

# Значимость и механизмы действия воспаления как независимого фактора атерогенеза

Т.В. Талаева, А.С. Гавриш, В.В. Братусь

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** системное воспаление, атерогенез, обмен липидов, инсулинорезистентность, атеросклероз

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение ишемической болезни сердца (ИБС) и предупреждение ее тяжелых последствий является эффективным не более чем в 30–40 % случаев. Даже при самых современных методах терапии с агрессивным применением липидснижающих препаратов и уменьшением выраженности или даже полным устранением ГХЕ в 60–70 % случаев сохраняется высокий риск развития острых коронарных явлений [34]. Неоднократно показано, что одним из наиболее значимых факторов патогенеза атеросклероза и ИБС в этих условиях и характерным признаком высокой резистентности к антиатерогенным фармакологическим воздействиям является системное воспаление. Однако несмотря на очевидную революционность этих взглядов, своими корнями они уходят в далекое прошлое. Выдающийся немецкий патолог Р. Вирхов признавал воспалительную природу атеросклеротической бляшки и в 1858 г. писал, что «...огрубление сосудистой стенки является следствием не жировых нарушений, а результатом прямого действия воспаления». Вирхов рассматривал атеросклероз не как результат деструкции сосудистой стенки в результате локального отложения липидов, а как следствие активной реакции на повреждающие факторы.

Положение о воспалении как важнейшей причине атеросклероза, ИБС и ее тяжелых исходов в последнее время приобретает все больше доказательств и все больше сторонников. Неоднократно показано, что ИБС и инфаркт миокарда (ИМ) более чем в 50 % случаев возникают в отсутствие традиционных липидных факторов

атеросклероза, таких как гиперхолестеринемия (ГХЕ) и повышение уровня в крови холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В то же время, увеличение уровня в плазме крови С-реактивного протеина (СРП) является более надежным прогностическим признаком высокого риска у лиц с ИБС, чем ГХЕ, что обусловило его включение во Фремингемскую балльную оценку сердечно-сосудистого риска. Показано, что даже в условиях выраженной ГХЕ развитие и прогрессирование атеросклероза удается предотвратить или существенно отсрочить применением специфической противовоспалительной терапии.

Ретроспективный анализ результатов исследования пациентов с клиническими проявлениями ИБС показал, что применение статинов у лиц с уровнем СРП выше медианы сопровождалось уменьшением риска развития коронарной недостаточности, независимо от уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), включавшем более чем 17 000 лиц без установленной ИБС, содержанием СРП более 2 мг/л и уровнем ХС ЛПНП ниже 130 мг/дл, риск развития первого сердечно-сосудистого явления после применения статинов уменьшился более чем на 40 %, главным образом за счет противовоспалительного эффекта [55].

В исследовании с участием 293 здоровых лиц молодого возраста на протяжении 6 лет наблюдения установлено наличие прямой зависимости между интегральным индексом содержания в крови биомаркеров воспаления, показателями жесткости артериальной стенки и

риском развития ИБС [66]. В наблюдении длительностью 15 лет показано, что возрастание концентрации СРП в плазме крови у лиц с ревматоидным артритом (РА) сопровождается увеличением толщины комплекса интима – медиа (КИМ) и жесткости стенки сонных артерий, образованием в них атеросклеротических бляшек [12], которые часто характеризуются нестабильностью [60].

Наиболее отчетливо роль воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС проявляется у лиц с заболеваниями, которые сочетаются с системным воспалением средней или высокой градации, таких как РА и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Установлено, что распространенность сердечно-сосудистой патологии (ССП) достигает 13 % у лиц с РА, 12 % – с СД 2-го типа и 5 % – в общей популяции. Риск развития ИБС у пациентов с РА после учета пола и возраста по сравнению с контрольными лицами равнялся 3,1, у лиц с СД – 2,3. РА, как и СД 2-го типа, сочетался с возрастанием на 50 % риска летального сердечно-сосудистого исхода [53].

Показано, что воспаление приводит к поражению артериальных сосудов даже в отсутствие традиционных факторов риска. В частности, у лиц с РА риск развития ИБС снизился после учета традиционных факторов с 3,69 только до 3,17 [15]. Помимо этого, риск летального исхода при РА четко коррелирует с содержанием СРП, и его уровень выше 5 мг/л сочетается с возрастанием риска сердечно-сосудистой смерти в 3,9–4,2 раза. У пациентов с РА закономерно выявляется повышенный уровень в крови других медиаторов воспаления: интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в сильной прямой связи с риском последующего развития ССП даже при учете традиционных факторов риска [57, 58]. Это сочетается с дисфункцией эндотелия и наличием субклинического атеросклероза на самых ранних стадиях заболевания на фоне незначительно выраженных нарушений спектра липопротеинов (ЛП) крови [42].

В ряде клинических исследований показано, что уменьшение выраженности системного воспаления в результате применения блокаторов ФНО- $\alpha$  (этанерсепт) у лиц с РА сопровождалось значительным снижением риска развития сердечно-сосудистых явлений [6]. Ангиопротекторный эффект отмечен также у цитостатического препарата метотрексата, который в низких дозах эффективен в лечении аутоиммунных

заболеваний, таких как РА, псориаз и системная красная волчанка (СКВ) [10]. Противовоспалительные препараты существенно замедляли развитие атеросклероза также у кроликов, находящихся на атерогенной диете, и у мышей с отсутствием апоЕ, без изменений уровня липидов в плазме крови [65].

Значимость воспаления в атерогенезе подтверждается наличием выраженной экспрессии ИЛ-6 в атеросклеротической бляшке и в крови у мышей с отсутствием апоЕ, находящихся на атерогенной диете; применение рекомбинантного ИЛ-6 в этих условиях резко увеличивало выраженность поражения, тогда как дефицит ИЛ-6 задерживал развитие атеросклероза [40]. У мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП применение sgr130 – эндогенного блокатора ИЛ-6 – сопровождалось резким уменьшением выраженности поражения и даже частичной регрессией уже развившегося атеросклероза без влияния на уровень липидов в сыворотке крови. У больных с выраженными клиническими проявлениями ИБС установлено значительное уменьшение уровня в плазме крови sgr130, что свидетельствует о его значимости как одного из возможных эндогенных факторов атерогенеза [59].

Полагают, что системное воспаление при РА инициируется высвобождением цитокинов, прежде всего ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, из синовиальной ткани с последующим как прямым повреждением сосудистой стенки, так и развитием проатерогенных липидных нарушений в значительной мере – через окисление ЛПНП [68]. Результаты многофакторного анализа данных, полученных при исследовании 50 пациентов с РА, показали, что воспаление и усиленная продукция ИЛ-17 являются главной детерминантой системного поражения как на макрососудистом уровне с уменьшением эластичности стенки магистральных артерий и возрастанием скорости проведения пульсовой волны (СППВ), так и на микрососудистом с уменьшением реактивной гиперемии [43]. У мышей с отсутствием апоЕ прогрессирование поражения коррелировало с количеством Th17-лимфоцитов и продукции ими ИЛ-17 как в периферической крови, так и непосредственно в атеросклеротической бляшке. Применение антител к ИЛ-17А значительно задерживало развитие атеросклероза, тогда как введение рекомбинантного ИЛ-17А потенцировало возникновение, прогрессирование и дестабили-

зацию атеросклеротической бляшки посредством рекрутирования моноцитов/макрофагов в сосудистую стенку и развития локального воспаления [18].

О проатерогенном действии системного воспаления свидетельствуют также данные о том, что его наличие после ИМ значительно ускоряет прогрессирование атеросклероза и сочетается со значительным возрастанием риска повторного ИМ в бассейне других артерий [62]. У мышей выраженность гиперплазии стенки бедренной артерии при повреждении значительно возросла при воспроизведении на фоне ИМ; этот эффект блокировался применением пентоксифиллина, который угнетает синтез ФНО- $\alpha$  [70]. У мышей с отсутствием апоЕ, содержащихся на атерогенной диете, воспроизведение ИМ сопровождалось через 3 нед двукратным возрастанием площади поражения аорты, толщины ее стенки и клапанов на фоне значительного возрастания концентрации ФНО- $\alpha$  и уровня моноцитов как в крови, так и в зоне поражения.

Тем не менее, и в настоящее время нет полного единства в представлениях о роли воспаления в атерогенезе. В соответствии с результатами ряда работ, воспаление при атеросклерозе имеет вторичный, а не причинный характер, и полиморфизм гена СРП, сочетанный с возрастанием его уровня в крови, не являлся предиктором развития проявлений ИБС [8]. В других исследованиях отсутствовала достоверная связь между доклиническим атеросклерозом и с содержанием в крови маркеров воспаления [21, 29].

Как подтверждение этого, рассматривается факт существенного отличия характера ремоделирования сосудистой стенки в условиях воспаления от того, который наблюдается при атеросклерозе, то есть при сочетании ГХЕ с отсутствием воспаления или с его малой интенсивностью. Для атеросклеротического поражения характерно эксцентричное локальное утолщение и кальцификация интимы крупных магистральных артерий, тогда как у пациентов с СД 2-го типа, РА, терминальной стадией почечной недостаточности на фоне выраженного системного воспаления поражение развивается во всей толще сосудистой стенки. Оно имеет генерализованный характер и отмечается как в крупных эластических [37], так и мелких мышечных артериях как в сердце, так и в коже, слизистой кишечника, в различных внутренних органах [71]; мор-

фологические признаки поражения типичны и для атеро-, и для атеросклероза [3].

