

Ю.П. Никитин

НОВЫЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ОСНОВЫ АТЕРОГЕНЕЗА

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

В обзоре изложены современные представления о сущности атерогенеза, значении генетических и средовых факторов, в том числе дискуссионных — возможной роли инфекционных агентов. Обсуждены ведущие механизмы формирования атероматозной бляшки — миграция липопротеинов и моноцитов в артериальную стенку, их модификация и активация, трансформация в пенистую клетку, пролиферация гладкомышечных клеток, понятия о стабильной и нестабильной бляшке и роль последних в возникновении клинических проявлений атеросклеротической болезни. Изложены данные о современном арсенале медикаментозных средств с антиатерогенным потенциалом. Обсуждены принципы статинотерапии, предлагаемые комбинации некоторых препаратов, а также ряд принципиально новых средств, проходящих в настоящее время доклиническое или клиническое испытания. Обсуждены перспективы усиления обратного транспорта холестерина, иммунологические и химические подходы к активным вмешательствам в процессы атерогенеза.

Ключевые слова: атеросклероз, статины

В представлениях о сущности атеросклероза определенный рывок был сделан 150 лет назад Рудольфом Вирховым, который выделил три основных стадии атеросклероза: I — ирритации («нитритивное воспаление клеток интимы»), II — дегенерации («жировой и белковой с образованием атероматозных масс») и III — воспаления («паренхиматозное воспаление с раздражением соединительной ткани»). Значительный вклад в изучение сущности атеросклероза внесли отечественные профессора А.И. Игнатовский, Н.Н. Аничков и С.С. Халатов, К.Г. Волкова, Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников, А.Н. Климов, Е.И. Чазов и многие другие. Безусловно, за 150 лет многое модифицировалось и конкретизировалось в представлениях о атеросклерозе. В генезе этого феномена ведущая роль отводится генетике и образу жизни. Атеросклероз — возраст-ассоциированное явление, и, несомненно, главное, что определяет в этом отношении атеросклероз — это наследственнотерминированные процессы естественного старения. Но в генетическом аппарате, известно, могут происходить различные мутации, некоторые из них могут разными механизмами (липидными и далеко не липидными) влиять на темпы и характер развития атероматозного процесса.

Из факторов образа жизни наиболее значимым является, по-видимому, питание: насколько количественный и качественный состав пищевых компонентов соответствует физиологическим

конstellациям *homo sapiens* и конкретного индивидуума. Избыток или дефицит каких-либо алиментарных компонентов, несоответствие их потребностям организма, поступление физиологически неоптимальных источников энергии и пластики — все это может отражаться на метаболизме клеточных структур и системно-органных образований. Определенное значение в представлениях об атерогенезе отводится физической гипокинезии, хотя роль этого фактора в большой степени зависит от соотношения с фактическим питанием и образом жизни конкретного лица. Мало изученным остается вклад в процессы образования атеросклероза различных токсических факторов. Не вызывает сомнения в этом отношении роль табакокурения. Что касается психоэмоциональных влияний, то их роль известна клиницистам скорее как провоцирующих факторов, как факторов, с одной стороны, дестабилизирующих атероматозную бляшку, с другой стороны, провоцирующих разными путями возникновения сосудистого осложнения (спазм, тромбоз, эмболия, надрыв поверхности артериальной стенки и т.п.).

В последние годы обсуждается возможная роль в возникновении и в прогрессировании атеросклероза инфекционных агентов, особенно способных персистировать длительное время внутриклеточно. Наибольшее количество исследований выполнено с легочными хламидиями (*Chlamydia pneumoniae*). Серологически многими авторами

показано, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности, после перенесенного инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома (ОКС), титр антител к *Chlamydia pneumoniae* оказывается выше, чем у лиц контрольной группы. Особенно убедительными были признаны титры антител I:512 и I:1024. Немало представлено доказательств ассоциации *Chlamydia pneumoniae* с атеросклерозом путем нахождения в атероматозной массе субстратных элементов *Chlamydia pneumoniae* путем электронной микроскопии, ICC, PCR (Таблица 1).

Ведутся аналогичные работы и с другими инфекциями — *Helicobacter pylori*, вирусами простого герпеса, цитомегаловирусами, вирусами гепатитов А, В, С, *Porphyromas gingivalis* и многими другими. Мы тоже выполнили аналогичную работу, но положительных результатов не получили (Таблица 2).

Высказываются мнения, что в атерогенезе большую роль играет не конкретный какой-либо возбудитель, а количество разных инфекционных агентов. Так, по данным Ruppresh H.J., риск смерти больного ИБС в ближайшие 3 года на порядок выше при наличии у пациента семи типов инфекций, чем при выявлении лишь одного.

Интерес к выяснению роли инфекционных факторов в атерогенезе резко упал в последние годы после завершения ряда крупных исследований с антибиотиками. Большинство специально выполненных рандомизированных наблюдений с применением макролидных антибиотиков не продемонстрировали благоприятного результата (Таблица 3). Приходится признать на основании имеющихся на сегодня сведений, что роль инфекционных агентов в атерогенезе возможна, но пока не доказана.

