ТГ ЛПВЩ, що дестабілізує їх та сприяє дифузії ХС у гепатоцити. Тож, весь ХС, що має бути виведеним з організму, надходить у печінку [3,11,24].

У гепатоцитах 7 α -гідролаза каталізує синтез з ХС первинних жовчних кислот, які кон'югуються за участю гліцину й таурину. Первинні жовчні кислоти виводяться у кишківник у складі жовчі, де частково, за участю ферментів бактерій, перетворюються на вторинні, частина яких виводиться з фекаліями.

Проте 95% жовчних кислот піддаються ентерогепатичній циркуляції через воротну вену.

Жовчні кислоти, що надходять ентерогепатичним шляхом, гальмують синтез первинних жовчних кислот з ХС шляхом блокади 7 α -гідролази. Активация утворення жовчних кислот відбувається під впливом тиреоїдних гормонів, а гальмування – під впливом естрогенів [3,13].

Дефекти функціонування вищезазначеної системи у сполученні з ініціюючими факторами та суміжними механізмами призводить до реалізації патогенетичного ланцюга атерогенезу.

Однією з причин АС є порушення балансу між надходженням ХС з їжею, синтезом та його утилізацією. Для синтезу ХС необхідні ацетил-коензим А (ацетил-КоА), АТФ (аденозинтрифосфатна кислота) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений (NADPH). Ці субстрати утворюються при окисненні глюкози та жирних кислот, тому надлишок цих речовин у раціоні призводить до надлишку синтезу ХС. Підвищення надходження екзогенного ХС знижує синтез власного ХС у печінці за механізмом зворотнього зв'язку, проте з віком цей регуляторний механізм порушується, що сприяє атерогенезу [18,24,30].

У атерогенезі важливу роль відіграють генетичні фактори. Відомі численні варіанти генетичних мутацій, серед яких найчастіше зустрічається мутація в структурі гену рецептору ЛПНЩ, внаслідок якої не відбувається або зменшується захоплення ЛПНЩ клітинами, що призводить до їхнього накопичення у крові. Причиною гіперхолестеринемії можуть бути спадкові дефекти апо-В-100, його підвищений синтез та секреція. Це, також, призводить до накопичення у крові ХС у складі ЛПНЩ. Інсулін, трийодтиронін, статеві гормони збільшують утворення рецепторів до ЛПНЩ, тож це пояснює гіперхолестеринемію в умовах цукрового діабету та гіпотиреозу [11].

ЛПНЩ можуть піддаватися хімічній модифікації за умов підвищення вільно-радикального окислення (ВРО) в організмі та неферментативному глікозилюванню білків при підвищенні вмісту глюкози в крові. Розпізнаючи дефектні білки та ліпіди, макрофаги фагоцитують ЛПНЩ посередництвом «скевенджер-рецепторів» та надходять у тканини. Модифіковані ЛПНЩ набувають антигенних властивостей, утворюючи в крові нерозчинні імунні комплекси ЛПНЩ-IgG, які також активно захоплюються макрофагами. Модифіковані ЛПНЩ зменшують продукцію NO ендотелієм (ЕТ), сприяють продукції ендотеліну-1, проагрегантним властивостям ЕТ, його десквамації. ЕТ відновлюється дуже повільно, за 100-180 діб, та дещо швидше у ділянках біфуркації. Змінені ЛПНЩ мають прямий, через активацію ВРО, та опосередкований, через активацію синтезу ангіотензину II, пригнічення продукції брадикініну та NO, мітогенний ефект. Окислені ЛПНЩ сприяють розвитку імунно-запальної реакції інтими, що визначає розвиток хронічного запального компоненту АС [1,12,15].