Показано, что системное воспаление даже низкой градации способствует развитию субэндотелиального матрикса и является в результате важнейшим фактором как повышения жесткости стенки артериальных сосудов, так и их атеросклеротического поражения с возрастанием риска развития ССП и кардиальной смерти. В значительной степени это связано с тем, что гликозаминогликаны (ГАГ) субэндотелиального матрикса обладают сродством с ЛП, особенно модифицированными, и способны связывать их в сосудистой стенке с последующей оксидативной модификацией и развитием локального воспаления. Показано, что применение антител к ГАГ, прежде всего к хондроитину сульфату, на 70 % блокировало накопление ЛПНП и на 80 % – их последующую оксидацию в артериальной стенке, а через 3 нед после 3-кратной подкожной иммунизации антителами к ГАГ отмечено 22-кратное уменьшение толщины КИМ [61].

Особенностью ремоделирования стенки артерий в условиях выраженного системного воспаления, в частности у лиц с РА, является умеренная выраженность стенозирования в сочетании с повышенным более чем в 4 раза сердечно-сосудистым риском. Поэтому учет выраженности подобных изменений, независимо от того, имеет он артерио- или атеросклеротический характер, значительно повышает точность определения сердечно-сосудистого риска, основанного на традиционных факторах. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) у 12 576 лиц при наблюдении в течение 15,2 года отмечено 1722 случая развития тяжелых проявлений ИБС, и учет поражения как общих сонных артерий, так и ее сегментов в равной степени повышал прогностическую значимость традиционных факторов риска [49].

Системный характер поражения артериальной сосудистой системы в условиях воспаления подтвержден результатами анализа данных аутопсии 111 лиц. Наличие и выраженность признаков атеросклероза в виде появления некротического ядра в стенке исследованных артерий возрастали в соответствии с увеличением толщины КИМ, что позволило рассматривать этот показатель как суррогатный маркер атеросклероза венечных артерий [27]. Подобные результаты получены и в ряде других исследований, в которых для подтверждения атероскле-

ротического характера сосудистого поражения оценивали соотношение толщины интима/медиа, определенное с помощью морфометрии.

Характер функциональных сосудистых нарушений, возникающих в условиях воспаления, также существенно отличается от такового при атеросклерозе. Если для атеросклероза, особенно на начальных этапах, типичным является нарушение эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) без изменений эндотелийнезависимого расслабления (ЭНЗР), которое вызывается нитроглицерином, то для воспалительного процесса характерно сочетание этих нарушений. У лиц с РА и выраженными клиническими проявлениями ИБС степень возрастания толщины КИМ прямо коррелировала с выраженностью как ЭЗР, так и ЭНЗР плечевой артерии, что свидетельствовало о генерализованном характере нарушений, включающих как макрососудистые поражения, характерные для атеросклероза, так и сочетание макро- и микрососудистых, связанное преимущественно с артериосклерозом воспалительного генеза [28].

Для лиц с воспалительными артропатиями (РА, анкилозирующим спондилитом, псориатрическим артритом) характерно наличие предикторов сердечно-сосудистых явлений: повышенной жесткости артериальной стенки и увеличение толщины КИМ, в выраженности, пропорциональной активности системного воспаления [41]. Проведение у 36 пациентов с РА интенсивной противовоспалительной терапии с применением антагонистов ФНО- $\alpha$  сопровождалось через 1 год значительным снижением сердечно-сосудистого риска на фоне выраженного уменьшения СППВ и прироста толщины КИМ [6], тогда как у лиц, принимающих стандартную терапию, эти эффекты отсутствовали [5]. У женщин в период менопаузы выраженные нарушения растяжимости и ЭЗР сонных артерий на фоне оксидантного стресса устранялись применением этанерсепта – блокатора ФНО- $\alpha$ , что свидетельствовало о его способности провоцировать развитие сосудистого поражения посредством активации свободнорадикальных процессов [47]. В исследовании, проведенном при участии пациентов с РА и незначительно выраженными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, применение биологических препаратов, прежде всего антагонистов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17, оказывало генерализованное ангиопротекторное действие и способствовало

восстановлению функциональных и структурных свойств не только макро-, но и микрососудов. Это проявлялось нормализацией ЭЗР, выраженности реактивной гиперемии как маркера функции микрососудов, а также СППВ – индекса жесткости сосудистой стенки [17].

Отход от традиционных взглядов на патогенез атеросклероза как следствие только нарушений обмена липидов основан на представлениях об атерогенезе как хроническом воспалении в сосудистой стенке, которое инициируется миграцией в интиму моноцитов и Т-лимфоцитов. Воспаление сопровождается атеросклерозом на всех этапах, и показано, что атеросклероз начинается с врожденного иммунного ответа, миграции и активации моноцитов/макрофагов в артериальной стенке в ответ на накопление модифицированных липидов. За этим следует инициация адаптивного иммунного ответа с усиленной продукцией антител и вовлечением антигенспецифичных Т-лимфоцитов, тогда как основными аутоантигенами являются модифицированные ЛПНП и белок теплового шока HSP-60 [63]. Другим важнейшим классом антигенов, специфичных для окисленных ЛПНП, являются пептидные фрагменты, образующиеся при протеолитической деградации апоВ-100. Иммунизация мышей с отсутствием апоЕ пептидами апоВ сопровождалась уменьшением количества макрофагов, выраженности воспаления, возрастанием уровня коллагена в атеросклеротической бляшке и уменьшением площади поражения на 70 %. Эти эффекты медиировались активацией гуморального иммунного ответа, и спленэктомия у мышей с отсутствием апоЕ сопровождалась значительным потенцированием атерогенеза, тогда как восстановление популяции В-клеток оказывало защитное действие [11].

Роль дирижера в сосудистом воспалении играют Т-лимфоциты; еще до отложения в стенке липидов они локализуются в зонах, подверженных гемодинамическому стрессу и предрасположенных к атеросклеротическому поражению, и их плотность возрастает по мере прогрессирования процесса. Особая роль в развитии сосудистого поражения принадлежит особым Т-клеткам CD4+ с дефицитом CD28, которые встречаются у 64 % лиц с РА. Эти клетки содержат гранзим и перфорин, обладают цитотоксическим действием аналогично натуральным киллерам; они в значительной мере определяют как суставные проявления РА, так и дис-

функцію ендотелія, розвиток і прогресивне атеросклерозу вплоть до руйнування атеросклеротическої бляшки [19].

Существенная роль иммунного воспаления в развитии атеросклероза показана в исследованиях, проведенных еще в конце прошлого столетия на кроликах с ГХЕ, у которых иммунизация окисленными ЛПНП оказывала антиатерогенное действие [51]. Позже показано, что иммунизация мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП фосфорилхолином сочеталась с 3-кратным возрастанием специфических антител и 40 % уменьшением площади поражения аорты [11] на фоне сдвига от продукции провоспалительных цитокинов к противовоспалительным как в атеросклеротической бляшке, так и системно [39]. В настоящее время возможность защиты от клинических проявлений атеросклероза путем вакцинации окисленными ЛПНП находится на стадии клинических испытаний [22].

Особенностью иммунного компонента атеросклероза в условиях выраженного системного воспаления является участие Th1-клеток с продукцией мощного провоспалительного цитокина интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). На различных экспериментальных моделях, в частности у мышей с дефицитом апоЕ, отсутствие ИФН- $\gamma$  или его рецепторов оказывало атеропротекторное действие, тогда как введение рекомбинантного ИФН- $\gamma$  активировало атерогенез. Значительный атеропротекторный эффект установлен также у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП на фоне отсутствия T-bet – фактора транскрипции, необходимого для дифференциации наивных T-клеток в Th1-клетки [72].

Напротив, активация Th2-клеток сочетается с атеропротекторным эффектом, и в наблюдении 700 лиц на протяжении 15 лет увеличенное их количество независимо ассоциировалось с уменьшением средней толщины КИМ, а соотношение риска развития ИМ у лиц в верхнем тертиле содержания Th2-клеток по сравнению с нижним составило 0,19. Помимо этого, высвобождение цитокина ИЛ-4 из активированных Th2-клеток также независимо сочеталось с уменьшением сердечно-сосудистого риска [16]. Th2-клетки необходимы для активации B-клеток и продукции ими ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и переключения от продукции иммуноглобулина (Ig) M к продукции IgG, которые предупреждают захват макрофагами окисленных ЛПНП и усиливают клиренс апоптотических клеток [7].

Противовоспалительное и антиатерогенное действие оказывают также регуляторные T-лимфоциты (Tregs) посредством продукции ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), угнетения Th1-ответа и поддержания иммунной толерантности. В ряде исследований ее развитие и ограничение поражения при подкожном введении антигенов, таких как HSP-65, окисленные ЛПНП или пептиды белка апоВ-100, сочеталось с образованием Tregs и усиленной продукцией противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- $\beta$  [34], тогда как истощение популяции Tregs устраняло атеропротекцию [25]. У мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП применение Tregs сочеталось с уменьшением атеросклеротического сосудистого поражения в 2,2 раза при сохраненном резко повышенном уровне ХС в плазме крови [63].