Существенно обогатились за последние годы свежими фактами наши представления о патогенезе атеросклероза. Основные ключевые звенья атерогенеза схематично представлены на рисунке 1. Центральным звеном в атероматозе признается образование пенистой клетки. Пенистая клетка — это гигантский деградированный макрофаг, содержащий большое количество эстерицированного холестерина, других липидных масс, мощнейших лизосомальных ферментов и иных (более 100) химических высокоактивных молекул. Основной (если не единственный) источник формирования пенистой клетки — моноцит-макрофаг.

Таблица 1

**Доказательства ассоциации
между атеросклерозом и *Chlamydia pneumoniae*
путем исследования субстрата бляшки***

Авторы	Методы	Место забора образца	Частота (%) выявления <i>C. pneumoniae</i>
Shor, 1992	ICC, PCR	autopsy coronary artery	71
Kuo, 1993	ICC, PCR, EM	autopsy coronary artery	56
Davidson, 1998	ICC, PCR	autopsy coronary artery	37
Kuo, 1997	ICC, PCR	femoral artery	48
Jackson, 1997	ICC, PCR, EM	carotid artery	69
Jackson, 1997	ICC, PCR	coronary artery	34
Crayston, 1995	ICC, PCR	coronary atherectomy	57
Campbell, 1995	ICC, PCR	autopsy coronary artery	53
Kuo, 1995	ICC, PCR	aorta	39
Kuo, 1993	ICC	autopsy coronary artery	33
Kuo, 1993	ICC, PCR, EM	autopsy coronary artery	56
Shor, 1993	ICC, PCR, EM	autopsy coronary artery	71
Maass, 1998	PCR	various arterial plaques	21
Maass, 1998	PCR	coronary artery	22
Wong, 1999	PCR	SVG, IMAG	38
Ouchi, 1998	ICC, PCR	coronary, iliac arteries	64
Paterson, 1998	PCR	coronary, carotid arteries	0
Lindholt, 1998	PCR	abdominal aortic aneurysm	0
Juvonen, 1997	ICC, PCR	abdominal aortic aneurysm	100
Blasi, 1996	PCR	abdominal aortic aneurysm	51
Weiss, 1996	ICC, PCR	coronary atherectomy	2
Muhlestein, 1996	DIF	coronary atherectomy	79
Yamashite, 1998	ICC	carotid artery	55

Примечание: * Med.Clin.N. Amer., 2000, 84-1

Таблица 2

**Частота выявления серологических маркеров инфекций
при ишемической болезни сердца (%)**

Инфекционный возбудитель	ИБС (+) n=99	ИБС (-) n=157	p
Цитомегаловирус	74	79	0,33
Вирус простого герпеса I типа	96	98	0,16
Вирус простого герпеса II типа	19	18	0,79
Вирус Эпштейна-Барра	48	53	0,50
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	36	34	0,75
<i>Helicobacter pylori</i>	89	84	0,16
HPS-60 <i>Chlamydia trachomatis</i>	40	38	0,73
<i>Toxocara canis</i>	17	11	0,20

Примечание. Неопубликованные данные НИИ терапии СО РАМН

Таблица 3

**Изучение эффективности антихламидийной терапии
при вторичной профилактике ишемической болезни сердца**

Исследование	Препарат	n	Частота обострений ИБС		Относительный риск
			Антибиотик	Плацебо	
ROXIS	Roxithromycin	202	8%	14%	0,56 (0,19-1,65)
ACADEMIC	Azithromycin	302	19%	23%	0,81 (0,45-1,15)
WIZARD	Azithromycin	7722	14%	15%	0,95 (0,82-1,09)
STAMINA	Azithromycin	218	25%	34%	0,75 (0,43-1,30)
PROVE-IT	Gatifloxacin	4162	24%	25%	0,94 (0,82-1,09)
ACES	Azithromycin	4012	22%	22%	1,00 (0,86-1,16)
AZACS	Azithromycin	1439	14%	15%	0,95 (0,68-1,33)
ANTIBIO	Roxithromycin	872	28%	23%	1,20 (0,89-1,63)
CLARIFY	Clarithromycin	148	15%	26%	0,58 (0,24-1,39)
MAHIDOL	Roxithromycin	84	40%	39%	1,01 (0,50-2,04)
St. Georges	Azythromycin	60	8%	25%	0,30 (0,05-1,71)
Суммарно		19221	19%	20%	0,96 (0,91-1,02)

Трансформации макрофага в пенистую клетку предшествует «прилипание» циркулирующего моноцита к поверхности эндотелия, его проникновение через межклеточные щели в субэндотелиальное пространство, активация его в активный фагоцит. В этой миграции и трансформации моноцита велика роль эндотелиальной клетки, которая продуцирует при определенных местных и системных условиях комплекс порой разнонаправленных по эффекту химических соединений: оксид азота, молекулы адгезии, MCP-1, P-селектин, ядерный каппаВ и др. «Приток» из крови моноцитов и их активация определяют не только продуцентами эндотелия; субстрат формирующейся атеромы и модифицированные липопротеины тоже играют в этом феномене не последнюю роль.