Судинна стінка – складний метаболічний орган, для нормального функціонування якого важливий

стан ЕТ. Клітини артеріальної стінки використовують ендogenous субстрати для відновлення мембран, синтезу ЖК, ХС, фосфоліпідів, ТГ, синтезують колаген, еластин, тощо. ЛПНЩ, що потрапляють у стінку шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу, далі, за механізмом рецепторного захоплення, потрапляють у гладеньком'язові клітини (ГМК), що є стимулом до зменшення кількості рецепторів до ЛПНЩ на поверхні ЕТ. Структурні зміни ЕТ, що відбуваються під впливом пошкоджуючих факторів, таких як, високий артеріальний тиск, підвищення ВРО, ендотоксини, тощо, супроводжуються його системною дисфункцією. Змінюються синтез ЕТ цитокінів, рецепторів, трансмембранний транспорт, регуляція судинного тону, продукція NO, реакція на молекулярні сигнали. Зниження продукції NO ЕТ призводить до посилення адгезії лейкоцитів, тромбоцитів, активації проникнення моноцитів у субендотеліальний простір, перетворення їх на макрофаги та піністі клітини, підвищення активності ангіотензину II, вивільнення факторів росту з тромбоцитів, посилення синтезу ендотеліну-1, міграції та проліферації ГМК, підвищення апоптозу. В ушкоджених клітинах під впливом цитокінів продукується індукцйбельний NO, що є потужним прооксидантом та бере участь у реакціях імунного запалення [3,12,19,29].

Ушкоджені клітини ЕТ знижують секрецію простагландину I₂ (простацикліну), який попереджає адгезію тромбоцитів. Активовані тромбоцити секретують тромбоксан А₂, який стимулює агрегацію тромбоцитів, та тромбоцитарний фактор росту, що стимулює проліферацію ГМК. ГМК мігрують з медії до інтими артерії, що, поряд з їх секреторною функцією та захопленням ЛПНЩ, сприяє зростанню атеросклеротичної бляшки, яка в подальшому проростає фіброзною тканиною. Клітини у бляшці піддаються некрозу, а ХС залишається у міжклітинному просторі [15,30].

АС характеризують як хронічне проліферативне (гранулематозне) запалення як відповідь на відкладення ХС в інтими артерій. При атеросклеротичному запаленні відмічають характерну для запалення міжклітинну кооперацію. Навкруги холестеринового ядра утворюється захисний бар'єр зі сполучної тканини. У разі руйнування протеолітичними ферментами капсули бляшки в процесі імунних реакцій за участю макрофагів, Т-ліфоцитів, тощо, у кров надходять медіатори, що сприяють тромбоутворенню. Тож, зменшення активності запального процесу сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок [1,15].

Важливу роль у атерогенезі відіграють імункомпетентні клітини та цитокіни (ЦК), що активно виділяються активованими та ушкодженими клітинами. У відповідь на дію протеїну хемотаксису моноцитів (MCP-1) та фактора стимуляції колонії макрофагів (M-CSF), утворення яких провокується ЛПНЩ, збільшується надходження у судинну стінку макрофагів, їх проліферація та диференціювання. У відповідь на дію ЦК, макрофаги утворюють велику кількість матриксних металопротеїназ (ММП), які беруть участь у деградації колагену, позаклітинного матриксу та

дестабілізації бляшки. Прозапальні ЦК – інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 та IL-8, фактор некрозу пухлини (TNF- α), γ -інтерферон, тощо, мають широкий спектр впливу на усіх рівнях реалізації запального процесу в організмі: індують синтез білків гострої фази гепатоцитами, сприяють проліферації та диференціюванню Т- та В-лімфоцитів, продукції імуноглобулінів, NK-цитотоксичності, підвищують функціональну активність нейтрофілів, фібробластів, активують фагоцитоз, сприяють експресії ендотеліоцитами молекул адгезії, тощо [14,16,20,34].

Одним з потужних джерел прозапальних ЦК є надлишок метаболічно активної жирової тканини в організмі. Перенавантажені ліпідами адіпоцити продукують значну кількість прозапальних ЦК, що сприяє активації хронічного запалення. Доведено, що надлишок ЖК у крові також є одним з важливих компонентів хронічного системного запалення. ЖК є ліпідними медіаторами, які діють посередництвом ядерних транскрипційних факторів – активуючого протеїну 1 (AP-1) та ядерного фактору каппа В (NF-kB), а також рецепторів, що є активаторами або інгібіторами цих факторів, та їхніх лігандів [6,9,22,23].