Однако не вызывает сомнений, что атеросклероз включает, наряду с воспалительным, также и метаболический компонент с выраженными нарушениями обмена липидов и ЛП крови, которые также связаны с наличием системного воспаления. Провоспалительные цитокины оказывают прямое влияние на метаболизм липидов, и результаты клинических исследований свидетельствуют о выраженном нормализующем действии противовоспалительной терапии на липиды крови у лиц с высоким риском развития ИБС [67]. Остается спорным, что причиной развития ИМ у лиц с РА является тяжелое атеросклеротическое поражение венечных артерий, но в сочетании с артериосклеротическим поражением всей сосудистой системы сердца [23].

В последние годы у лиц с СКВ установлена четкая связь между системным воспалением, нарушением метаболизма липидов и углеводов и наличием атеросклероза. В исследовании 69 подобных пациентов показана прямая зависимость между наличием мелких плотных частиц ЛП высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП, которые обладают проатерогенным действием, развитием инсулинорезистентности (ИР) и сопутствующих метаболических нарушений, активацией системы комплемента и возрастанием толщины КИМ во всех исследованных отделах (луковице, общей и внутренней сонной артериях) [52].

В то же время, дислипидемия, которая развивается при интенсивном системном воспалении, имеет отчетливые особенности. Традиционные липидные факторы атерогенеза при

этом, как правило, отсутствуют или слабо выражены, вследствие чего повышение риска ССП у лиц с РА часто недооценивают. Показано, что системное воспаление, вызванное вирусной или бактериальной инфекцией, введением ЛПС или ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, сопровождается усиленной продукцией ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) в гепатоцитах с последующим образованием большого количества проатерогенных ремнант, богатых ХС и триглицеридами (ТГ), угнетением липопротеиновой липазы (ЛПЛ) и развитием ГТЕ [32]. У пациентов с СКВ снижение активности ЛПЛ рассматривают как ведущий механизм возникновения проатерогенного профиля липидов и связи между активностью ФНО- $\alpha$  и уровнем ТГ [48].

При РА уже на самых ранних стадиях заболевания часто отмечают уменьшение содержания в крови общего ХС в результате снижения уровня как ХС ЛПНП, так и, особенно, ХС ЛПВП [26]. Наряду с этим, значительно повышается уровень апоВ в плазме крови, что в совокупности свидетельствует о возрастании количества циркулирующих частиц ЛПНП, уменьшении их размера и возрастания степени атерогенности [35]. У лиц с РА установлено также возрастание уровня в крови окисленных ЛПНП, обладающих выраженными проатерогенными и антигенными свойствами, пропорционально интенсивности воспаления, уровня в плазме крови миелопероксидазы [9] и супероксидного радикала [69]. Более чем у 20 % лиц с РА выявляют аномальные ЛПВП, для которых характерно провоспалительное действие, отсутствие способности осуществлять обратный транспорт ХС через ABCG1, который критичен для оттока ХС от макрофагов на ЛПВП, бедные липидами [20].

В связи с этими особенностями липидного компонента атерогенеза, для лиц с РА предложена особая система оценки интегрального сердечно-сосудистого риска, в соответствии с которой значимость традиционных факторов должна быть увеличена в 1,5 раза [53].

Связь между воспалением и нарушениями метаболизма липидов имеет двусторонний характер, так как модифицированные ЛПНП, ремнанты ЛПОНП захватываются макрофагами сосудистой стенки и Купферовскими клетками в печени, приводя к развитию в них воспаления через активацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B с продукцией и высвобождением провоспалительных цитокинов [36].

Характерно, что выраженное замедление динамики атеросклероза и его клинических проявлений у пациентов с системными ревматическими заболеваниями при применении препаратов, блокирующих действие ФНО- $\alpha$  (таких как инфликсимаб, токсилизумаб), не сочетается с существенными изменениями уровней в крови ХС, ТГ, ХС ЛПНП [30], и, в отличие от традиционных представлений, проатерогенные изменения метаболизма ЛП в условиях воспаления имеют в большей степени качественный, чем количественный характер. Хотя наличие ГХЕ сочетается с возникновением и прогрессированием атеросклероза, нативные частицы ЛП не обладают проатерогенными свойствами, независимо от их концентрации в крови. Только модифицированные ЛП способны связываться со сквенджер-рецепторами макрофагов с образованием пенных клеток, и качественные изменения частиц ЛПНП и ЛПОНП, прежде всего их размер и плотность, содержание в них ХС и ТГ, модификация белковой и липидной составляющих в значительно большей степени влияют на динамику развития атеросклероза, состав и стабильность атеросклеротической бляшки и, соответственно, на риск развития острых коронарных явлений, чем концентрация в сыворотке крови общего ХС или ХС ЛПНП [74].

В исследовании 45 пациентов, у которых проводили эндартерэктомию по поводу более 70 % стеноза внутренней сонной артерии, показано наличие прямой связи между содержанием макрофагов в атеросклеротической бляшке как маркером активности локального воспаления и нестабильности бляшки и содержанием ХС в мелких плотных частицах ЛПНП и частицах ЛП, богатых ТГ, то есть ЛППП и ЛПОНП. Наличие мелких плотных частиц ЛПНП, обладающих высокой атерогенностью, характерно также для лиц с РА даже на ранних этапах [74].

Прямая зависимость между выраженностью оксидативной модификации ЛПНП, которую оценивали по содержанию в них диеновых конъюгатов, и толщиной КИМ установлена у 553 пациентов с ИБС наряду с обратной зависимостью между содержанием ХС ЛПВП в сыворотке крови и толщиной КИМ. В то же время, содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови не являлось предиктором увеличения толщины КИМ, и его учет не отражался на зависимости между поражением сонных артерий и выраженностью модификации ЛПНП [50].

Помимо этого, у пациентов с гипергликемией обнаружена модификация ЛПНП посредством их гликозилирования, однако окислительная модификация ЛПНП является более универсальной, и преобладание антител к окисленным ЛПНП установлено у пациентов с ИБС как с наличием, так и отсутствием СД [38].

Значимость модификации ЛП как причины развития аутоиммунного компонента атерогенеза подтверждается у лиц с ИБС закономерным сочетанием возрастания толщины КИМ с увеличением уровня ХС в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК). Эти комплексы образуются в результате связывания модифицированных ЛПНП, которые приобретали аутоантигенные свойства, с продуцируемыми на них антителами. В исследовании, проведенном при участии 479 пациентов с СД с интервалом в 8 и 14 лет показано, что лица, относящиеся к верхнему квартилю содержания модифицированных ЛПНП в сыворотке крови и содержания ХС в ЦИК, по сравнению с нижним характеризовались возрастанием риска поражения сонных артерий соответственно в 6,11 и 6,4 раза даже после учета традиционных факторов атерогенеза. Для ХС ЛПНП эти цифры равнялись 2,62, для артериального давления – 1,45, для гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – 2,33. В ряде других исследований было также подтверждено, что модификация ЛПНП у лиц с СД путем окисления и гликозилирования является важнейшим фактором атерогенеза и триггером провоспалительных явлений посредством активации как врожденного [24], так и адаптивного иммунного ответа [38].

Появление у модифицированных ЛП аутоантигенных свойств обусловлено, прежде всего, наличием в их составе окисленных фосфолипидов; помимо этого, окисленные ЛПНП являются также прямым активатором Т-лимфоцитов, так как экспрессируют ряд пептидов, которые распознаются Т-клетками [4]. Поэтому между модификацией ЛПНП, гуморальным и клеточным иммунными ответами с появлением большого количества аутоантител к модифицированным ЛПНП и образованием ЦИК существует тесная прямая связь [38]. Результаты ряда исследований последних лет подтвердили положение о том, что увеличенное содержание в ЦИК окисленных ЛПНП, а у лиц с СД 2-го типа – гликозилированных ЛПНП достоверно сочетается с прогрессирующим возрастанием

толщины КИМ и является важнейшим фактором атерогенеза.

ЦИК, содержащие окисленные ЛПНП и антитела к ним, обнаруживают как в циркулирующей крови, так и в атеросклеротической бляшке [73], и по провоспалительным и проатерогенным свойствам они значительно превосходят окисленные ЛПНП [56].

Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа более 90 % модифицированных ЛПНП циркулирует в составе иммунных комплексов, и после их удаления в сыворотке остаются только следы модифицированных ЛПНП [38]. Патогенный потенциал этих ЦИК определяется тем, что они содержат преимущественно IgG1 и IgG3, легко диффундируют через эндотелиальный барьер, способны активировать систему комплемента и взаимодействовать с Fcγ-рецепторами на фагоцитах, приводя к их активации и развитию воспаления [45].

Недавно показано угнетение антиатерогенных и появление проатерогенных свойств ЛПВП в сочетании с другими проявлениями метаболического синдрома в четкой корреляционной связи с активностью системного воспаления у лиц как с СД 2-го типа, так и РА [44].