Активизированный в субэндотелии макрофаг, обладая разными на своей поверхности рецепторами (в том числе и сквенджер), способен фагоцитировать многие «чужеродные» вещества, а может быть, и «родные», если они накапливаются в избыточных количествах. Своеобразным «чужеродным» и токсичным для сосудистой стенки элементом могут оказываться химически модифицированные липопротеины, особенно липопротеины низкой плотности (ЛНП). Этот тип липопротеина формируется в циркулирующей крови из липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) путем постепенной химической трансформации под действием липопроотеидлипазы и гепатолипазы. Липопротеины очень низкой плотности и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) теряют значительную часть жирных

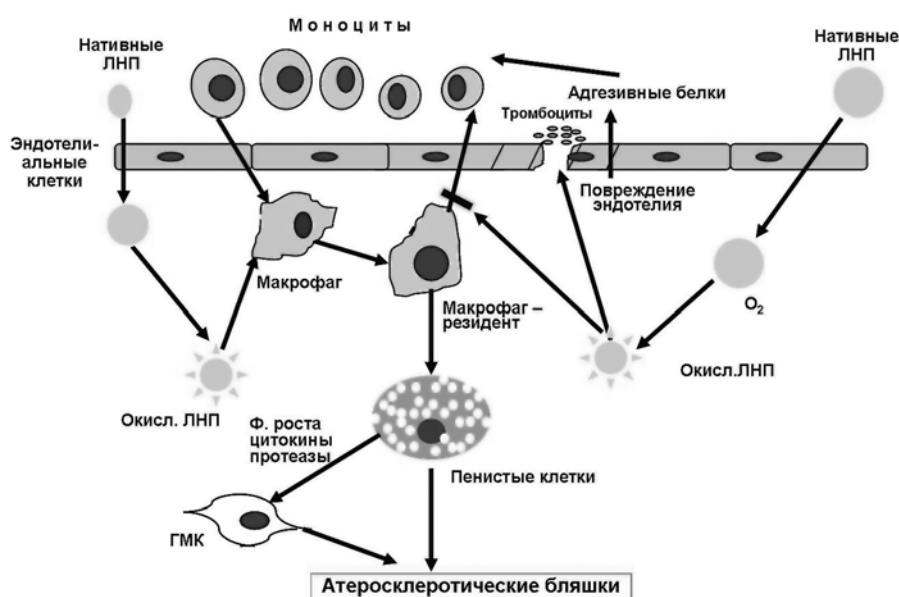


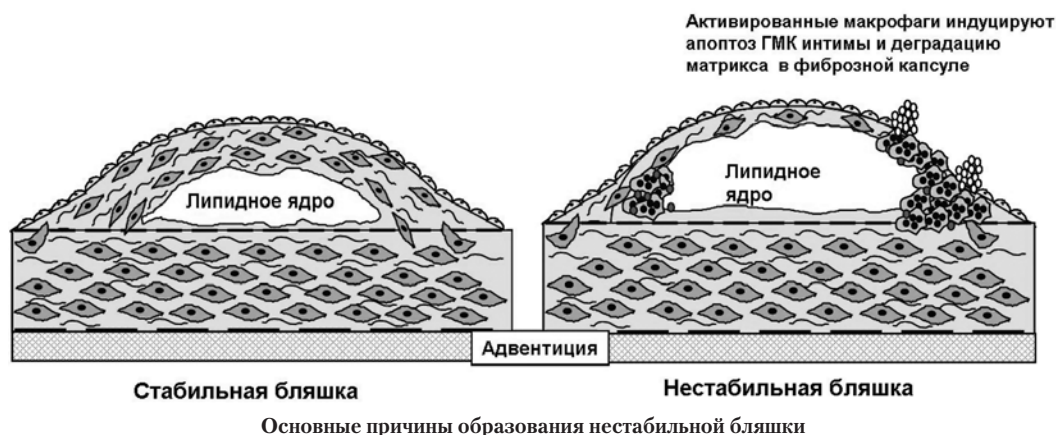
Рис. 1. Ключевые звенья атерогенеза

кислот из собственных эндогенных триглицеридов, передают в липопротеины высокой плотности (ЛВП) аполипопротеины А и С, обогащаясь в то же время эстерифицированным холестерином. ЛНП, содержащий Апо-В-100, большое количество эстерифицированного холестерина, способен инкорпорироваться в клетку через специфические рецепторы Апо-В-100, -Е, поставляя в клетку холестерин, который в большинстве периферических клеток не синтезируется или образуется в очень малых количествах.

Однако часть нативных ЛНП может подвергаться химической модификации — окислению, гликолизированию, десиализации. Окисление ЛНП происходит в основном в тканевых структурах сосудистой стенки — в субэндотелии. Интенсивность этого процесса зависит как от резистентности ЛНП к окислению, так и от интенсивности свободнорадикальных процессов, от баланса про- и антиокислительных процессов. Окисленные ЛНП специфическими Апо-В-100 рецепторами не узнаются. Они утилизируются неспецифическими сквенджер-рецепторами, которыми богаты макрофаги. По мере перенасыщения макрофагов эстерифицированным холестерином, окистеролами и другими биологически активными веществами, в том числе мощными энзимами широкого спектра действия, из макрофага формируется пенная клетка. Надо заметить, что макрофаг сам по себе уже очень богат

разными биологически активными образованиями, часть которых он секретирует в окружающую среду. В нем содержатся простагландины, цитокины, протеолитические ферменты, факторы миграции и пролиферации гладко-мышечных клеток, катализаторы окисления.

