**Реферат на тему:**

**«Системное воспаление как результат первичных нарушений обмена липопротеинов, развития гиперхолестеринемиии и гипертриглицеридемш»**

**Системное воспаление как результат первичных нарушений обмена липопротеинов, развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии**

Роль дисфункции эндотелия, вызванной нарушением обмена ЛП, в развитии воспаления в стенке сосуда отчетливо проявилась в условиях применения статинов. Показано, что введение симва-статина мутантным мышам с генетическим дефицитом апоЕ, содержащимся на атерогенной диете, способствовало сохранению продукции N0 стенкой сосуда, значительно ослабляло выраженность лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия и уменьшало размер зоны некроза миокарда в условиях ишемии и репер-фузии [238]. Применение симвастатина у пациентов с ГХЕ и стабильным течением ИБС также приводило к угнетению воспаления, что проявлялось уменьшением экспрессии моноцитами молекул адгезии СВПЬ. Исходно она была повышена на 92 %, а после лечения симвастатином (20—40 мг в сутки) в течение 8—10 нед уменьшилась на 33 % в прямой корреляции с уменьшением содержания ЛПНП в плазме. Однако эти данные не явились подтверждением наличия у симвастатина прямого противовоспалиЭТ-1 вначале описали как продукт метаболизма исключительно эндотелиоцитов, а затем показали, что он высвобождается также макрофагами и ГМК, обильно представленными в стенке сосудов, пораженных атеросклерозом. Стимулятором для высвобождения ЭТ-1 является как прямое действие окисленных ЛПНП, различных цитокинов и факторов роста, так и устранение угнетающего действия N0 [140].

Повреждение стенки сосуда, в частности при проведении ангиопластики, сопровождается повышением интенсивности провоспалительных изменений, характерных для атерогенеза. Хотя воспаление является неотъемлемым компонентом процесса заживления тканей после механического повреждения, избыточный его характер вызывает образование неоинтимы и развитие стеноза. Решающую роль в репаративных процессах в стенке сосуда после механического повреждения играют макрофаги; непосредственно после вмешательства отмечают быструю активацию моноцитов с усилением экспрессии адгезивного комплекса СВ11Ь/СО18 параллельно с увеличением экспрессии эндотелиоцитами 1САМ-1 и появлением в крови их растворенной формы. Выраженность этих изменений через 48 ч после ангиопластики тесно коррелирует с возникающим в отдаленные сроки уменьшением просвета сосуда на ангиограммах [124]. Применение ли-посомального клодроната, который угнетает рост макрофагов в культуре, сопровождалось значительным угнетением образования неоинтимы у кроликов и крыс с ГХЕ после баллонногоповреждения сонной артерии, хотя и не оказывало влияния на эндотелиоциты и ГМК. Этот эффект сочетается с уменьшением количества циркулирующих моноцитов, выраженности макро-фагальной инфильтрации, пролиферации ГМК, образования ИЛ-1р, продукции и активности ММР в поврежденных артериях [53]. Аналогичный эффект отмечали и после применения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [75].

Активация и адгезия лейкоцитов к эндотелию с последующей их пенетрацией в стенку и накоплением в субэндотелии являются важнейшими этапами воспалительной реакции. Аналогичные изменения являются начальной стадией и атеросклеротического повреждения стенки сосуда, что патогенетически объединяет эти два процесса. Под влиянием воспалительных цитокинов типа ИЛ-1, ИЛ-4, ФНО-а, 1РМ-у, ЛПС и окисленных ЛПНП на эндотелии происходит возрастание экспрессии молекул адгезии для моноцитов — УСАМ-1 и 1САМ-1, что является показателем активации эндотелия и наличия локального воспалительного процесса [157]. В культуре эндотелиоцитов аорты человека, стимулированной ИЛ-1 в течение 6 ч, экспрессия УСАМ-1 увеличилась в 8,2 раза, Е-селектина - в 14,7 раза, адгезия моноцитов к эндотелиальному монослою возросла на 48 % [163].