Важнейшим медиатором проатерогенного действия воспаления являются макрофаги, роль которых не ограничивается депонированием модифицированных ЛП с превращением в пенистые клетки; они являются активным компонентом процесса, прежде всего вследствие способности секретировать цитокины – медиаторы воспаления. Первичными продуцентами провоспалительных цитокинов в сосудистой стенке являются эндотелиоциты) и гладкомышечные клетки (ГМК), которые при действии окисленных ЛП и ангиотензина II (А II) высвобождают моноцитарный хемотаксический белок (MCP-1), обуславливающий миграцию в стенку воспалительных клеток, прежде всего моноцитов. Здесь они под действием макрофагального колоние-стимулирующего фактора (M-CSF) трансформируются в макрофаги и экспрессируют сквенджер-рецепторы, через которые захватывают модифицированные ЛП и превращаются в пенистые клетки. Макрофаги также определяют риск дестабилизации атеросклеротической бляшки посредством высвобождения матриксных металлопротеиназ, которые разрушают фиброзную покрышку бляшки. Помимо этого, макрофаги высвобождают тканевый фактор и активируют

коагуляционный каскад и тромбообразование. При резкой перегрузке липидами происходит гибель макрофагов в сосудистой стенке, что приводит к образованию липидного ядра; аналогичным образом погибают и ГМК, что резко уменьшает стабильность атеросклеротической бляшки, так как ГМК являются основными продуцентами коллагена.

Тем не менее, несмотря на большое внимание, которое уделяется в настоящее время определению роли и механизмов участия воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС, в этой проблеме остается много нерешенных сложных вопросов. Важнейшими из них являются значимость и характер липидного компонента атерогенеза, а также особенности ремоделирования стенки артериальных сосудов как на макро-, так и микроциркуляторном уровнях в условиях воспаления. Решение этих вопросов позволит определить факторы, специфичные для данных условий, разработать более адекватные методы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, у которых применение традиционных принципов диагностики оказывается недостаточно информативным. Решению ряда подобных вопросов и было посвящено настоящее исследование.

Цель работы – определить значимость системного воспаления как причинного фактора атерогенеза, характер его влияния на сосудистый и метаболический компоненты атеросклеротического процесса в зависимости от интенсивности.

## Материал и методы

Исследование проведено на 30 взрослых кроликах породы Шиншилла обоего пола, с массой тела в среднем ( $2,9 \pm 0,2$ ) кг, находящихся на стандартном рационе вивария. У всех животных воспроизводили системное воспаление посредством ежедневного внутривенного введения липополисахарида (препарат пирогенал) в дозе 2,5 минимальной пирогенной дозы (МПД) – 1-я группа, 5,0 МПД – 2-я группа и 10,0 МПД – 3-я группа. В каждой группе было по 10 кроликов. У всех животных в исходном состоянии, через каждые 2 нед после первого введения пирогенала и на протяжении 16 нед из краевой вены уха брали кровь, в которой определяли показатели системного воспаления (концентрация СРП, активность циркулирующих моноцитов по со-

держанию малонового диальдегида (МДА), интенсивность свободнорадикальных процессов по содержанию МДА в плазме крови и активности антиоксидантного фермента каталазы), активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме. Определяли также показатели активности иммунного процесса – содержание в плазме ЦИК и концентрацию в них ХС и ТГ как показателей включения в ЦИК ЛПНП и ЛПОНП, соответственно, в качестве аутоантигенов. Параллельно определяли характер изменений обмена липидов и ЛП по уровню в крови свободных жирных кислот (СЖК), общего ХС, ХС ЛПНП, ЛПВП и ЛПОНП, активности ЛПЛ. Выраженность проатерогенной модификации ЛП крови определяли посредством биотестирования с использованием мышинных перитонеальных макрофагов. По уровню ХС в макрофагах после инкубации с плазмой судили об интенсивности модификации ЛПНП, ТГ – ЛПОНП. Работа выполнена с учетом требований Женевской конвенции по использованию животных в научных исследованиях. Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2003. Детально принципы проведения исследования приведены в ранее опубликованной работе [2].

Для гистологического исследования образцы ткани аорты и миокарда фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, ГАГ выявляли альциановым синим, эластические волокна – по Унна – Тенцер.

## Результаты и их обсуждение

Введение кроликам в первой серии исследований пирогенала в дозе 2,5 МПД по указанной схеме сопровождалось развитием выраженного системного воспаления. Уже через 2 нед уровень СРП в плазме крови повысился в среднем на 260 % (с  $1,50 \pm 0,11$ ) до  $(5,40 \pm 0,35)$  мг/л,  $P < 0,001$ ; *рис. 1*). На последующих этапах содержание СРП продолжало возрастать и достигло  $(12,04 \pm 0,95)$  мг/л через 6 нед и  $(33,8 \pm 2,43)$  мг/л через 16 нед, превысив исходное значение соответственно на 700 и 1066 % ( $P < 0,001$ ). Отчетливо возросла также активность циркулирующих моноцитов, и содержание в них МДА было увеличено на 125,8 % через 2 нед, на 212,4 % – через 6 нед и на 401 % – через 16 нед



( $P < 0,001$ ). Наличие воспаления сочеталось с развитием оксидантного стресса, и содержание в плазме крови МДА – его конечного продукта, было увеличено на 334,1; 524,4 и 919,5 % соответственно через 2, 6 и 16 нед ( $P < 0,001$ ) на фоне снижения активности каталазы в плазме на 18,2 % ( $P < 0,05$ ), 24,3 и 32,8 % ( $P < 0,01$ ).

Развитие воспаления сочеталось с выраженными метаболическими нарушениями, при том что животные находились на обычной диете. Уровень общего ХС в плазме крови повысился через 2 нед на уровне тенденции, но через 6 нед это повышение достигало статистической значимости и составляло 60,7 % (с  $1,22 \pm 0,06$  до  $1,96 \pm 0,14$ ) ммоль/л,  $P < 0,01$ ). Прирост содержания ХС в плазме крови прогрессировал в ходе исследования и достиг 90,3 % ( $P < 0,001$ ) на последнем его этапе. Аналогично возрастало содержание ТГ в плазме крови – на 18,4 % (с  $0,60 \pm 0,04$  до  $0,71 \pm 0,05$ ) ммоль/л,  $P < 0,05$

через 2 нед и на 38,7 и 70,2 % соответственно через 6 и 16 нед ( $P < 0,01$ ). Эти изменения сочетались с прогрессирующим в ходе исследования снижением уровня ХС ЛПВП в плазме крови – на 17,6 % ( $P < 0,05$ ) через 2 нед, на 26,3 % ( $P < 0,02$ ) и 33,8 % ( $P < 0,01$ ) – через 6 и 16 нед. В результате сочетания этих изменений индекс атерогенности, который рассчитывали по отношению ТГ/ХС ЛПВП, достоверно возрос на 41,1 % через 2 нед, на 94,5 % – через 6 нед и на 155,6 % – через 16 нед ( $P < 0,01$ ).

Отмечено также параллельное прогрессирующее развитие гиперлипидемии, и уровень СЖК в плазме крови повысился на 32,0 % ( $P < 0,01$ ), 76,7 и 120,1 % ( $P < 0,001$ ) соответственно через 2, 6 и 16 нед. Эти изменения сочетались со снижением чувствительности к инсулину и нарушениями углеводного обмена; выраженность снижения уровня глюкозы в подкожном инсулиновом тесте была уменьшена на 36,3; 54,2 и 47,4 % ( $P < 0,01$ )