Пенная клетка содержит еще более широкий набор различных медиаторов и энзимов, в частности таких, которых нет в макрофаге. Еще до своего апоптоза пенная клетка секретирует широкий комплекс интерлейкинов, ферментов, медиаторов. Из них многие индуцируют местный воспалительный процесс, деструкцию окружающего межклеточного вещества, повреждение волокнистых структур, отдельных клеток. Не случайно деструкция атероматозной бляшки и локальное воспаление «разыгрываются» в основном по периферии липидного ядра. При этом может нарушаться целостность фиброзной покрышки, расположенной над липидной массой и покрытой слоем эндотелиальных клеток. В последних не только нарушается метаболизм, но и повреждается целостность покрова. С изменением функции эндотелия по предупреждению адгезии циркулирующих клеточных элементов, их активации, ослаблению антитромбогенных и фибринолитических свойств, и особенно при деструкции отдельных клеток, может «вспыхивать» пристеночное тромбоцитарное или тромбоцитарно-фибриновое образование. А эти явления — основа неполного



Проатерогенный тип ДЛП
Алиментарные факторы
Артериальная гипертензия
Психологический стресс
Физическое напряжение
Системное воспаление
Инфекции (?)
Нарушение целостности эндотелиального покрова («shear stress»)



**Интенсивный
(активный атерогенез)**

Повреждение бляшки

Рис. 2. Стабильная и нестабильная атеросклеротическая бляшка

и обструктивного тромбообразования, тем самым — острого коронарного синдрома или трансмурального инфаркта миокарда. Не случайно 2/3 инфарктов миокарда возникает при сравнительно небольшой степени стеноза коронарных артерий — менее 50%, когда сужение просвета артерии не велико, но атероматозные бляшки оказываются нестабильными — с разрывами поверхности и с тромбоцитарными или фибриновыми «пробками». Развитие острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда ассоциируется не столько со степенью стеноза коронарной артерии, сколько с формированием нестабильной бляшки.

Изучение тонких механизмов морфогенеза атероматозного процесса в последние годы позволило сформировать представления о «стабильной», «угрожаемой», «нестабильной», «осложненной» бляшках (Рис. 2). Сейчас интенсивно разрабатываются клинические, биохимические, инструментальные способы выявления различных степеней стабильности бляшек, а также разных предикторов их дестабилизации. Эти исследования находятся лишь на начальном этапе их поиска, проверки чувствительности и специфичности. Интенсивно разрабатываются тонкие ультразвуковые подходы к оценке состояния бляшки, ее поверхности, гомогенности, наслоений. Вошел в практику способ внутрисосудистой эхографии, отрабатывается метод локальной термометрии, определенные надежды возлагаются на компьютерную и ЯМР-томографию. Широким фронтом ведется поиск биохимических предикторов и маркеров дестабилизации атером: металлопротеиназ (-1, -3, -9), интерлейкинов 1, 2, 6, 8 и др., С-реактивный белок, TNF α , TGF β , фактор Виллебранта, эндотелины и т.п.

Для медицинской практики важны уже сегодня подходы к возможной стабилизации атеросклеротического процесса. Реальны ли хотя бы некоторые попытки замедления темпов прогрессирования атеросклероза? К сожалению, большая часть предлагаемых сегодня методов лечения атеросклероза не основана на доказательной базе.

Антиатероматозных способов терапии и профилактики атеросклероза можно условно выделить пять: физиологическое питание, физическая активность, исключение токсических влияний, контроль артериального давления, медикаментозные вмешательства. Все пять способов важны, особенно первые три как наиболее естественные. Не разбирая каждый из них, следует подчеркнуть, что надо стремиться использовать все естественные способы, особенно в комплексе. Профилактика, как и терапия атеросклероза должны быть многопрофильными, комплексными, с первых лет жизни и постоянными. Особенно

еще раз подчеркнул бы важность естественной для *homo sapiens* пищи, максимально приближенной к той, какой она была тысячелетия назад при формировании кроманьонца, а не в последующие периоды его бурного расселения по всем земным регионам, которые по своим природным и пищевым характеристикам не оптимальны для здоровой жизни кроманьонца — современного человека.

В силу генетических и средовых особенностей многим нелегко избежать быстрых темпов формирования атеросклероза и возникновения его осложнений без специальных биологически активных добавок, именуемых «Медикаменты». Конечно, лучше бы без искусственной химической приправы, она не всегда абсолютно безвредна, но надо разумно взвешивать с помощью специалиста пользу — вред.