Одним из важнейших факторов, запускающим при воспалении трансэндотелиальную миграцию моноцитов, является активирующее действие нейтрофилов на клетки эндотелия. В результате этого стимулируется продукция и высвобождение эндоте-лиоцитами МСР-1 и повышается хемотаксическая активность моноцитов, что способствует их рекрутированию в стенку сосуда. Так, супернатант среды с нестимулированными эндотелиоцитами лишь незначительно (на 20 %) повышал хемотаксическую активность моноцитов, а среды, в которой находилась сочетан-ная культура эндотелиоцитов и нейтрофилов, характеризовался резкой стимуляцией продукции МСР-1 и существенно усиливал хемотаксис моноцитов. Продукция и высвобождение МСР-1 эндотелиоцитами при взаимодействии с нейтрофилами выражены примерно в такой же степени, как и после активации ФНО-а [263].

Однако, в отличие от типичного острого воспалительного процесса, атеросклеротическое поражение стенки сосуда начинается с селективной адгезии и трансэндотелиальной миграции моноцитов. Это определяется гиперэкспрессией на эндотелии молекул адгезии УСАМ-1, которые взаимодействуют с лигандом интеином УЬА-4 (очень поздний антиген), экспрессируемым исключительно моноцитами, но не нейтрофилами. Экспрессия на ндотелии УСАМ-1 и адгезия моноцитов индуцируется цитокинами типа ИЛ-1 и ФНО-а и осуществляется посредством активации фактора ОТ-кВ. Однако для полной индукции гена УСАМ-1 необходимо участие и других факторов транскрипции типа 1РЫ-у, которые действуют синергично с фактором NР-кВ в активации генов типа 1КО5 и УСАМ-1, индуцируемых цитокинами.

С другой стороны, стимуляция клеток эндотелия провоспалительными цитокинами приводит к вторичной активации нейтрофилов с усиленной продукцией СОР и повреждением эндотелиоцитов. Нейтрофилы высвобождают большое количество СОР как в сочетанной культуре с активированными эндотелиоцитами, так и под действием их супернатанта, что свидетельствует о гуморальном механизме передачи сигнала. Эта реакция угнетается антителами к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (СМСР) и блокаторами рецепторов РАР соответственно на 50 и 70 %. На этом основании было сделано заключение, что активированные эндотелиоциты регулируют функцию нейтрофилов в большей степени посредством высвобождения СМСР и РАР. Последний остается связанным с клетками эндотелия; он распознается нейтрофилами, входящими в контакт с ними, и инициирует взаимодействие СО11Ь/СО18 -молекул адгезии нейтрофилов с 1САМ-1 эндотелиоцитов с последующей адгезией и миграцией нейтрофилов в стенку сосуда [263]. Помимо этого, РАР активирует макрофаги с усиленной продукцией СОР и развитием оксидантного стресса.

Воспалительные медиаторы не всегда секретируются в среду и могут оставаться фиксированными на поверхности активированных клеток. Однако в любом случае они имеют единый механизм действия - посредством связывания со специфическими белковыми рецепторами на поверхности клеток-мишеней [263]. В частности, экспрессированный эндотелиоцитами РАР остается ассоциированным с мембраной эндотелиоцитов и распознается лейкоцитами, которые входят в контакт с эндотелием. В результате лейкоциты усиленно экспрессируют молекулы адгезии - интегрины СО11ЫСВ18, которые взаимодействуют с лигандом 1САМ-1 на эндотелиоцитах, что приводит к адгезии и трансмиграции лейкоцитов. Параллельно активированные клетки эндотелия продуцируют аденозин, который обладает противовоспалительным потенциалом и угнетает активацию нейтрофилов, их адгезию к эндотелию и высвобождение СОР.

Инактиватор РАР — РАР-ацилгидролаза (РАР-АН), продуцируемая моноцитами, макрофагами, тромбоцитами и эритроцитами, обладает противовоспалительным и антиатеросклеротическим действием. Показано, что после трансфекции гена человеческого РАР-АН с помощью аденовируса мышам с отсутствием апоЕ и ГХЕ и увеличения ее концентрации в плазме в 3,5 раза содержание аутоантител к модифицированным ЛПНП уменьшилось в 2,4 раза; при этом содержание в плазме общего ХС не изменилось. Через 2 нед после удаления в этих условиях эндотелия сонной артерии накопление в ее стенке окисленных ЛПНП было уменьшено на 82 % по сравнению с контрольными животными, макрофагов - на 70 %, ГМК - на 84 %; общая площадь неоинтимы была уменьшена на 77 % [219].