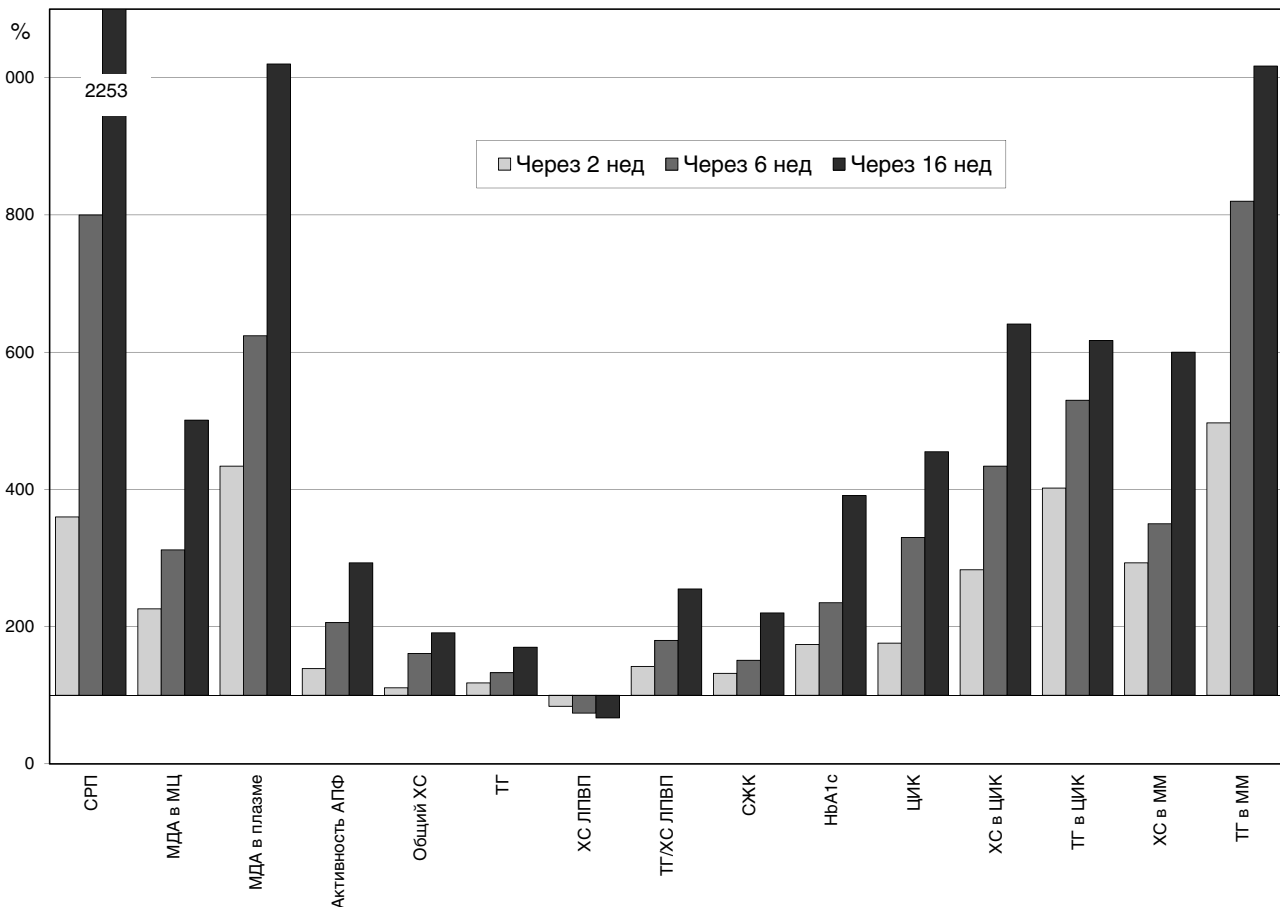


Рис. 1. Характер изменений исследованных показателей у кроликов при развитии системного воспаления, вызванного введением пирогенала в дозе 2,5 МПД. Показатели выражены в процентах по отношению к исходному значению. МЦ – моноциты; ММ – мышинные макрофаги.

соответственно через 2, 6 и 16 нед, уменьшение содержания ТГ в плазме крови после введения инсулина практически отсутствовало уже со 2-й недели; содержание HbA1c в плазме было увеличено на 74,6; 134,6 и 293,1 % соответственно через 2, 6 и 16 нед ( $P<0,001$ ).

Наиболее характерным признаком нарушения обмена ЛП в условиях воспаления была их выраженная модификация, как атерогенная, так и иммуногенная. Уровень в плазме крови модифицированных ЛПНП, о котором судили по содержанию ХС в мышечных макрофагах после инкубации с плазмой, был повышен через 2 нед на 185,5 %, через 6 нед – на 249,5 %, через 16 нед – на 465,8 % ( $P<0,001$ ). Содержание в плазме модифицированных ЛПОНП, о котором судили по уровню ТГ в тестирующих макрофагах, было увеличено соответственно на 396,8; 720,4 и 1075,8 % ( $P<0,001$ ). Содержание в плазме ЦИК, отражающее активность гуморального иммунного ответа, было увеличено на 76,2 % ( $P<0,01$ ) через 2 нед, на

220,3 % – через 6 нед, на 355,2 % – через 8 нед ( $P<0,001$ ). Концентрация ХС в ЦИК, отражающая наличие в них ЛПНП в качестве аутоантигена, была увеличена через 2 нед на 182,5 %, через 6 нед – на 334,3 %, через 16 нед – на 541,4 % ( $P<0,001$ ). Концентрация ТГ в ЦИК как показатель включения в них модифицированных ЛПОНП в качестве аутоантигена на этих этапах процесса была увеличена соответственно на 302,2; 430,1 и 517,5 % ( $P<0,001$ ).

Связующим звеном между воспалением, окислительным стрессом, нарушениями метаболизма, атерогенной и иммуногенной модификацией ЛП крови была активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), о чем судили по возрастанию активности АПФ в плазме крови на 38,7 % ( $P<0,02$ ) через 2 нед исследования, на 156,3 и 293,3 % ( $P<0,001$ ) соответственно через 6 и 16 нед.

Использование во 2-й серии исследования пирогенала в более высокой однократной дозе (5,0 МПД) сопровождалось значительно более

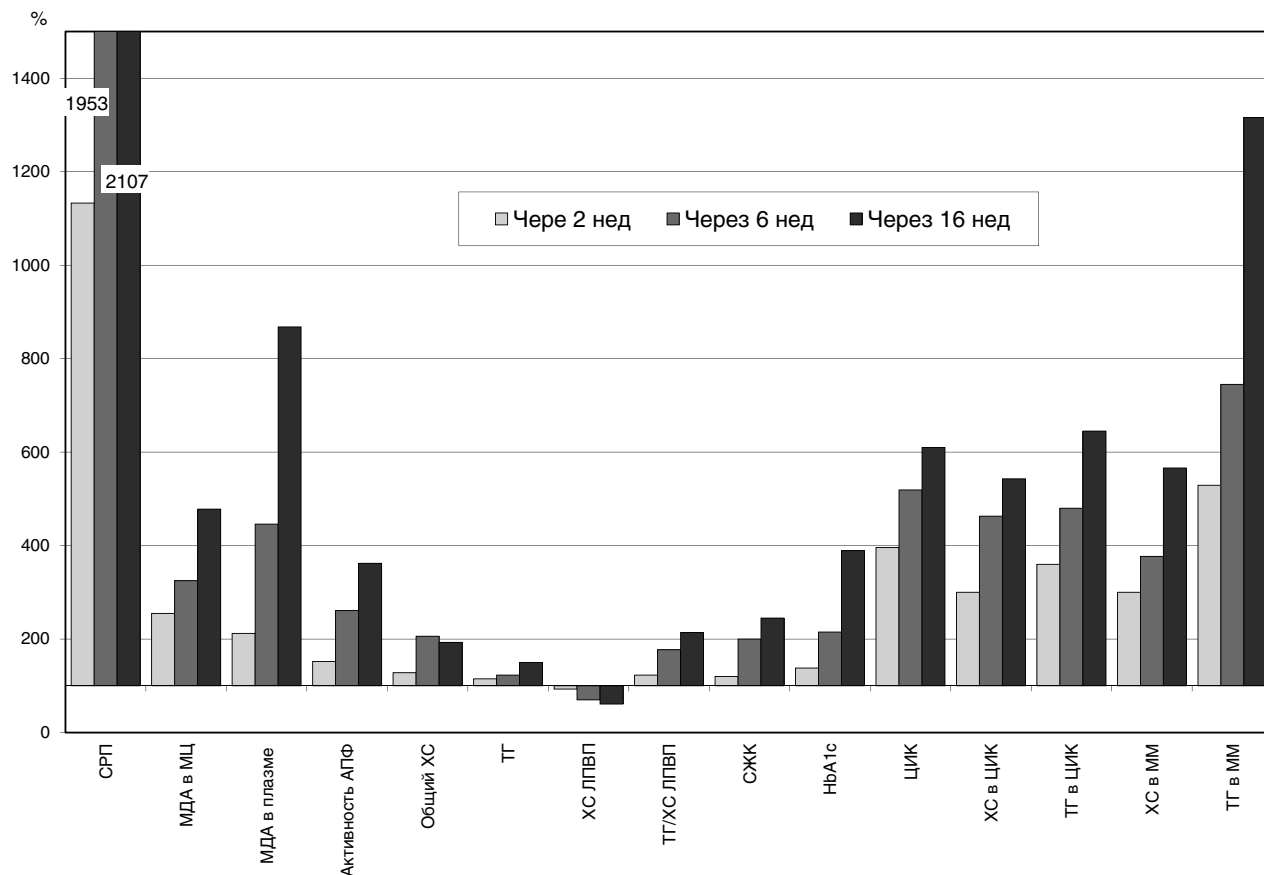


Рис. 2. Характер изменений исследованных показателей у кроликов при развитии системного воспаления, вызванного введением ирогенала в дозе 5,0 МПД. Показатели выражены в процентах по отношению к исходному значению.

интенсивным развитием системного воспаления. Так, уже через 2 нед уровень СРП в плазме крови был повышен на 1033,3 % ( $P < 0,001$ ), то есть практически в 4 раза больше, чем в 1-й серии, через 6 нед прирост содержания в плазме крови СРП был большим в 2,6 раза, через 16 нед – почти в 2 раза (рис. 2). Достоверно более значимой на начальных этапах была активация моноцитов крови, и содержание в них МДА через 2 нед было увеличено по сравнению с исходным на 155,1 % – в 1,24 раза больше, чем в 1-й серии, через 6 нед прирост этого показателя был большим в 1,2 раза, но через 16 нед различие имело недостоверный характер. Однако в характере развития оксидантного стресса, содержания в плазме МДА и активности каталазы существенных отличий в обеих сериях не отмечено.