Перечень липидкорректирующих медикаментов немал (Таблица 4), но на практике сегодня используют только три группы медикаментов: статины, фибраты и омега-3-ПНЖК. Ингибиторы ГМК-КоА редуктазы (статины) в настоящее время переживают бурный расцвет. Основная точка приложения их действия — блокада синтеза мевалоновой кислоты и ее производных (рис. 3). В итоге снижается образование не только холестерина, но большого числа других метаболитноактивных ее производных — геранила, фарнезила, сквалена. Многие из них влияют непосредственно или через определенные механизмы на процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток, на возникновение и эволюцию воспалительного процесса, механизмы биоокисления и иммуногенеза, систему гемостаза. Важнейшим аспектом действия статинов является их эффект через PPAR α (ядерные гормональные рецепторы), что проявляется экспрессией или супрессией отдельных генетических структур и, соот-

Таблица 4

Липидкорректирующие средства

- Ингибиторы Ко-редуктазы (статины)
- Фибраты
- Полиненасыщенные жирные кислоты ω -3
- Никотиновая кислота
- Секвестранты желчных кислот (холесевелам) и др.
- Пробукол
- Антиоксиданты
- Поликосанол
- Ингибиторы абсорбции холестерина
- Торсетрапид
- Римонабант
- Активаторы обратного транспорта холестерина
- Вакцины
- Генотерапия
- Клеточная терапия