Молекулярні механізми атерогенезу детально вивчаються з метою пошуку нових мішеней фармакологічного впливу на атеросклеротичний процес. Сьогодні велику увагу приділяють дослідженню ядерних транскрипційних факторів – активуючого протеїну 1 (AP-1) та ядерного фактору каппа В (NF-kB), а також рецепторів, що є активаторами або інгібіторами цих факторів, та їхніх лігандів [6,9,22,23].

NF-kB є ключовим фактором, що контролює експресію численних генів імунної відповіді, апоптозу, та інших клітинних процесів. NF-kB знаходиться у цитоплазмі у неактивному стані у комплексі з інгібітором ним протеїном (IkB). Дія прозапальних ЦК, міогенів, вірусних РНК, вільних радикалів, зниження продукції NO, тощо, призводить до фосфорилування IkB за допомогою IkB-кинази. Звільнений NF-kB транслокується у ядро, активуючи транскрипцію відповідних генів, що відповідають за синтез ЦК, хемокінів, молекул адгезії, тощо. NF-kB-залежні механізми часто є ключовими щодо захворювань, в основі яких лежить системне запалення з постійно високим рівнем ЦК. Активація NF-kB відбувається через рецептори, асоційовані з G-протеїном, Толл-подібні рецептори. Блокатори NF-kB діють через рецептори-активатори проліферації пероксисом (PPAR) та посередництвом сиртуїнів (SIRT) – NAD-залежних ацетилаз, переважно SIRT1 та SIRT6. Мішенню SIRT1 є PPAR γ , їх транскрипційний коактиватор PGC-1 α , транскрипційні фактори FOXO1 і FOXO3, NF-kB, та багато інших, що опосередковують ефекти їх активації або блокади [4,6,21,25].

Активність SIRT залежить від енергетичного стану клітини. Підвищення експресії SIRT1 сприяє зниженню адипогенезу, збільшенню ліполізу, підвищення толерантності до глюкози, зменшення рівню запалення, впливає на обмін ХС посередництвом

ядерного рецептору LRX- α , деацетилює NO-синтазу, збільшуючи продукцію NO клітинами ET, регулює активність тканинної металопротеїнази 3, зменшуючи запалення у судинній стінці [9,26].

PPAR γ попереджає викликану ЖК через Толл-подібні рецептори убіквітинацію з наступною деградацією корепресорів у прозапальних генах, активацію p-65-p-50 гетеродимеру NF-kB і транслокацію його у ядро. PPAR γ індуює IkB, антагоніст IL-1. PPAR α шляхом трансрепресії блокує NF-kB, AT-1, фактори активації Т-лімфоцитів, зменшує експресію молекул адгезії у клітинах ET, гальмує проліферацію ГМК. PPAR β/δ також беруть участь у деяких механізмах, що контролюють запалення, інсулінорезистентність та атерогенез [8,9,28,33,35].

Новітні дані свідчать про роль глікофінголіпідів (GSL) клітинних мембран у атерогенезі. Поряд зі своїм впливом на ріст клітин, GSL виявилися основними регуляторами холестеринового обміну посередництвом дії на цілий ряд генетичних шляхів, що регулюють жировий обмін на різних рівнях [17].

Основні напрямки впливу на розвиток АС полягають, перш за все, у активній профілактиці, що включає модифікацію способу життя: відмову від паління, боротьбу з гіподинамією, зниження маси тіла, санацію вогнищ інфекції, гіпокалорійне харчування з низьким вмістом ХС, достатньою кількістю природних антиоксидантів, ω -3-ненасичених ЖК. Необхідно контролювати рівень глюкози, ХС, особливо ХС ЛПНЩ, у периферичній крові, стан системи коагуляції, рівень артеріального тиску, функцію щитоподібної залози, проводити корекцію дисбалансу статевих гормонів [3,19,29,32,36].

Відомі напрямки фармакологічної корекції – це зменшення надходження ХС, прискорення його утилізації, пригнічення синтезу у печінці, тощо.