Для атеросклеротической бляшки, как на наиболее ранних этапах развития, так и этапе «нестабильности», характерно наличие Т-лимфоцитов. Их активация сопровождается высвобождением 1РМ-у и последующим изменением функциональных свойств эндотелиоцитов, включая экспрессию антигена МНС II типа. 1РМ-у способен индуцировать клеточную экспрессию УСАМ-1 только в сочетании с высокой базальной активностью ЫР-кВ, что характерно для ГМК, но не эндотелиоцитов. Поэтому изолированно 1РК-у не вызывает гиперэкспрессии молекул УСАМ-1 на эндотелиоцитах, но он необходим для ее осуществления при действии других цитокинов, таких как ИЛ-1 и ФНО-а, и экспрессия Х^АМ-! в артериях пересаженного сердца у мышей с генетическим отсутствием 1РМ-у резко ослаблена. Эти данные свидетельствуют о патогенетической роли активированных ТЫ-лимфоцитов, локализующихся в атеросклеротической бляшке и являющихся главным продуцентом 1РК-у.

Значимость Т-лимфоцитов и продуцируемого ими 1РК-у в развитии воспалительного ответа в условиях ГХЕ показана также при содержании на атерогенной диете мышей с генетическим отсутствием 1РМ-у. Если у нормальных мышей в этих условиях отмечали значительное усиление адгезии и трансмиграции лейкоцитов, развитие локального оксидантного стресса и выраженного воспалительного ответа, то у животных без 1РМ-у эти реакции отсутствовали. Активность воспалительного ответа у этих мышей значительно возрастала после восстановления продукцииТак как активирующим действием на NР-кВ, помимо цитокинов, обладают другие продукты атерогенеза (минимально окисленные ЛПНП и АСЕк), вполне возможным является синергичность их действия с действием 1РМ-у. Это означает, что при ГХЕ или СД, то есть в условиях, когда происходит перманентная минимальная активация ОТ-кВ, клетки эндотелия становятся значительно более чувствительными к действию 1Р1Ч-у, которое реализуется в экспрессии УСАМ-1 [40].

Начальный этап локального воспаления и пусковой механизм атеросклероза - моноцитарно-эндотелиальное взаимодействие - сопровождается повышением активности клеток обоих типов, экспрессией ими ИЛ-1 и ФНО-а и стимуляцией продукции ОМСР. ОМСР является активатором широкого спектра функциональной активности моноцитов и нейтрофилов, включая регуляцию экспрессии молекул адгезии, продукцию цитокинов и хемокинов, а также высвобождение СОР. Подобный эффект не отмечается при взаимодействии клеток эндотелия с нейтрофилами [263]. Хемокины или хемотаксические цитокины - белки с низким молекулярным весом, ответственные за рекрутирование и активацию лейкоцитов. Важнейший из них — МСР-1 - секретируется преимущественно эндотелиоцитами и макрофагами и в меньшей степени - ГМК. В ряде исследований показано, что МСР-1 может также продуцироваться при длительной стимуляции тромбоцитов, но это, вероятно, возникает в результате усиленной секреции тромбоцитами КАТЧТЕ8 и экспрессии на поверхности Р-селектина, посредством которых они осуществляют вторичную активацию моноцитов [45].

МСР-1 содержится в высокой концентрации в атеросклеротической бляшке и играет решающую роль в рекрутировании моноцитов в стенку артерии, их активации с усилением продукции СОР, ММРз и в развитии повреждений. После проведения коронарной ангиопластики значительно более частое развитие рес-тенозов отмечали у пациентов с достоверно повышенным уровнем МСР-1, в отличие от уровня других хемокинов - в частности КА1ЧТЕ5 и ИЛ-8. При этом в течение всех 6 мес. наблюдения содержание в плазме МСР-1 тесно коррелировало с интенсивностью оксидантного стресса, связанного с усиленной продукцией СОР моноцитамиК хемокинам относят также ИЛ-8, который влияет на нейтрофилы и Т-клетки, является хемоаттрактантом и митогеном для ГМК. Хемокины обладают гепаринсвязыващим сайтом и благодаря этому взаимодействуют с протеогликанами на поверхности клеток и внеклеточного матрикса. Это способствует их локальному накоплению и обеспечивает начальное рекрутирование и последующую миграцию лейкоцитов. Рецепторы к хемокинам расположены на поверхности клеток-мишеней и связаны с О-белком.

