

ВОСПАЛЕНИЕ КАК КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Резюме. Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание. Вследствие разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки, происходит стеноз или окклюзия сосуда, вызванные агрегацией тромбоцитов и тромбозом, и ведут к острому сердечно-сосудистому заболеванию. Так воспаление, связанное с атеросклерозом, опосредовано провоспалительными цитокинами, воспалительными сигнальными путями, биоактивными липидами и молекулами адгезии. На этом обзоре обсуждается влияние воспаления и системного воспалительного сигнального пути на атеросклероз, роль связанных с ним сигнальных путей в воспалении, формирование атеросклеротических бляшек и перспективы лечения атеросклероза путем подавления воспаления.

Ключевые

слова:

атеросклероз ; воспаление ; противовоспалительная терапия

N.M. Badalbaeva

Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases,

Andijan State Medical Institute

INFLAMMATION AS A KEY LINK IN THE DEVELOPMENT OF THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS

Resume. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease. Rupture of an unstable atherosclerotic plaque results in stenosis or occlusion of the vessel, caused by platelet aggregation and thrombosis, leading to acute cardiovascular disease. Thus, atherosclerosis-associated inflammation is mediated by proinflammatory cytokines, inflammatory signaling pathways, bioactive lipids, and adhesion molecules. This review discusses the impact of inflammation and systemic inflammatory signaling on atherosclerosis, the role of associated signaling pathways in inflammation, atherosclerotic plaque formation, and the prospects for treating atherosclerosis by suppressing inflammation.

Key words: atherosclerosis; inflammation; anti-inflammatory therapy

1. Введение

Атеросклероз - хроническое сердечно-сосудистое заболевание; атеросклероз - одна из наиболее частых причин смерти у пожилых людей. Атеросклероз в основном характеризуется отложением липидов в частях артерии, сопровождающимся пролиферацией гладкомышечных клеток и фиброзного матрикса, которые постепенно развиваются в образование атеросклеротической бляшки. Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием [1], поскольку воспаление играет важную роль на всех стадиях атеросклеротического процесса [2].

Вследствие атеросклероза развивается сердечно-сосудистые заболевания, так нестабильный разрыв атеросклеротической бляшки, агрегация тромбоцитов и тромбоз вызывают стеноз или окклюзию кровеносных сосудов, что приводит к острому сердечно-сосудистому заболеванию [3 , 4]. В этом исследовании мы изучаем влияние воспаления, маркеров, воспалительных сигнальных путей и противовоспалительных методов лечения на атеросклероз, что откроет новые возможности для лечения атеросклероза в будущих исследованиях.

2. Воспаления на развитие атеросклероза

Также было доказано, что воспаление играет важную роль в иницировании и прогрессировании атеросклеротической бляшки. На ранних стадиях атеросклероза причинами атеросклероза являются повреждение эндотелия, нарушение липидного обмена и гемодинамические повреждения; а атерогенный процесс считается сопровождающимся опосредованными потоком воспалительными изменениями в эндотелиальных клетках (ЭК) [5]. Когда ЭК активируются, они экспрессируют моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, интерлейкин (ИЛ)-8, межклеточную адгезивную молекулу-1 (ICAM-1), сосудистую адгезивную молекулу-1 (VCAM-1), E-селектин, P-селектин и другие воспалительные факторы, привлекая лимфоциты и моноциты, которые связываются с эндотелием и инфильтрируют артериальную стенку, и начинается воспаление [6]. В этом процессе участвуют многие клетки и цитокины, такие как макрофаги, лимфоциты (Т- и В-клетки), дендритные клетки (ДК), ЭК, гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), ИЛ, молекулы адгезии и фактор некроза опухолей (ФНО- α) [7]. Начинают накапливаться