Одним з методів такого впливу є «розмикання» кола ентерогепатичної циркуляції ЖК секвестрантами жовчних кислот (холестирамін, коlestіпол). Також, застосовуються селективні інгібітори абсорбції ХС у кишківнику (езетіміб) [7,11].

Ефективними при АС є ω -3-ненасичені ЖК, дія яких характеризується зниженням ЛПДНЩ і підвищенням рівня ЛПВЩ за рахунок збільшення екскреції ЖК, зниженням синтезу ТГ і апо-В у печінці. ω -3-ненасичені ЖК зменшують продукцію прозапального лейкотрієну В₄, впливають на активність протеїнкінази С, характер Т- і В- клітинної відповіді, зменшують секрецію ЦК та клітинну проліферацію, інгібують експресію Толл-подібних рецепторів (ТПР2/ТПР4), що реалізує протизапальну активність [9,18].

Ефективність препаратів ніотинової кислоти зумовлена дією її похідного – нікотинаміду, який зв'язується з коферментами НАД і НАДФ, що переносять водень, бере участь у метаболізмі жирів, білків, амінокислот, пуринів, тканинному диханні, процесах біосинтезу, стимулює продукцію тироксину і підвищує функцію надниркових залоз, а також має гіпоглікемічну дію [5,7].

На сьогодні найбільш ефективні препарати, що застосовуються при лікуванні АС – інгібітори

ГМК-КоА-редуктази (статини). Основний ефект статинів полягає у зниженні в сироватці крові ХС ЛПНЩ. Гальмуючи фермент ГМГ-КоА-редуктазу, зменшуючи продукцію мевалонату, гераніл-пірофосфату, фарнезилпірофосфату і продуктів, що визначають білкову модифікацію малих ГТФаз, зокрема Rac і Rho, статини здатні регулювати процеси запалення, гомеостазу і аутоімунітету. Протизапальна активність статинів також може здійснюватися шляхом активації PPAR-γ. Статини збільшують апоптоз моноцитів/макрофагів крові людини *in vitro*, гальмують продукцію ними активного кисню і ФНП-α [2,20,31].

Фібрати є агоністами підкласу ядерних рецепторів, що активуються PPARα, регулюючи метаболізм ЛП, синтез апопротеїнів, окислення ЖК. За рахунок цих механізмів відбувається активація ліпопротеїдліпази плазми крові і печінки, ферментів, що регулюють гідроліз ХМ, ЛПДНЩ з наступним зниженням їх у крові. Внаслідок посилення синтезу апо-А-І збільшується концентрація ХС ЛПВЩ. Зниження у крові рівня аліментарних ліпідів важливо при лікуванні хворих з інсулінорезистентністю [8,9,33].

Окрім вище зазначених засобів, для лікування АС патогенетично обґрунтовано застосовують антиагреганти, антикоагулянти, ангіопротектори, антиоксиданти [7].

Перспективним засобом у терапії АС є ресвератрол, що належить до поліфенолів (транс-3,4,5-тригідроксистероїд), оскільки він діє як активатор сиртуїнів, а саме – SIRT1, блокує активність NFκB, та забезпечує пов'язані з цим ефекти – стимуляцію ліполізу, пригнічення процесів запалення, опосередковану ендотеліопротекторну, антиоксидантну дію, тощо [19,27,36].

Близький за хімічною будовою біофлавоноїд кверцетин також має протиатеросклеротичні

ефекти. Основними механізмами дії кверцетину та його похідних є інгібування окислення ЛПНЩ у атеросклеротичних бляшках та переважне накопичення активних метаболітів кверцетину у пінистих клітинах, блокада синтезу медіаторів запалення і пригнічення активності ферментів, зокрема, мієлопероксидази, що беруть участь у реакціях ВРО [10,29,36].