Строгая дифференциация вовлечения отдельных классов лейкоцитов в воспалительный ответ при действии провоспалительных медиаторов ФНО-а или ИЛ-1 определяется существованием селективных путей экспрессии различных молекул адгезии на эндотелии. Клетки пораженной атеросклерозом стенки артерии (эндотелиоциты, ГМК, макрофаги) экспрессируют различные молекулы адгезии, из которых УСАМ-1 медиирует связывание эндотелиоцитов с мононуклеарными клетками (моноцитами и лимфоцитами) путем взаимодействия с экспрессируемым ими лигандом - антигеном-1 очень поздней активации (УЬА-4). Неселективные эндотелиальные молекулы адгезии 1САМ-] связываются с антигеном-1 лимфоцитарной функции (ЬРА-1), представленным на всех лейкоцитах.

Так как экспрессия УСАМ-1 опосредуется активацией фактора МР-кВ под действием свободных радикалов кислорода, то мощные антиоксиданты, такие как пробукол и а-токоферол, подавляют ее более чем на 40 % в сочетании с пропорциональным снижением адгезивное клеток эндотелия к моноцитам, а применение р-каротена угнетает экспрессию УСАМ-] на 30 %, Е-селектнна - на 38 % и адгезию моноцитов - на 25 % [163]. В то же время, пробукол не оказывает влияния на экспрессию эндотелио-цитами неселективных молекул адгезии 1САМ-1. Аналогичное действие - угнетение экспрессии УСАМ-1 при отсутствии влия­ния на экспрессию 1САМ-1 и Е-селектина — характерно для вера-памила, который также обладает антиоксидантными свойствами [300].

Связь между оксидантным стрессом и развитием воспалительного процесса опосредуется эффектом 8-изопростанов, которые образуются при свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты, входящей в состав мембранных фосфолипидов. 8-изоп-ростаны рассматриваются как специфический и количественный маркер оксидантного стресса и являются вазоактивными медиато ТГхемоаттрактантами для нейтрофилов. Они обладают также генными свойствами и способностью активировать тромбо-МИТ приводят к повышению коагуляционного потенциала кро развитию сосудистых констрикторных реакций в результате Освобождения тромбоцитами тромбоксана А (ТхАД 8-изопросы также способствуют экспрессии р2-интегринов нейтрофилами, обусловливая их адгезию к стенке сосуда и участие в развитии р'еперфузионного синдрома, но при этом они не активируют моноциты и лимфоциты [54].

Так как атеросклероз — это воспалительный процесс, то оптимизация продукции в моноцитах одного из ведущих провоспалительных факторов ИЛ-1Р может играть защитную роль [170]. Известно, что активация моноцитов, возрастание их способности высвобождать СОР и ИЛ-1(3 медиируются в основном внутриклеточным ферментом 5-ЛОГ, участвующей в продукции лейкотриенов - важнейших провоспалительных медиаторов. Поэтому применение прямых блокаторов 5-ЛОГ, к числу которых относится и а-токоферол, может приводить к параллельному угнетению продукции как лейкотриена В4 (ЛТВ4), так и ИЛ-1р. Это свойство а-токоферола было использовано в одном из крупных клинических исследований, в котором показано, что его применение на протяжении 17 мес в дозе 400-800 МЕ в сутки приводит к уменьшению частоты повторных ИМ на 77 % в сочетании с уменьшением способности моноцитов, стимулированных ЛПС, высвобож­дать ЛТВ4 и ИЛ-1р. С использованием радиационной метки было прямо подтверждено, что а-токоферол связывается с 5-ЛОГ и инактивирует ее, в результате чего уменьшаются продукция и высвобождение из моноцитов как ЛТВ4, так и ИЛ-1Р [59].

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов и регуляторов иммунного ответа является ФНО-а. Он продуцируется клетками многих типов: активированными моноцитами/макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, тучными клетками, ГМК. ФНО-а опосредует свое действие через рецепторы двух типов - ФНО/К, и ФНО/К2. Активация ФНО/К2 приводит к экспрессии ядерного фактора транскрипции МР-кВ, тогда как при активации ФНО/К, дополнительно экспрессируется и Раз-связанный белок, инициирующий апоптоз. При септическом шоке предупреждение образования или действия ФНО-а с помощью блокады соответствующих рецепторов защищает от летального эффекта ЛПС. Про-атерогенное действие ФНО-а связано с тем, что он через КР-кВ

ТГхемоаттрактантами для нейтрофилов. Они обладают также раМИгенными свойствами и способностью активировать тромбо-МИТ приводят к повышению коагуляционного потенциала кро-ци развитию сосудистых констрикторных реакций в результате Освобождения тромбоцитами тромбоксана А^ (ТхАД 8-изопрос-аны также способствуют экспрессии р2-интегринов нейтрофи-лами, обусловливая их адгезию к стенке сосуда и участие в развитии реперфузионного синдрома, но при этом они не активируют моноциты и лимфоциты [54].