Несмотря на значительно большую интенсивность воспаления у кроликов 2-й группы, выраженность нарушений метаболизма ЛП крови, которые традиционно рассматривают как факторы атерогенеза, существенно не изменилась. Так, прирост содержания ХС в плазме крови через 2, 6 и 16 нед составил соответственно 26,4 % ( $P < 0,02$ ), 106,2 и 93,4 % ( $P < 0,01$ ), что достоверно не отличалось от изменений, отмеченных у кроликов 1-й группы. Аналогично содержание ТГ в плазме крови у кроликов 2-й группы в исследованных точках возросло на 15,6 % ( $P < 0,05$ ), 23,8 % ( $P < 0,02$ ) и 50,4 % ( $P < 0,01$ ) и также достоверно не отличалось от данных, полученных в 1-й серии исследования. Несколько более выраженным, однако на уровне тенденции, было уменьшение содержания ХС ЛПВП в плазме крови у кроликов 2-й группы, которое достигало 7,8 % ( $P > 0,05$ ), 30,3 и 40,8 % ( $P < 0,01$ ), а также возрастание индекса атерогенности, составившее через 2 нед 23,9 % ( $P < 0,02$ ), через 6 нед – 77,3 % ( $P < 0,01$ ), через 16 нед – 103,8 % ( $P < 0,001$ ). Прирост содержания СЖК в плазме крови у кроликов 2-й группы происходил примерно в том же диапазоне, как и в 1-й серии исследований. Он составил 20,2 % ( $P < 0,02$ ) через 2 нед, 100,3 и 145,8 % ( $P < 0,01$ ) – соответственно через 6 и 16 нед. Существенно не увеличивалась при данном повышении интенсивности воспаления выраженность изменений обмена углеводов и возрастания содержания в плазме HbA1c, хотя снижение чувствительности к инсулину заметно возросло и внутривенное его введение не сопровождалось уже

с 4-й недели изменениями уровня в плазме крови не только ТГ, но и глюкозы.

В то же время, несмотря на отсутствие прироста выраженности традиционных липидных факторов атерогенеза, более интенсивное воспаление сочеталось с достоверно более выраженной модификацией ЛП. Хотя прирост содержания ХС в мышинных макрофагах равнялся через 2, 6 и 16 нед 100,4; 163,5 и 500,4 % ( $P < 0,001$ ) и соответствовал изменениям, отмеченным у кроликов 1-й группы, прирост содержания ТГ в макрофагах после инкубации с плазмой через 16 нед составлял 1216,8 % ( $P < 0,001$ ) и превысил результат, полученный в 1-й группе, на 33 % ( $P < 0,01$ ), что свидетельствовало о преимущественной модификации ЛПОНП по сравнению с ЛПНП.

Во 2-й группе отмечена также интенсивная иммуногенная модификация ЛП крови, и прирост содержания ХС в ЦИК составил 100,4; 163,8 и 443,5 % ( $P < 0,001$ ) соответственно через 2, 6 и 16 нед, прирост содержания ТГ в ЦИК на этих этапах составил 260; 480 и 645 % ( $P < 0,001$ ). Модификация ЛП определяла также высокую интенсивность аутоиммунного воспаления, и содержание в крови ЦИК превысило исходное через 16 нед на 510,6 % ( $P < 0,001$ ), то есть на 43 % ( $P < 0,01$ ) более значимо, чем в условиях менее интенсивного воспаления.

И в этой серии исследования связующим звеном между системным воспалением, нарушениями метаболизма липидов и ЛП крови и их модификацией являлась активация РАС, о чем свидетельствовало прогрессирующее в динамике исследования возрастание активности АПФ крови на 52,4 % ( $P < 0,001$ ) через 2 нед, на 110,7 и 150,1 % ( $P < 0,001$ ) соответственно через 6 и 16 нед.

Существенно отличающиеся результаты получены в 3-й серии исследований с введением пирогенала в дозе 10,0 МПД и развитием воспаления высокой градации. Содержание СРП повысилось до  $(26,2 \pm 1,7)$  мг/л (на 1747,2 %,  $P < 0,001$ ) через 2 нед и продолжало увеличиваться до конца 10-й недели, когда оно достигло  $(60,4 \pm 4,8)$  мг/л и превысило исходное значение в 40,3 раза ( $P < 0,001$ ) (рис. 3). Затем интенсивность воспаления снизилась до  $(33,6 \pm 2,8)$  мг/л через 12 нед и сохранялась на этом уровне до конца исследования, что свидетельствовало о переходе воспаления в хроническую фазу. Активность моноцитов и содержание в них МДА

возросли существенно больше, чем в двух предыдущих сериях исследования: на 272,4 % ( $P < 0,001$ ) через 2 нед, на 545,6 % ( $P < 0,001$ ) – через 4 нед и оставались на этом уровне до конца 16-й недели. Значительно более выраженной была активность оксидантного стресса, и содержание МДА в плазме крови через 2 нед возросло на 480,7 %, через 6 нед – на 873,6 % и через 16 нед – на 1410,6 % ( $P < 0,001$ ). Интенсивность оксидантного стресса прогрессивно возрастала на протяжении 10 нед наблюдения, и содержание МДА в плазме крови максимально превысило исходное значение в 2,5 раза ( $P < 0,001$ ); на протяжении 10–16-й недель оно оставалось стабильно повышенным. Прогрессивно снижалась активность каталазы, максимально – на 50,5 % ( $P < 0,001$ ) через 16 нед.

Существенно отличался от наблюдаемого в первых двух сериях исследования и характер изменений липидного спектра крови. Так, уровень общего ХС отчетливо повысился на началь-

ных этапах: на 89,6 % ( $P < 0,01$ ) через 2 нед и на 268,3 % ( $P < 0,001$ ) – на протяжении 6–10-й недели, но затем он снизился и через 16 нед превышал исходное значение только на 90,2 % ( $P < 0,01$ ). Уровень ТГ также прогрессивно повышался на протяжении 10 нед и максимально превысил исходный на 200,6 % ( $P < 0,001$ ), а затем снизился через 16 нед практически до исходного значения. Уровень ХС ЛПНП в плазме прогрессивно снижался на протяжении всего исследования и в конце исследования был на 56,7 % ( $P < 0,001$ ) ниже исходного. Индекс атерогенности также достиг максимального значения в конце 1-й недели и превысил исходный в 2,2 раза ( $P < 0,001$ ), а затем стабилизировался на несколько сниженном уровне, который превысил исходный на 30,7 % ( $P < 0,02$ ).

Прирост содержания СЖК в плазме крови у кроликов 3-й группы, свидетельствующий о развитии ИР адипоцитов, был выраженным и стабильным; его уровень достиг максимума через

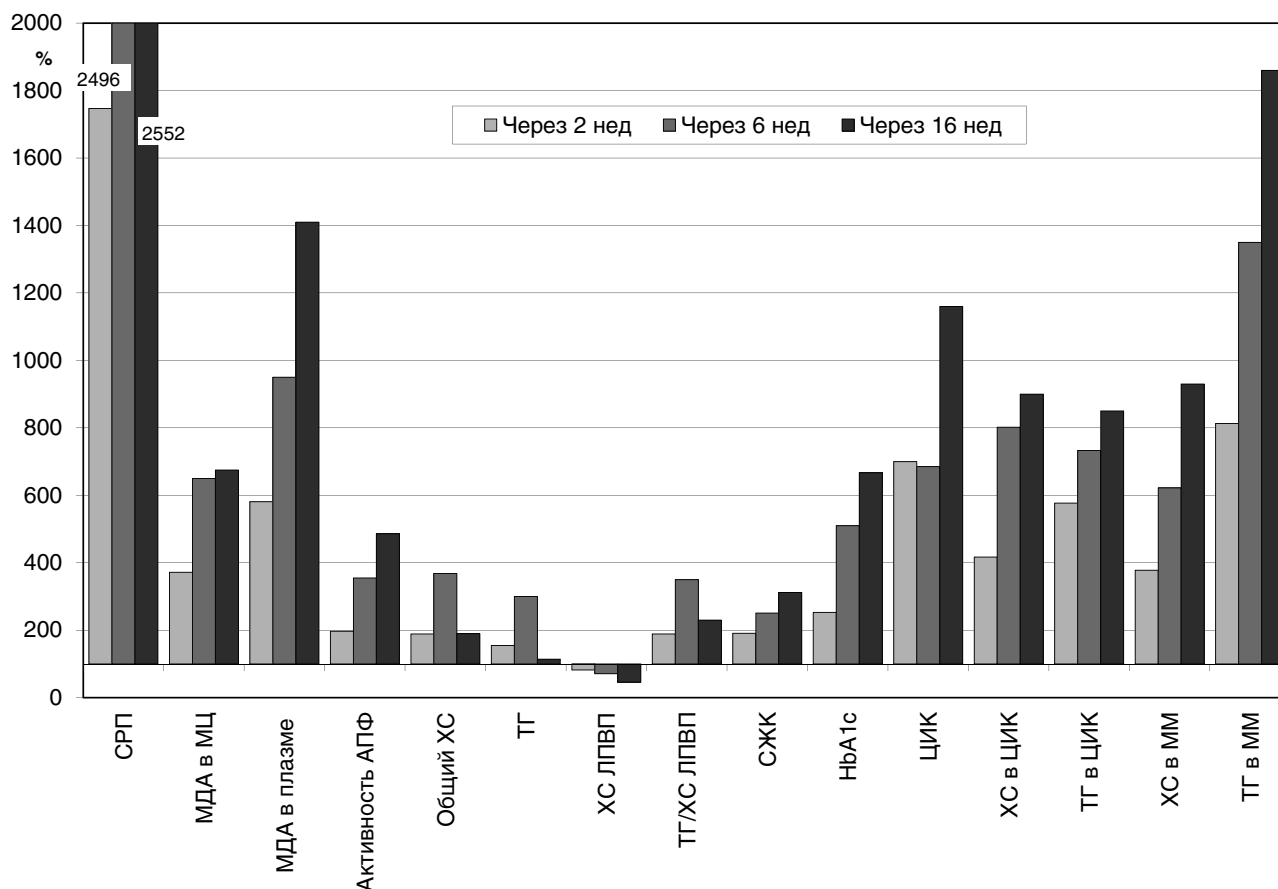


Рис. 3. Характер изменений исследованных показателей у кроликов при развитии системного воспаления, вызванного введением пирогенала в дозе 10,0 МПД. Показатели выражены в процентах по отношению к исходному значению.