Великі надії науковці покладають на D-PDMP (D-трео-1-феніл-2-деканіламіно-3-морфоліно-1-пропанол), препарат, який насприяє катаболізму глікофінголіпідів. D-PDMP знаходиться на стадії розробки та довів безпечність та ефективність на експериментальних моделях. За даними досліджень, під впливом D-PDMP знижується рівень ХС і ТГ в печінці, що пов'язують з підвищенням експресії генів Srebp2, LDL-p, гідроксиметілглютарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) і генів відтоку холестерину (ABCG5, ABCG8). D-PDMP впливає катаболізм ЛПДНЩ шляхом збільшення експресії генів для ліпопротеїнліпази і рецепторів ЛПДНЩ, що гальмує засвоєння холестерину з їжі, його транспортування до тканин і органів та метаболізм. Також наведені дані про зменшення товщини комплексу інтима-медіа артерій у експериментальних тварин з атеросклерозом під впливом D-PDMP. Гальмування синтезу глікофінголіпідів клітинних мембран під впливом D-PDMP може бути новим підходом для зменшення проявів АС та зниження жорсткості артеріальної стінки [17].

Попри достатньо широкий спектр препаратів для лікування АС, на сьогодні не існує лікарського засобу, який би суттєво покращив ситуацію щодо цієї проблеми [2]. Дослідження тонких механізмів атерогенезу та ефективних методів впливу на цей процес продовжує бути у центрі уваги науковців усього світу, оскільки АС залишається однією з головних причин інвалідізації та смертності населення.

Література

1. Визир В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. Мед. Часопис. – 2010. – №2(76). – С. 76-83.
2. Волков В. И. Фармакотерапия атеросклероза: решенные и нерешенные вопросы / В. И. Волков // Укр. Кардіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 125-134.
3. Казимирко В. К. Атеросклероз / В. К. Казимирко. – К. : МОРИОН, 2007. – 200 с.
4. Кайдашев І. П. Сиртуїни – універсальні регулятори клітинних функцій / І. П. Кайдашев // Biopolymers and Cell. – 2012. – Vol. 28(2). – P. 93–102.
5. Кайдашев І. П. Система сиртуїнів и возможности регулирования её состояния в клинической практике (обзор литературы) / І. П. Кайдашев // Журнал НАМН України. 2012. – Т. 18, №4. – С. 418-429.
6. Кайдашев І. П. NF-κB сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза / І. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 3 (35). – С. 35-40.
7. Косарев В. В. Гиполипидемические препараты / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Новая аптека. – 2014. – №6. – С. 50-51.
8. Расин О. М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR-gamma / О. М. Расин, І. П. Кайдашев, М. С. Расин // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – Т. 6, № 12. – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/3778.
9. Расин М. С. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы) / М. С. Расин, І. П. Кайдашев // Укр. Мед. Часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 17-21.
10. Роговский В. С. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза / В. С. Роговский, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 114-118
11. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2008. – 1424 с.
12. Талаева Т. В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеидов и развития инсулинорезистентности / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Экспериментальна кардіологія. – 2001. – №2. – С. 69-74.
13. Хавинсон В. Х. Молекулярные механизмы сердечно-сосудистой патологии / В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, Е. А. Морозова [и др.] // Успехи физиологических наук // 2014. – №3. – С. 56-65.

14. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / [Ковалёва О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В., Демьянец С. В.]. – Харьков, 2007. – 226 с.
15. Brunetti N. D. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced / N. D. Brunetti, M. Correale, P. L. Pellegrino [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236(2). – P. 456-460 [Epub ahead of print]. – [Electronic Resource]. – Mode of access: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173071>.
16. Cairins C. B. Bench to bedside: Tumor necrosis factor α : From inflammation resuscitation / C. B. Cairins, E. A. Panacek, A. N. Harken // *Acad. Emerg. Med.* – 2000. – Vol. 7. – P. 930-941.
17. Chatterjee S. Inhibition of Glycosphingolipid Synthesis Ameliorates Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Apo E^{-/-} Mice and Rabbits Fed a High Fat and Cholesterol Diet / S. Chatterjee, D. Bedja, S. Mishra [et al.] // *Science Daily*. – 22 April 2014. – [Electronic Resource]. – Mode of access: URL: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/04/07/CIRCULATIONAHA.113.007559.abstract>.
18. Harris W. S. International recommendations for consumption of long-chain omega-3 fatty acids / W. S. Harris // *J. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 8. – P. 50-52.
19. Huang P. H. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability / P. H. Huang, Y. H. Chen, H. Y. Tsai [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 869-871 Ramprasath V. R. Anti-atherogenic effects of resveratrol / V. R. Ramprasath, P. J. H. Jones // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64. – P. 660-668.
20. Ikeda U. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells / U. Ikeda, M. Shimpo, R. Ohki [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 325-329.
21. Kang K. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity / K. Kang, S. M. Reilly, V. Karabacak [et al.] // *Cell. Metabolism*. – 2008. – Vol. 7(6). – P. 485-495.
22. Kawahara T. L. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF- κ B-dependent gene expression and organismal life span / T. L. Kawahara, E. Michishita, A. S. Adler [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 136(1). – P. 62-74.
23. Kumar A. Nuclear factor- κ B: its role in health and disease / A. Kumar, Y. Takada, A. M. Boriek [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 2004. – Vol. 82(7). – P. 434-448.
24. Lu M. Aggregation and fusion of low-density lipoproteins in vivo and in vitro / M. Lu, O. Gursky // *Biomol. Concepts*. – 2013. – Vol. 4(5). – P. 501-518.
25. Mattagajasingh I. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase / I. Mattagajasingh, C. S. Kim, A. Naqi [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 104(37). – P. 14855-14860.
26. Milne J. C. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes / J. C. Milne, P. D. Lambert, S. Schenk [et al.] // *Nature*. – 2007. – Vol. 450(7170). – P. 712-716.
27. Pearson K. J. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending lifespan / K. J. Pearson, J. A. Baur, K. N. Lewis [et al.] // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 8(2). – P. 157-168.
28. Ricote M. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation / M. Ricote, A. C. Li, T. M. Willson // *Nature*. – 1998. – Vol. 391. – P. 79-82.
29. Schewe T. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper // T. Schewe, Y. Steffen, H. Sies // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2008. – Vol. 476. – P. 102-106.
30. Shimuzu N. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation / N. Shimuzu // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2009. – Vol. 49. – P. 123-150.
31. Steffens S. Drug Insight: immunomodulatory effects of statins—potential benefits for renal patients? / S. Steffens, F. Mach // *Nature Clinical Practice Nephrology*. – 2006. – Vol. 2. – P. 378-387.
32. Stoupe E. Atherothrombosis: environmental links / E. Stoupe // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 19(1). – P. 37-47.
33. Straus D. S. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms / D. S. Straus, C. K. Glass // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28. – P. 551-558.
34. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86(2). P. 515-581.
35. Wahli W. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation / W. Wahli, L. Michlik // *Trend in Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 122. – P. 203-214.
36. Yoon J. H. Molecular targets of dietary polyphenols with antiinflammatory properties / J. H. Yoon, S. J. Baek // *Yonsei Med. J.* – 2005. – Vol. 46. – P. 585-596.

УДК 616. 13-004. 6-08

МЕХАНІЗМИ АТЕРОГЕНЕЗУ: ОСНОВИ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Чекаліна Н. І., Казаков Ю. М., Петров Є. Є.

Резюме. У статті наведені сучасні уявлення про патогенез атеросклеротичного ураження судин. Зазначені молекулярно-генетичні, імунологічні, клітинні механізми, роль системного запалення, ендотеліальної дисфункції та кооперації патогенних чинників. Вказані основні мішені фармакологічного впливу при атерогенезі. Особлива увага приділена новітнім даним про молекулярні фактори, які запускають процеси запалення, пероксидації, активацію імунокомпетентних клітин, зумовлюють інсулінорезистентність та беруть участь у атерогенезі. Зазначені перспективні напрямки профілактики та лікування атеросклерозу.

Ключові слова: атерогенез, патогенез, молекулярні механізми, імунне запалення, фармакотерапія.

УДК 616. 13-004. 6-08

МЕХАНИЗМИ АТЕРОГЕНЕЗА: ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Чекалина Н. И., Казаков Ю. Н., Петров Е. Е.