Так как атеросклероз — это воспалительный процесс, то оптимизация продукции в моноцитах одного из ведущих провоспалительных факторов ИЛ-1Р может играть защитную роль [170]. Известно, что активация моноцитов, возрастание их способности высвобождать СОР и ИЛ-1(3 медиируются в основном внутриклеточным ферментом 5-ЛОГ, участвующей в продукции лейкотриенов - важнейших провоспалительных медиаторов. Поэтому применение прямых блокаторов 5-ЛОГ, к числу которых относится и а-токоферол, может приводить к параллельному угнетению продукции как лейкотриена В4 (ЛТВ4), так и ИЛ-1р. Это свойство а-токоферола было использовано в одном из крупных клинических исследований, в котором показано, что его применение на протяжении 17 мес в дозе 400-800 МЕ в сутки приводит к уменьшению частоты повторных ИМ на 77 % в сочетании с уменьше­нием способности моноцитов, стимулированных ЛПС, высвобож­дать ЛТВ4 и ИЛ-1р. С использованием радиационной метки было прямо подтверждено, что а-токоферол связывается с 5-ЛОГ и инактивирует ее, в результате чего уменьшаются продукция и высвобождение из моноцитов как ЛТВ4, так и ИЛ-1Р [59].

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов и регуляторов иммунного ответа является ФНО-а. Он продуцируется клетками многих типов: активированными моноцитами/макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, тучными клетками, ГМК. ФНО-а опосредует свое действие через рецепторы двух типов - ФНО/К, и ФНО/К2. Активация ФНО/К2 приводит к экспрессии ядерного фактора транскрипции МР-кВ, тогда как при активации ФНО/К, дополнительно экспрессируется и Раз-связанный белок, инициирующий апоптоз. При септическом шоке предупреждение образования или действия ФНО-а с помощью блокады соответствующих рецепторов защищает от летального эффекта ЛПС. Про-атерогенное действие ФНО-а связано с тем, что он через КР-кВ

ФНО-а в крови даже в острой стадии воспаления недостаточна для того, чтобы осуществлять эндокринную функцию. Напротив, ИЛ-6 является основным медиатором воспаления и основным регулятором вовлечения печени в острую фазу.

В эндотелии атеросклеротически пораженных артерий интенсивно экспрессируются и играют ключевую роль в миграции воспалительных клеток ауЬЗ-интегриновые рецепторы. Они экспрессируются также макрофагами и медиируют их адгезию к клеткам эндотелия, экспрессирующим соответствующие лиганды -молекулы адгезии РЕСАМ [211]. В связи с этим блокада рецепторов а при проведении баллонной ангиопластики бедренных артерий у кроликов с алиментарным атеросклерозом на 50 % ослабляла инфильтрацию макрофагов и экспрессию 1САМ-1 и УСАМ-1 в сочетании со значительным уменьшением площади неоинтимы (на 30 %) и выраженности рестеноза. К числу блокаторов ауЬЗ-рецепторов относится абсиксимаб (рео-про), который значительно уменьшает риск развития кардиальных событий после проведения ангиопластики.

Взаимодействие эндотелиоцитов с воспалительными клетками в условиях цитокинной активации осуществляется с участием ряда параллельных контуров, важнейшим из которых является система СО40~СО40Ь. СО40 — белок клеточной мембраны, относится к семейству ФНО-а и экспрессируется различными клетками, включая моноциты и В-лимфоциты. Его лиганд СО40Ь также принадлежит к семейству цитокина ФНО-а и интенсивно экспрессируется Т-лимфоцитами. Взаимодействие СВ40 и СО40Ь обеспечивает развитие иммунных и воспалительных реакций и принимает участие в передаче сигнала между В- и Т-лимфоцитами. Наличие СО40 и СО40Ь установлено в эндотелиоцитах, ГМК и макрофагах, и этот путь определяет развитие воспалительного процесса и атеросклеротического поражения стенки сосуда.