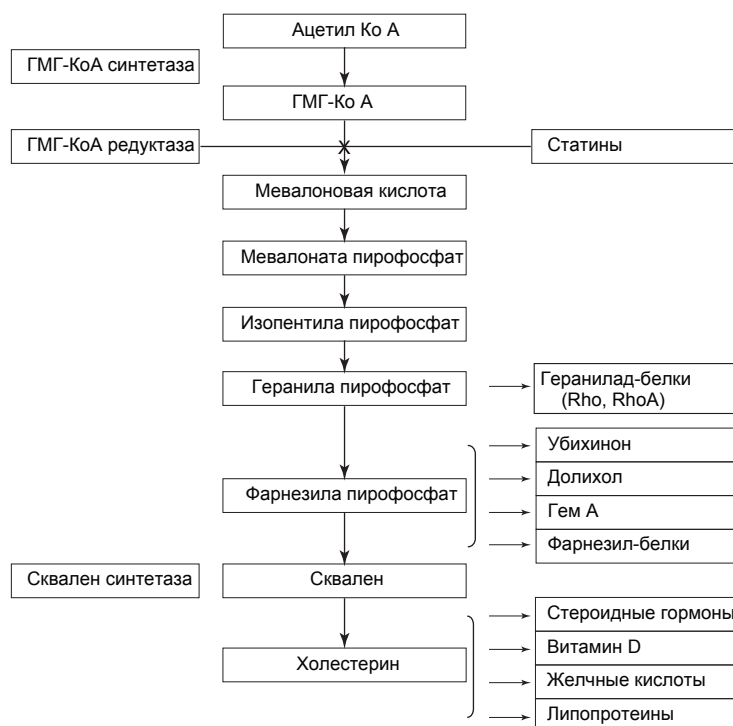


Рис. 3. Схема действия статинов

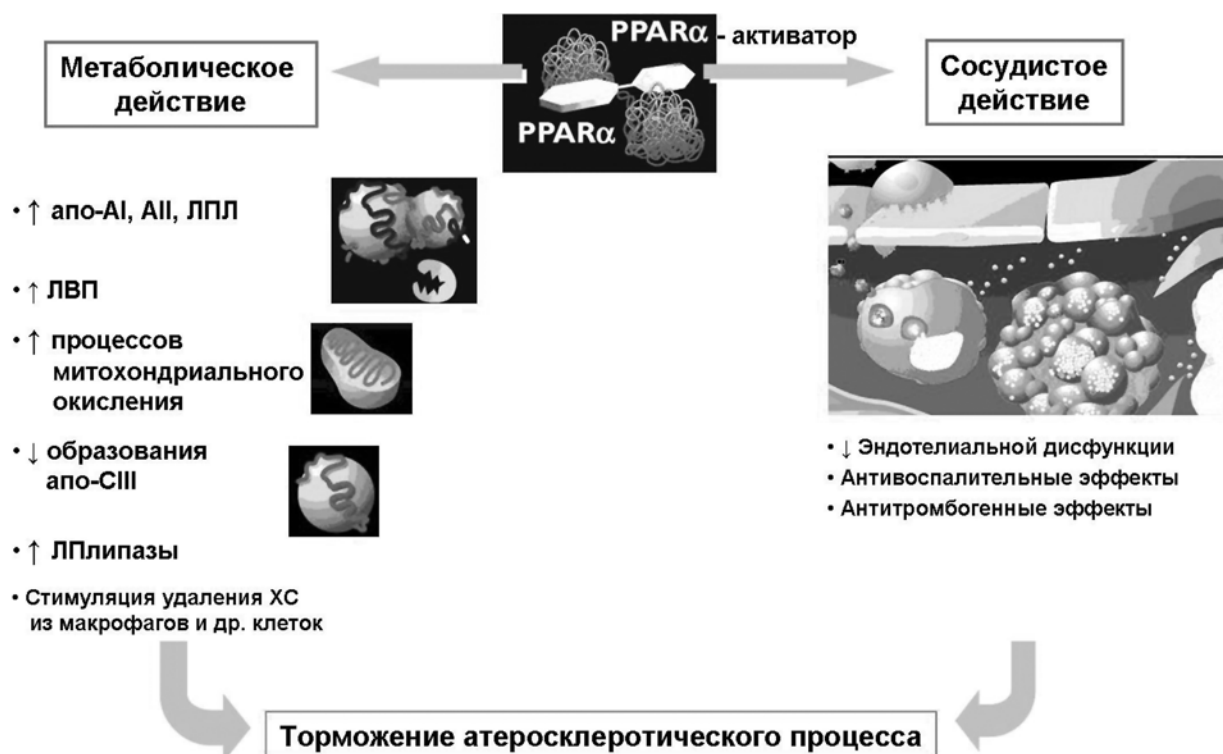


Рис. 4. Схема действия статинов через PPARα

ветственно, каскадом многофакторных эффектов (Рис. 4) Не случайно утвердилось представление, что статинам присущи не только липидные, но и нелипидные (т.н. «плейотропные») свойства. Трудно разделить эти две стороны в механизмах фармакологического эффекта статинов, но, по-видимому, есть основания их признать. Не случайно и клиницисты стали обращать внимание на благоприятные эффекты применения статинов не только при заболеваниях с нарушениями липидного метаболизма, но и при некоторых других, казалось бы далеких от липид-обусловленных, патологических процессах — травмах, деменции, сепсисе, остеопорозе.

Из статинов, широко используемых в медицинской практике, наибольшее признание получили два — аторвастатин и симвастатин (Рис. 5). Оба они обладают мощным холестеринснижающим эффектом (у аторвастатина он более выражен), хорошей переносимостью и достаточно широкой изученностью в крупных многоцентровых, рандомизированных исследованиях. Большая часть трайлов выполнена на больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда или ОКС. Первые исследования проведены на больных с повышенными уровнями холестерина, последующие — на пациентах с исходно оптимальными («нормальными») или даже низкими значениями ХС-ЛНП. Почти во всех трайлах было продемонстрировано значительное уменьшение риска возникновения как коронарных событий, так и мозгового инсульта. Причем подобный результат был получен при исходно неповышенных уровнях ХС-ЛНП, у мужчин и женщин, у относи-

тельно молодых лиц и в возрасте старше 75 лет. В некоторых клинических случаях целесообразна с первых дней болезни агрессивная терапия статинами для достижения максимально быстрого и интенсивного лечебного эффекта (PROVE-IT, TNT). Длительная дискуссия о том, до каких целевых уровней наиболее эффективно снижение статинами концентрации ХС ЛНП, приближается, вроде бы, к завершению. По-видимому, уровни ХС ЛНП в диапазоне 80-60 мг/дл близки к оптимальным для блокады атероматозного процесса. Кроме целевых значений липидных параметров при статинотерапии, рекомендуется учитывать также процент снижения концентрации ХС ЛНП от исходного (30-50%, REVERSAL), а также уменьшение содержания некоторых воспалительных маркеров, в частности СРБ ниже 1 нг/мл.

В последние годы появляются новые статины с более сильным холестеринснижающим эффектом (розувастатин, питавастатин), но эти препараты еще недостаточно изучены, чтобы быть рекомендованными в широкую медицинскую практику.

Резонно возникает вопрос, насколько эффективна в отношении атеросклеротического процесса столь настойчивая терапия? Кроме хорошо документированного клинического результата, полученного уже в нескольких десятках больших клинических испытаний, кроме демонстративных результатов нескольких метаанализов, в последние годы получены результаты с прямой визуальной оценкой объема атером до и после интенсивной статинотерапии. В исследовании REVERSAL были наглядно продемонстрированы не только

биохимический и клинический эффекты, но и эхокардиографически документирована стабилизация прогрессирования атероматозного образования.

По ходу выполнения исследований, специально спроектированных с дизайном для оценки эффекта статинов на атероматозную бляшку и атеросклероз-ассоциированные заболевания (главным образом ИБС), были замечены благоприятные эффекты препаратов этой группы в отношении сахарного диабета, cerebrovasкулярных заболеваний, деменции (болезни Альцгеймера), остеопороза, кальциноза аортального кольца и даже сепсиса. Если относительно диабета сегодня надо признать, что статины показаны всем больным, даже без клиники ИБС, то в отношении других заболеваний нужны хорошо документированные доказательства.

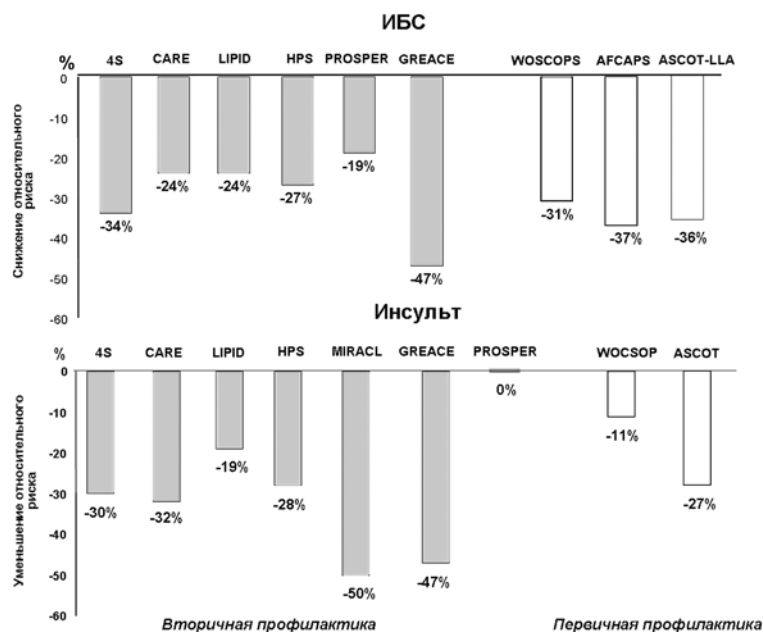


Рис. 5. Вторичная и первичная профилактика ИБС и инсульта статинами (по результатам рандомизированных контролируемых исследований)

Безусловно, у каждого врача и пациента возникает вопрос, насколько безопасны столь мощные и с широким спектром действия препараты, каковыми являются статины. Побочные явления при приеме статинов относительно редки, но все же важно не забывать о необходимости периодического контроля за функциональным состоянием печени (АЛТ, АСТ) и скелетной мускулатуры — миалгии, миопатии, рабдомиолиза (контроль за КФК).