Резюме. В статье изложены современные представления о патогенезе атеросклеротического поражения сосудов. Указаны молекулярно-генетические, иммунологические, клеточные механизмы, роль системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и кооперации патогенных факторов. Указаны основные мишени фармакологического воздействия при атерогенезе. Особое внимание уделено новейшим данным о молекулярных факторах, запускающих процессы воспаления, пероксидации, активации иммунокомпетентных клеток, формирования инсулинорезистентности влияющих на атерогенез. Указаны перспективные направления профилактики и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: атерогенез, патогенез, молекулярные механизмы, иммунное воспаление, фармакотерапия.

UDC 616. 13-004. 6-08

Mechanisms of Atherogenesis: the Bases of Pathogenetic Therapy

Chekalina N. I., Kazakov Y. N., Petrov Y. Y.

Abstract. Atherosclerosis of arteries is the morphological basis of many diseases associated with disorders of the vascular blood supply to tissues and organs with chronic or acute ischemia and subsequent metabolic, necrotic and sclerotic effects.

Atherosclerosis underlying coronary heart disease, including myocardial infarction, brain-stroke, which are the main causes of death of cardiac and neurological patients.

One of the most important components of atherosclerotic vascular wall is cholesterol. Cholesterol synthesized mainly in the hepatic cells by about 100 consecutive reactions involving more than 300 different protein molecules. Cholesterol plays an important function in the body – is part of the biological membranes of all cells and affect their properties, is the source of bile acids, steroid hormones.

Among the many theories to explain atherogenesis – namely lipoprotein infiltration, endothelial dysfunction, peroxidation, monoclonal, genetic, hormonal, inflammatory, autoimmune, infectious – none is perfect and does not give an exhaustive answer how to prevent, stop or secure its back development. However, there is a proven part of many inflammatory mediators and reactions involving immune cells in the formation of atherosclerotic plaques, which can be considered as a productive specific inflammation. And it is the use of drugs which act on the inflammatory component of atherogenesis, along with lipid-lowering therapy, and antiplatelet, endothelial protectors are promising therapeutic areas.

The article presents the current understanding of the pathogenesis of atherosclerotic vascular disease. There was shown molecular, genetic, immunological, cellular mechanisms, the role of systemic inflammation, endothelial dysfunction and cooperation pathogens. The article identifies the major target for pharmacological intervention in atherogenesis. Particular attention is given to the latest data on the molecular factors that trigger inflammation, peroxidation and activation of immune cells, are responsible for insulin resistance.

The important role in atherogenesis played genetic factors. There are numerous variants of genetic mutations, including the most common mutation in the structure of the gene of the receptor of cholesterol, due to which there is no capture of low density lipoproteins by cells, resulting in their accumulation in the blood. The cause of hypercholesterolemia can be hereditary defects apoB-100, its increased synthesis and secretion. This also leads to the accumulation of cholesterol in the blood as part of low density lipoproteins. Insulin, thyroid hormones increase the formation of receptors of low density lipoproteins, so this explains hypercholesterolemia in diabetes mellitus and hypothyroidism.

Low density lipoproteins may be subject to chemical modification in terms of improved free radical oxidation in the body and non-enzymatic glycosylation of proteins with an increase in blood glucose. Recognizing of defective proteins and lipids, macrophages phagocytose them and enter the tissue to form xanthoma in the skin, atherosclerotic plaques in artery walls.

Molecular mechanisms of atherogenesis are studied in detail to find new targets of pharmacological effects on the atherosclerotic process. Important role in atherogenesis play immunocompetent cells and cytokines, which actively allocated activated and damaged cells. In response to cytokines, macrophages form a large number of matrix metalloproteinases, which are involved in the degradation of collagen, extracellular matrix and destabilization of plaques.

Much attention is paid to nuclear transcription factors – activating protein-1 and nuclear factor kappa B (NF- κ B), and receptors that are activators or inhibitors of these factors and their ligands. Shown, that inhibition of glycosphingolipid synthesis may be a novel approach to ameliorate atherosclerosis and arterial stiffness.

Shown promising areas of prevention and treatment of atherosclerosis.

Keywords: atherogenesis, pathogenesis, molecular mechanisms. immune inflammatory, pharmacotherapy.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 14. 08. 2014 р.