Показано, что эндотелиоциты и ГМК под действием окисленных ЛПНП гиперэкспрессируют мРНК и белок СО40 и СО40Е, тогда как статины ослабляют этот эффект, что определяет их противовоспалительное действие. Показано, что применение статинов у больных с ИБС сопровождается достоверным и выраженным уменьшением (в среднем на 55 %) содержания в плазме СО40Ь [240].

При содержании на атерогенной диете у мышей с генетическим дефицитом рецепторов ЛПНП на протяжении 12 нед паралЗначимость системы СО40—СВ40Ь в патогенезе воспаления и уровня в плазме §СО40Ь как маркера его интенсивности подтверждена в исследованиях 70 пациентов, которым выполняли коронарную ангиопластику. Рестеноз отмечали у 26 % пациентов, у которых в исходном состоянии уровень §СВ40Ь был выше в 2,5 раза. Его значение четко коррелировало с интенсивностью высвобождения молекул адгезии (81САМ-1, §УСАМ-1, Е-селектина) и МСР-1 после вмешательства. Это означает, что высокий исходный уровень активности воспалительных клеток определяет интенсивность ответа на повреждение стенки сосуда.

В последние годы экспрессия СО40Ь обнаружена не только на СО4+ Т-клетках, но и на активированных тромбоцитах, что обусловливает их взаимодействие с клетками сосуда через экспрессируемый ими СО40. Показано, что блокирование СО40 на эндотелиоцитах предупреждает развитие воспалительного ответа, устраняет трансэндотелиальную миграцию клеток, продукцию молекул адгезии и хемоаттрактантов, активацию ММР§. Эти данные объясняют, почему использование аспирина не предупреждает полностью развитие усиленного ответа тромбоцитов после ангиопластики [45].

Сложность процессов, обусловливающих селективную активацию отдельных классов лейкоцитов, их агрегацию, трансэндотелиальную миграцию и участие в развитии локального и системного воспалительного процессов схематически изображена на рис. 2.9. Однако и эта схема не дает полного представления о механизмах взаимодействия клеток крови и стенки сосуда, и по­стоянно она дополняется новыми факторами.

Существенную роль в повреждении стенки сосуда при воспалении играют активированные нейтрофилы, которые под дейВ процессе адгезии нейтрофилов к эндотелию и их взаимодействия с эндотелиоцитами образуются вазоактивные эйкозаноиды ЛТВ4, которые увеличивают проницаемость сосудов и способствуют трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. Моноклональные антитела к СО 18 компоненту Ъ2 интегрина нейтрофилов блокируют их адгезию к эндотелию, в результате чего значительно ослабляется синтез ЛТ при реперфузии и уменьшается вы­раженность реперфузионного повреждения миокарда Поражение венечных сосудов и миокарда при воспалении и осклерозе в значительной степени опосредовано активацией локальной РАС, ассоциированной преимущественно с моноцитами. В неповрежденной стенке аорты и венечных артерий окрашивание на А II практически отсутствует, тогда как при клинически выраженном атеросклерозе его отмечают дискретно в областях, совпадающих с наличием колоний макрофагов. Установлено, что моноциты способны синтезировать ангиотензиноген и содержат АПФ, активность которого резко возрастает в условиях созревания моноцитов и превращения их в макрофаги.

Помимо этого, в ряде исследований установлено, что сами ЛПНП могут транспортировать АПФ и обеспечивать его участие в развитии поражений как воспалительного, так и атеросклеротического характера. Связано это с тем, что АПФ обладает сродством к ЛПНП и к апоВ, и комплекс АПФ—ЛПНП обнаруживают в плазме лиц с ГХЕ, в местах атеросклеротических поражений, где он локализуется как в макрофагах, так и внеклеточно, в частности - в стенозированных клапанах аорты. Поэтому применение липидоснижающей терапии задерживает прогрессирование стенозирующего поражения клапанов аорты [220].