- atherosclerosis // *Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 134. – P. 33–46.
5. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K. et al. Effect of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. – P. 644–650.
  6. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor a therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.(Hoboken).* – 2011. – Vol. 63. – P. 522–529.
  7. Binder C.J., Hartvigsen K., Chang M.K. et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 427–437.
  8. Blaha M.J., Rivera J.J., Budoff M.J. et al. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein > 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1430–1438.
  9. Breukelen D.F., Klop B., van Zeben D. et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: How to lower the risk? // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 213. – P. 163–172.
  10. Bulgarelli A., Martins D.A.A., Caramelli B. et al. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 308–314.
  11. Caligiuri G., Khallou-Laschet J., Vandaele M. et al. Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 540–546.
  12. Chatterjee Adhikari M., Guin A., Chakraborty S. et al. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 41. – P. 669–675.
  13. Colussi G.-L., Catena C., Lapenna R. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 2349–2354.
  14. Cooper S.A., Whaley-Connell A., Habibi J. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance // *J. P. Heart.* – 2007. – Vol. 293. – P. H2009–H2023.
  15. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2737–2745.
  16. Engelbertsen D., Andersson L., Ljungcrantz I. et al. T-Helper 2 Immunity Is Associated With Reduced Risk of Myocardial Infarction and Stroke // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 637–644.
  17. Ferrante A., Giardina A.R., Ciccio F. et al. Long-term anti-tumor necrosis factor therapy reverses the progression of carotid intima-media thickness in female patients with active rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2009. – Vol. 30. – P. 193–198.
  18. Gao Q., Jiang Y., Ma T. et al. A Critical Function of Th17 Proinflammatory Cells in the Development of Atherosclerotic Plaque in Mice // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185. – P. 5820–5827.
  19. Gerli R., Schillaci G., Giordano A. et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2744–2748.
  20. Hahn B.H., Grossman J., Ansell B.J. et al. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. 213.
  21. Hamirani Y.S., Pandey S., Rivera J.J. et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 201. – P. 1–7.
  22. Hansson G.K., Nilsson J. Vaccination against atherosclerosis? Induction of atheroprotective immunity // *Semin. Immunopathol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 95–101.
  23. Hart F.W. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations. Part II // *Br. Med. J.* – 1970. – Vol. II. – P. 747–752.
  24. Hazen S.L. Oxidized phospholipids as endogenous pattern recognition ligands in innate immunity // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 15527–15531.
  25. Herbin O., Ait-Oufella H., Yu W. et al. Regulatory T-cell response to apolipoprotein B100-derived peptides reduces the development and progression of atherosclerosis in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 605–612.
  26. Hudgins L.C., Parker T.S., Levine D.M. et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers // *J. Lipid Res.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1489–1498.
  27. Iwakiri T., Yano Y., Sato Y. et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: Findings from autopsy analysis // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 224. – P. 359–362.
  28. Iwamoto Y., Maruhashi T., Yuichi Fujii et al. Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 2295–2303.
  29. Jenny N.S., Brown E.R., Detrano R. et al. Associations of inflammatory markers with coronary artery calcification: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209. – P. 226–229.
  30. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Yamasaki S. et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 451–456.
  31. Khovichunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // *Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1169–1196.
  32. Kim J.A., Jang H.J., Martinez-Lemus L.A., Sowers J.R. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302. – P. 201–208.
  33. Kitchens R.L., Thompson P.A., Munford R.S., O'Keefe G.E. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins // *J. Lipid Res.* – 2003. – Vol. 44. – P. 2339–2348.
  34. Klingenberg R., Lebens M., Hermansson A. et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 946–952.
  35. Knowlton N., Wages J.A., Centola M.B., Alaupovic P. Apolipoprotein-defined lipoprotein abnormalities in rheumatoid arthritis patients and their potential impact on cardiovascular disease // *Scand. J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 41. – P. 165–169.
  36. Leonarduzzi G., Gamba P., Gargiulo S. et al. Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52. – P. 19–34.
  37. Lieb W., Larson M., Benjamin E.J. et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 37–43.
  38. Lopes-Virella M.F., Hunt K.J., Baker N.L. et al. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products–modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60. – P. 582–589.
  39. Lu X., Xia M., Endresz V. et al. Immunization with a combination of 2 peptides derived from the C5a receptor significantly reduces early atherosclerotic lesion in Ldlrtm1HerApobtm2Sgy J Mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 2358–2371.
  40. Madan M., Bishayi B., Hoge M., Amar S. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated

- atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model // *Atherosclerosis*.– 2008.– Vol. 197.– P. 504–514.
41. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114.– P. 1185–1192.
42. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthritis Rheum*.– 2005.– Vol. 52.– P. 722–732.
43. Marder W., Khalatbari S., Myles J.D. et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis*.– 2011.– Vol. 70.– P. 1550–1555.
44. McMahon M., Grossman J., Fitzgerald J. et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*.– 2006.– Vol. 54.– P. 2541–2549.
45. Michaelsen T.E., Sandlie I., Brattlie D.B. et al. Structural difference in the complement activation site of human IgG1 and IgG3 // *Scand. J. Immunol*.– 2009.– Vol. 70.– P. 553–564.
46. Mizia-Stec K., Zahorska-Markiewicz B., Mandecki T. et al. Hyperlipidemia and serum cytokines in patients with coronary heart disease // *Acta Cardiol*.– 2003.– Vol. 58, N 1.– P. 9–15.
47. Moreau K.L., Deane K.D., Meditz A.L., Kohrt W.M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women // *Atherosclerosis*.– 2013.– Vol. 230.– P. 390–396.
48. Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease // *Ann. Rheum. Dis*.– 2011.– Vol. 70.– P. 482–487.
49. Nambi V., Chambless L., He M. et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Eur. Heart J*.– 2012.– Vol. 33.– P. 183–190.
50. Nyyssönen K., Kurl S., Karppi J. LDL oxidative modification and carotid atherosclerosis: Results of a multicenter study // *Atherosclerosis*.– 2012.– Vol. 225.– P. 231–236.
51. Palinski W., Miller E., Witztum J.L. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci*.– 1995.– Vol. 92.– P. 821–825.
52. Parra S., Vives G., Ferré R. et al. Complement system and small HDL particles are associated with subclinical atherosclerosis in SLE patients // *Atherosclerosis*.– 2012.– Vol. 225.– P. 224–230.
53. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis*.– 2010.– Vol. 69.– P. 325–331.
54. Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W. et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure // *JACC*.– 2003.– Vol. 42.– P. 1933–1940.
55. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *New Engl. J. Med*.– 2008.– Vol. 359.– P. 2195–2207.
56. Saad A.F., Virella G., Chassereau C. et al. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages // *J. Lipid Res*.– 2006.– Vol. 47.– P. 1975–1983.
57. Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies // *Lancet*.– 2012.– Vol. 379.– P. 1205–1213.
58. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108.– P. 2957–2963.
59. Schuett H., Oestreich R., Waetzig G.H. et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2012.– Vol. 32.– P. 281–290.
60. Semb A.G., Rollefstad S., Provan S.A., et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol*.– 2013.– Vol. 40.– P. 359–368.
61. Soto Y., Acosta E., Delgado L. et al. Antiatherosclerotic effect of an antibody that binds to extracellular matrix glycosaminoglycans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2012.– Vol. 32.– P. 595–604.
62. Takaoka M., Uemura S., Kawata H. et al. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2006.– Vol. 26.– P. 2083–2089.
63. Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. Adaptive T cell immune responses and atherogenesis // *Curr. Opin. Pharmacol*.– 2010.– Vol. 10.– P. 197–202.
64. Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M. et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2000.– Vol. 20.– P. 2243–2247.
65. Van Asseldonk E.J., Stienstra R., Koenen T.B. et al. Treatment with anakinra improves disposition index but not insulin sensitivity in nondiabetic subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.– 2011.– Vol. 96.– P. 2119–2126.
66. Van Bussel B.C., Schouten F., Henry R.M. et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period // *Hypertension*.– 2011.– Vol. 58.– P. 588–595.
67. Van Diepen J.A., Berbée J.F.P., Havekes L.M., Rensen P.C.N. Interactions between inflammation and lipid metabolism: Relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis // *Atherosclerosis*.– 2013.– Vol. 228.– P. 306–315.
68. Van Zonneveld A.J., de Boer H.C., van der Veer E.P., Rabelink T.J. Inflammation, vascular injury and repair in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis*.– 2009.– Vol. 69 (Suppl. 1).– P. 57–60.
69. Vuilleumier N., Bratt J., Alizadeh R. et al. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity // *Scand. J. Rheumatol*.– 2010.– Vol. 39.– P. 447–453.
70. Wang H., Eitzman D.T. Acute myocardial infarction leads to acceleration of atherosclerosis // *Atherosclerosis*.– 2013.– Vol. 229.– P. 18–22.
71. Whincup P.H., Gilg J.A., Donald A.E. et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors // *Circulation*.– 2005.– Vol. 112.– P. 1789–1797.
72. Whitman S.C., Ravisankar P., Elam H., Daugherty A. Exogenous interferon-gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice // *Am. J. Pathol*.– 2000.– Vol. 157.– P. 1819–1824.
73. Ylä-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E. et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man // *J. Clin. Invest*.– 1989.– Vol. 84.– P. 1086–1095.
74. Zambon A., Puato M., Faggini E. et al. Lipoprotein remnants and dense LDL are associated with features of unstable carotid plaque: A flag for non-HDL-C // *Atherosclerosis*.– 2013.– Vol. 230.– P. 106–109.