большое количество липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) модифицируется в окисленные ЛПНП (oxLDL) и накапливается во внутренней стенке сосудов, способствуя развитию атеросклеротических бляшек [6]. Также моноциты дифференцируются в макрофаги, которые поглощают отложения oxLDL и превращаются в пенистые клетки [8]. Провоспалительные моноциты, которые экспрессируют высокие уровни Ly6C или Gr-1, преимущественно накапливаются в атеросклеротических бляшках и прилипают к стимулированным цитокинами эндотелиальным клеткам *in vitro* [9]. Остальные типы иммунных клеток, такие как ДК, Т-клетки, В-клетки и нейтрофилы, участвуют в воспалении внутри бляшек. Миелоидные клетки привлекли внимание из-за изменения реакции врожденного иммунитета; исследования на кроликах также показали наличие пролиферации миелоидных клеток в атеросклеротических поражениях [10].

На поздней этапах атеросклероза большое количество макрофагов и других воспалительных цитокинов проникает в стенку сосуда, выделяет матриксные металлопротеиназы (ММП) и разрушает коллагеновые волокна во внеклеточном матриксе бляшки, что приводит к разрыву бляшки, кровотечению и тромбозу [11 , 12]. Инфильтрирующие тучные клетки способствуют созданию провоспалительной среды [13]. Из за активации эти клетки высвобождают множество медиаторов и ферментов, которые могут оказывать глубокое воздействие на атеросклеротическое поражение.

Иммунными и сосудистыми эндотелиальными клетками (VEC) выделяют разнообразные провоспалительные мессенджеры, активируя цитокины, хемокины, биоактивные липидные соединения и молекулы адгезии, которые поддерживают и усиливают локальное воспаление и развитие атеросклеротических поражений [6].

3. Маркеры атеросклеротического воспаления

3.1. С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) в основном вырабатывается при стимуляции ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО α в печени. При повреждении ткани активируется система воспалительного ответа; макрофаги накапливаются в поврежденной ткани и выделяют большое количество ИЛ-6 и ФНО α , которые побуждают печень синтезировать большое количество СРБ. Другие ткани, такие как жировая ткань, могут синтезировать СРБ под действием провоспалительных стимулов [15]. С-реактивный белок может приводить к повреждению эндотелиальных клеток сосудов, предотвращая восстановление и пролиферацию сосудистых клеток. Собственной циркулирующей

формой СРБ является пентамер (пСРБ), который в основном высвобождается в кровоток после воспалительных стимулов [16]. В виде нерастворимых мономеров СРБ (мСРБ) участвует в системе врожденного иммунитета, активируя каскад комплемента, в ангиогенезе и тромбозе [17 , 18 , 19]. Уровни С-реактивного белка часто могут предоставлять полезную информацию для диагностики, лечения и мониторинга пациентов с атеросклерозом, а также подтверждать реакцию пациента на различные стимулирующие факторы [20]. Многочисленные исследования, подтверждающие причинную роль, указывают на доказательства того, что СРБ связывается с ЛПНП и присутствует в атеросклеротических бляшках [21]. С-реактивный белок не присутствует в здоровой стенке сосуда, но становится обнаруживаемым на ранних стадиях атерогенеза и накапливается во время прогрессирования атеросклероза [22]. С-реактивный белок считается предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, и в общей популяции уровни СРБ способны независимо предсказывать риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности [23 , 24]. Таким образом, СРБ является индексом чувствительности к воспалению, а развитие и прогрессирование атеросклероза напрямую связаны с риском показателей атеросклероза.

3.2.Интерлейкин-6

Интерлейкин-6 представляет собой плеiotропным цитокином и участвует в системе врожденного и адаптивного иммунитета и служит для регуляции ответа острой фазы и хронического воспаления [25]. Измеряя уровни ИЛ-6 в образцах крови пациентов с ишемической болезнью сердца, было обнаружено, что уровни ИЛ-6 в крови были выше в группе с ишемической болезнью сердца, чем у здоровых людей. Чем серьезнее заболевание, тем выше воспалительный индекс [26]. Уровни интерлейкина-6 были значительно повышены в случаях разрыва бляшек [27]. Было обнаружено, что генетический дефицит ИЛ-6 усиливает образование атеросклеротических бляшек, связанных с диетой и/или патогенами [28]. Из чего, ИЛ-6 может быть потенциальным маркером для прогнозирования уязвимости атеросклеротических бляшек.