Перспективным направлением в медицинской антиатерогенной терапии следует признать комбинированную терапию, когда удастся добиваться хорошего клинического эффекта, с одной стороны, меньшими дозами препаратов, а с другой стороны, достигать более широкого разнонаправленного благоприятного действия. Привлекательной комбинацией представляется комплекс статина с Эзетимибом. Эзетимиб является новым классом селективных ингибиторов абсорбции холестерина. Уменьшая всасывания как экзогенного, так и эндогенного холестерина, Эзетимиб увеличивает экскрецию холестерина. В дозе 10 мг/день обладает умеренной липидкорректирующей активностью, уменьшая уровни ОХС в среднем на 12%, ХС-ЛНП — на 18%, ТГ — на 2%. Но комбинация той же дозы Эзетимиба с 10 мг Симвастатина или Аторвастатина обеспечивает липидснижающий эффект, эквивалентный максимальной дозе того же статина (80 мг/день). Подобный подход к комплексной терапии статинами с глицирризиновой кислотой прорабатывается в настоящее время и нами совместно с другими институтами СО РАН и РАН.

Привлекают комбинации статинов с препаратами, не имеющими прямого действия на липид-

ный обмен, — с нестероидными противовоспалительными средствами, аспирином, ингибиторами АПФ, антагонистами А_{II}, с оральными гипогликемическими средствами. Наиболее «продвинуты» в этом направлении, пожалуй, разработки и комбинации статинов с антагонистами кальция. В экспериментах на животных нами было показано в свое время благоприятное действие антагонистов кальция, особенно нифедипина, на некоторые механизмы атерогенеза. Недавно опубликованы результаты специального клинического исследования амлодипина, продемонстрировавшие положительный результат длительного применения препарата на толщину интимы-медиа в сонных артериях. Фирма «Пфайзер» приступила к выпуску фиксированной таблетки Аторвастатина с амлодипином. Надеемся, что эффект такой комбинации будет лучше раздельного применения каждого из компонентов.

Особый интерес вызывают препараты, которые при монотерапии оказывают очень широкий, но иной, чем статины, спектр действия на факторы риска ССЗ, являющиеся основными в возникновении и атеросклероза, и других метаболических расстройств. Появился новый класс медикаментов — блокаторов каннабиоидных рецепторов-1 в центральной нервной системе. Из этой серии медикаментов широкие испытания проходит сейчас Римонабант.

Римонабант уменьшает аппетит, способствуя снижению массы тела, в том числе за счет абдоминального жирового накопления, уменьшает никотиновую зависимость и, наряду с этим, оказывает липидснижающее действие (уровень ХС-ЛНП снижается в среднем на 25%, уровень ТГ – на 15%).