А II относится к числу важнейших факторов, стимулирующих образование СОР клетками эндотелия посредством активации мембранной КАОРН-оксидазы и ксантин-оксидазы [206]. В стенке сосуда А II индуцирует продукцию СОР практически всеми типами клеток, включая фибробласты адвентиции, ГМК и эндотелио-циты. В результате продукция СОР увеличивается в 2,2 раза, что приводит к дисфункции эндотелия, повышению в 2 раза его адгезивности к моноцитам и развитию гипертензии. Аналогичный эффект возникает при активации АТ^К. [112]. В ряде работ показано, что провоспалительное, вазоконстрикторое, гипертензивное и трофическое действие А II практически полностью блокируется супероксиддисмутазой (СОД) и антиоксидантами, что свидетельствует о ведущей роли СОР в его развитии. Параллельно отмечают значительное ослабление оксидантного стресса, нормализацию адгезивности эндотелия, антиатерогенный эффект.

А II является одним из наиболее мощных эндогенных актива­торов лейкоцитов, особенно моноцитов. Они обладают АТ^-К. и активируются А II с повышением адгезивности к эндотелию, выс­вобождением цитокинов ИЛ-1, ФНО-а, трансформирующего фактора роста (ТОР-(3), а при дифференциации в макрофаги гиперэкспрессируют компоненты РАС [112]. Мигрируя в стенку сосуда, эти клетки, активированные А II, высвобождают цитокины, свободные радикалы и другие токсические медиаторы, обусловливая развитие локального поражения. У животных с гипертен-зией в органах-мишенях, особенно в почках, наблюдают инфильтрацию моноцитов/макрофагов.

Как активность АПФ, так и плотность АТ,-К в стенке сосуда значительно возрастают у кроликов в условиях ГХЕ, вызванной содержанием на атерогенной диете. Однако параллельно активируется и альтернативный путь образования А II с участием сери-новой протеазы химазы, и в атеросклеротической бляшке хима-зозависимая продукция А II возрастает пропорционально содержанию ЛПНГТ в плазме. Химаза - фермент, содержащийся в воспалительных клетках, прежде всего в тучных клетках и в макрофагах. Значительное возрастание ее активности, сочетающееся с усиленным образованием А II и увеличенным отложением ли-пидов, отмечено в аорте хомяков, содержащихся на атерогенной диете, а пероральное применение блокатора химазы, не влияя на уровень ХС в сыворотке, значительно уменьшало активность А II в стенке аорты и отложение в нее липидов [276]. Поэтому в условиях воспаления и атерогенного поражения стенки сосуда применение блокаторов АТ, -К. существенно превышает эффективность ингибиторов АПФ.

А II участвует в развитии воспалительного компонента атеросклеротического процесса также посредством более чем двукратной активации НР-кВ в ГМК с экспрессией генов, которые регулируют продукцию цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. В частности, продукция МСР-1 в этих условиях увеличивается в 2,5 раза [203]. Угнетение влияния А II у больных с ИБС при применении блокатора АТ,-К.ирбесартана в течение 12 нед приводило к уменьшению исходно повышенного содержания в крови провоспалительных медиаторов и эндотелиальных молекул адгезии: 8УСАМ-1 - на 36 %, ФНО-а - на 54 %, СОР - на 52 %.

В генезе сосудистого поражения факторы острой фазы воспаления далеко не всегда играют только отрицательную роль. Так, у лиц с гигантоклеточным артериитом, наличием острой фазы воспалительного ответа и ишемическими явлениями уровень циркулирующего ИЛ-6 был примерно в 2 раза ниже, чем у лиц без ишемии, тогда как содержание других цитокинов достоверно не отличалось. Гигантоклеточный или грануломатозный васкулит

Характер и механизмы влияния факторов системного воспаления, как на липидный, так и сосудистый компоненты атероге-неза схематически представлены на рис. 2.10.

В патогенезе атеросклероза существенная роль принадлежит активации не только провоспалительных, но и противовоспалительных механизмов. Параллельно со значительным возрастанием содержания в атеросклеротической бляшке ФНО-а, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые инициируют пролиферацию, гибель клеток и сосудистое ремоделирование, в крови возрастает концентрация их растворенных рецепторов и антагонистов. Антагонистическое действие смываемых рецепторов по отношению к фиксированным объясняется тем, что они конкурируют за общий лиганд. Помимо этого, существует и чистый антагонист ИЛ-1, его белок-аналог, но не имеющий специфической активности. Он продуцируется мононуклеарными клетками при активации эндотоксином, провоспалительными медиаторами, СРП и конкурирует с ИЛ-1 за связывание с общим рецептором, не вызывая ответной реакции.