## Значущість та механізми дії запалення як самостійного чинника атерогенезу

Т.В. Талаєва, О.С. Гавриш, В.В. Братусь

*ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ*

**Мета роботи** – визначити роль системного запалення як чинника атерогенезу, характер його впливу на судинний та метаболічний компоненти атеросклеротичного процесу залежно від інтенсивності.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 30 кролях з різною інтенсивністю системного запалення, яке відтворювали внутрішньовенним введенням ліпополісахариду протягом 16 тиж. Забори венозної крові здійснювали кожні 2 тижні, визначали показники інтенсивності запалення, обміну ліпідів, ліпопротеїнів (ЛП) та глюкози. За допомогою підшкірного інсулінового тесту визначали чутливість до інсуліну, оцінювали порушення імунного статусу за вмістом у плазмі крові циркулюючих імунних комплексів та включенню в них ЛП низької і дуже низької щільності, їх атерогенну модифікацію визначали за допомогою біотестування мишачими макрофагами. За активністю ангіотензинперетворювального ферменту в плазмі крові визначали зміни активності ренін-ангіотензинової системи (РАС). Проведено морфологічний аналіз змін структури стінки аорти та дистальних артеріальних судин.

**Результати.** Розвиток системного запалення поєднувався з істотними метаболічними порушеннями, атерогенною та імуногенною модифікацією ЛП крові на тлі вірогідних, проте помірно виражених традиційних чинників атерогенезу (гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії). В основі модифікації ЛП лежали вільнорадикальне окиснення та глікозування, чому сприяла активація РАС. Ступінь вираження модифікації ЛП зростав при підвищенні інтенсивності запалення, проте без зв'язку з традиційними порушеннями їх обміну та розвитку гіперхолестеринемії. Зміни структури стінки аорти та артеріальних судин мали генералізований характер із наявністю змін як в інтимальному, так і середньому шарах.

**Висновки.** Системне запалення є самостійним незалежним чинником атерогенезу, бере участь у розвитку його як метаболічного, так і судинного компонентів. Характер атерогенезу в умовах системного запалення істотно відрізняється від традиційного, менше залежить від кількісних змін метаболізму ЛП і визначається переважно їх модифікацією. Атеросклеротичні зміни в стінці артерій в умовах запалення виникають на тлі вираженого генералізованого ураження артеріальних судин різного діаметра.

**Ключові слова:** системне запалення, атерогенез, обмін ліпідів, інсулінорезистентність, артеріосклероз.

## Importance and mechanisms of influence of inflammation action as an independent factor of atherogenesis

T.V. Talaieva, A.S. Gavrish, V.V. Bratus

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – determination of the importance of various intensity systemic inflammation as initial factor of atherogenesis and character of its influence upon vascular and metabolic components of atherosclerosis.

**Material and methods.** The work was carried out on 30 rabbits with various intensity of systemic inflammation induced by intravenous injection of lipopolysaccharide during 16 weeks. Venous blood was taken every 2 weeks to determine indices of inflammation, lipid, lipoprotein (LP) and glucose metabolism. Subcutaneous insulin test was used to determine sensitivity to insulin. Disturbances of immune status were evaluated by plasma contents of circulating immune complexes and inclusion of low and very low density LP; their atherogenic modification was determined by biotesting with mouse macrophages. Activity of renin-angiotensin system (RAS) was investigated according to ACE plasma activity. The morphological analysis of the changes of aorta and peripheral arterial vessels was performed.

**Results.** Development of the systemic inflammation was accompanied by significant metabolic disturbances, atherogenic and immunogenic LP modification combined with traditional risk factors, such as hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Modification of blood LP was the result of their oxidation and glycosylation and was promoted by activation of RAS. The extent of LP modification was increased together with intensification of inflammatory reaction but not connected to the traditional changes of their metabolism and hypercholesterolemia. Structural changes of aorta and small arterial vessels were generalized and developed both in intimal and medial layers.

**Conclusion.** Systemic inflammation is an independent proatherogenic factor, taking part in the development of both metabolic and vascular components. The nature of atherogenesis under systemic inflammation differs significantly from traditional. It is much less dependent on changes of LP metabolism and is determined predominantly by their modification. Vascular atherosclerotic changes under systemic inflammation are developed on the background of significant generalized damage of different caliber arterial vessels.

**Key words:** systemic inflammation, atherogenesis, lipid metabolism, insulin resistance, arteriosclerosis.



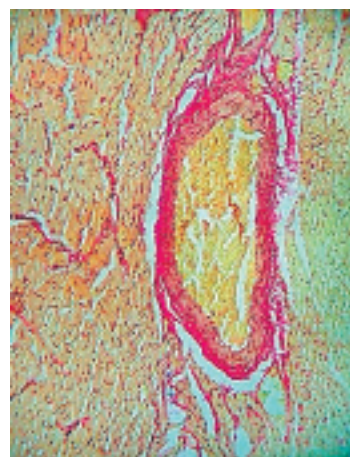
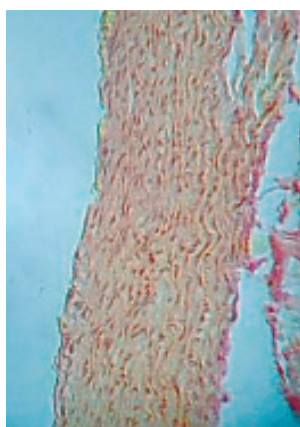
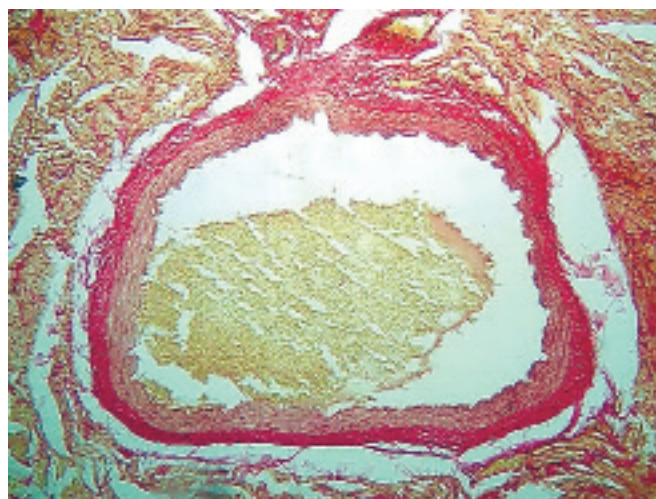


Рис. 4. Плазматическое пропитывание и фибротизация стенки аорты (А, Б) со значительным утолщением при хроническом воздействии пирогенала (окраска пикрофуксином по Ван Гизон). Аорта, субэпикардальная артерия, контроль (В, Г).  $\times 240$ .

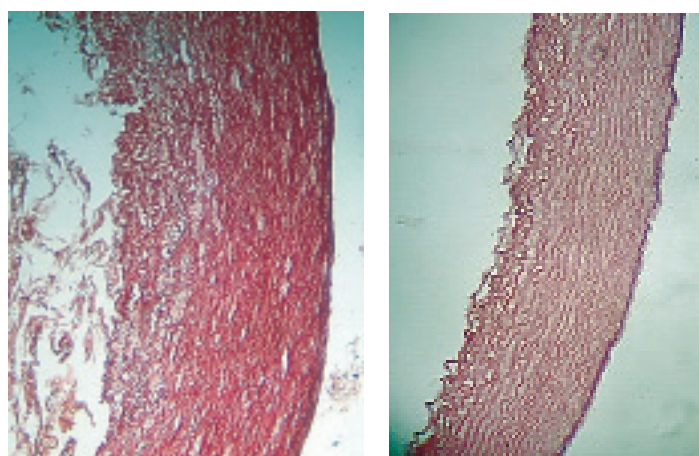


Рис. 5. Накопление эластических волокон в стенке аорты с их гомогенизацией, фрагментацией и мелкоочаговой диссоциацией (окраска по Унна – Тенцер): А – исследуемая группа, Б – контрольная группа.  $\times 240$ .

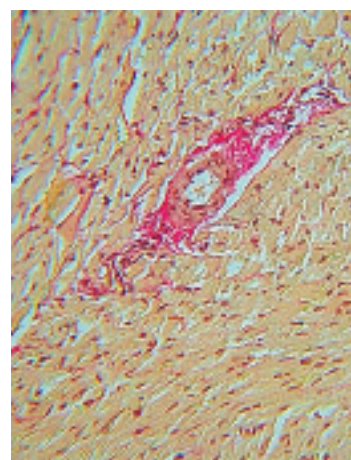


Рис. 6. Интрамуральный и периваскулярный склероз мелкой интрамиокардиальной артерии со стенозированием ее просвета (окраска пикрофуксином по Ван Гизон).  $400$ .