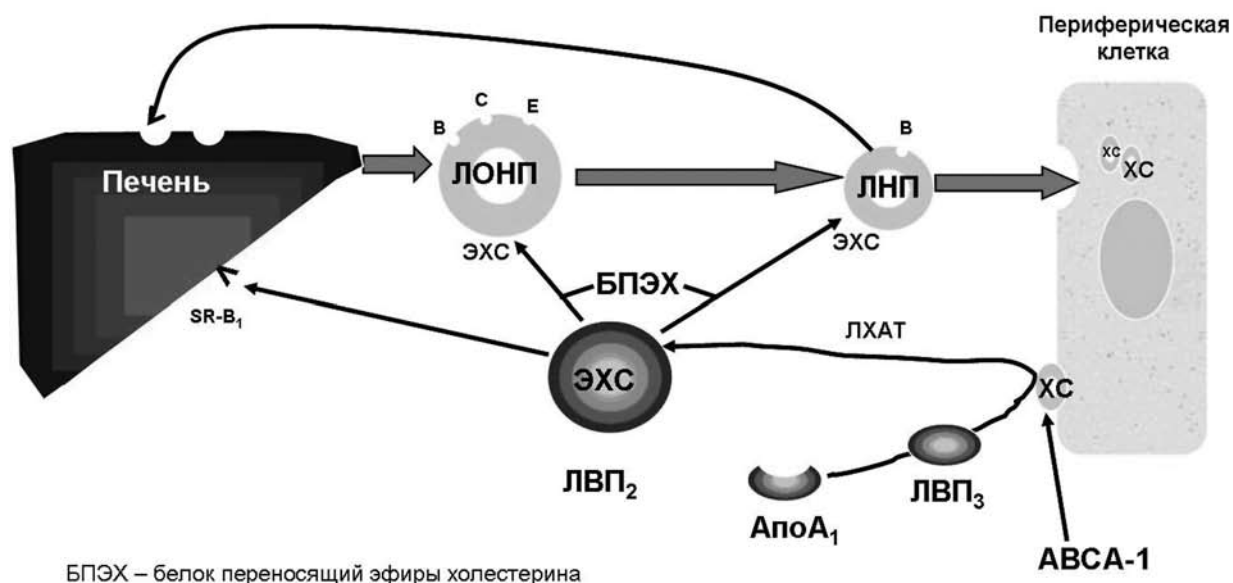


Рис. 6. Схема обратного транспорта холестерина

Принципиально новым направлением в контроле атерогенеза является изыскание способов усиления обратного транспорта холестерина (Рис. 6). Известно, что в этом процессе ключевую роль играют ЛВП, активным компонентом которых является липопротеин A_1 . Синтезированные в кишечнике и в печени нативные ЛВП₃, имея дискоидную форму, содержат АпоА₁ и фосфолипиды (лецитин). «Снятие» с мембран клеток свободного ХС и инкорпорация его в ЛВП₃ — сложный процесс, в обеспечении которого принимает участие в частности АВСА-1. В составе ЛВП₃ происходит эстерификация ХС под действием ЛХАТ и постепенное превращение в ЛВП₂ — в шарообразную частицу, богатую ЭХС. В дальнейшем из ЛВП₂ значительная часть ЭХС переносится в ЛОНП, ЛППП, что инициируется, в частности, белком, переносящим эфиры холестерина (БПЭХ). Ремнанты ЛППВ₃ утилизируются в дальнейшем печенью, вероятно, через сквенджер-рецепторы.

Известно несколько подходов к активизации обратного транспорта ХС. Алкоголь, действуя на несколько звеньев метаболизма липидов, способен при определенных условиях активизировать систему переноса ХС от клеток. Литературы на эту тему накоплено много, хотя не расшифрован механизм действия алкоголя. Недавно был обнаружен в одной итальянской семье необычный мутированный АпоА₁, который обеспечивал высокое сродство свободного ХС с ЛВП₃. Вскоре был сконструирован рекомбинантный АпоА₁, испытанный в комплексе с фосфохолином на животных, а позже и на добровольцах. Поражают результаты небольшого клинического испытания препарата на 57 пациентах с ИБС после острого коронарного синдрома. Пятикратное внутривенное введение искусственного АпоА₁ Milano с недельным интервалом обеспечило быстрое уменьшение объема атеромы в венечных артериях по результатам внутрисосудистой эхографии. Сейчас делают попытки синтезировать новые модификации апоА₁ со свойствами, подобными АпоА₁ Milano.

Другой подход к активизации обратного транспорта холестерина — блокада переноса ЭХС из ЛВП₂ в ЛППП и ЛОНП. Такая блокада может быть достигнута иммунологическими механизмами и химиопрепаратами. В экспериментах на животных показано, что применением антител к белку — переносчику эфиров холестерина (БПЭФ) достигается значительный рост в крови содержания ЛВП (на 42%), снижение уровня ХС

ЛНП (на 24%) и уменьшение выраженности экспериментального атероматоза (Shah P.K., 2001).

По-видимому, первым из химических препаратов, блокирующим БПЭХ, предложен недавно в качестве медикамента Торсетрапиб. В настоящее время препарат проходит испытание уже на людях. У здоровых людей с уровнем ХС-ЛВП < 40 мг/дл Торсетрапиб значительно увеличил содержание ЛВП, АпоА₁ и АпоА₂. В другом исследовании от больших доз препаратов (120 мг/день 2 раза в день) наблюдалось увеличение уровня ЛВП₃ на 28%, ЛВП₂ на 56% при уменьшении содержания ХС-ЛНП на 17% (все изменения статистически достоверны).

В настоящее время ведутся широкие исследования в поисках новых подходов к профилактике и лечению атеросклероза. Делаются попытки создания разных вакцин с эффектом на процессы воспаления и (или) иммуногенеза, разрабатываются вакцины и антисыворотки к определенным липопротеинам (в частности Лп(α)), гликопротеинам, окЛНП и т.п. Генотерапия пока не вышла за пределы сугубо лабораторных исследований, хотя есть основания надеяться на крупные прорывы в этом направлении. Большие перспективы сулит клеточная терапия. Но она также находится на самых ранних этапах научного поиска.

NEW FUNDAMENTAL AND APPLIED BASES OF ATHEROGENESIS

Yu.P. Nikitin

In this abstract we have stated recent concepts of nature of atherogenesis, value of the genetic and environmental factors, including one issue for discussion — possible role of infectious agents. We also discussed basic mechanisms of formation of the atheromatosis plaque — migration of lipoproteins and monocytes to the arterial wall, their modifying and activation, transformation to a foam cell, proliferation of the smooth-muscular cells, concepts of the stable and unstable plaque and their role in the mechanism of appearance of clinical presentation of atherosclerosis. We represented the variety of modern medical drugs that bear the anti-atherogenic potential. Also there have been discussed basic principles of a statin therapy, suggested mixtures of medications, and also a number of principally new drugs, which are going through the preclinical and clinical trials. In addition, we have discussed some prospects of enhancement of the back transportation of cholesterol, immunological and chemical approaches to the active intervention in atherogenesis processes.