IgSF имеют молекулярную структуру, сходную с иммуноглобулинами, которые взаимодействуют с молекулами адгезии семейства интегринов в качестве рецепторов и лигандов и участвуют в распознавании клеток и адгезии. Существует три основных типа: ICAM-1, VCAM-1 и молекула адгезии клеток эндотелия тромбоцитов-1 (PECAM-1). Молекула адгезии сосудистых клеток-1 и ICAM-1

являются важными членами IgSF. Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VLA-1) является лигандом интегрина VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), который экспрессируется на поверхности ECs и активируется цитокинами; ICAM-1 является лигандом LFA-1. Высокая экспрессия VCAM-1 и ICAM-1 способствует пролиферации макрофагов, что приводит к накоплению большого количества макрофагов в бляшке и, следовательно, увеличению нестабильности бляшки. Исследования показали, что VCAM-1 и ICAM-1 тесно связаны с ангиогенезом. В атеросклеротической бляшке высокая экспрессия VCAM-1 и ICAM-1 способствует неоваскуляризации, которая характеризуется преимущественно незрелыми, высокопроницаемыми и хрупкими сосудами. Экспрессия межклеточной адгезионной молекулы-1 является ранним событием в атеросклеротических поражениях, тогда как VCAM-1, вероятно, экспрессируется на более поздней стадии.

6. Вывод

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание, и принято считать, что различные воспалительные клетки и факторы играют важную роль в его патогенезе. Эти реакции включают аномальные реакции на различные повреждения сосудистой стенки, которые приводят к классическому воспалению, приводящему к дегенерации, эксудации и гиперплазии. Выявление воспалительных биомаркеров, таких как СРБ и молекулы адгезии ИЛ-6 и ММП, может быть хорошим средством диагностики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Toll-подобный рецептор 4, NF- κ B и JAK/STAT являются воспалительными сигнальными путями, связанными с атеросклерозом. Изучая эти сигнальные пути, мы лучше понимаем патогенез атеросклероза. Роль противовоспалительной терапии и ингибирования воспалительных цитокинов в настоящее время хорошо известна. Поэтому стоит обсудить и изучить, как можно предотвратить возникновение и развитие атеросклероза посредством противовоспалительной и иммунологической регуляции с целью лечения различных факторов риска, связанных с атеросклерозом.

Список литературы

1. Бадалбаева Н.М., Узекова Н.Р., Китьян С.А. Эволюция подходов к оценке сосудистого возраста человека референсным методом // Биомедицина и практика.- Ташкент, 2020.-№5 (5).- С. 243-249.

2. Беленков Ю.Н, Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Кириченко Ю.Ю.

Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических

заболеваний // Кардиология. – 2018. – №9. – С. 4-9.

3. Драпкина О.М. Манджиева Б.А. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2014. – №13 (5). – С. 74-82.

4. Журавлёва Н. А., Лопина И. В., Кузнецов Т. И., Ермоленко А. В., Печенин В. Г., Сергеев Д. Е., Волков Д. А. Сравнительная оценка измерения скорости распространения пульсовой волны с помощью реографии и ультразвуковой доплерографии // Сердце и судины. - Киев, 2016. - № 4. - С. 72-80.

5. Матросова И.Б., Борисочева Н.В., Олейников В.Э. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности // Известия высших учебных заведений, Поволжский регион. Медицинские науки. – Волгоград, 2009. - № 2(10). - С. 90-101.

6. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. – Москва, 2010. – №16 (2). – С. 134-143.

7. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса “Ангиоскан-01” // Поликлиника. - Москва, 2012. - №2. - С. 1-6.

8. Полупанов А.Г. Оценка жесткости артерий и возможность прогнозирования каротидного атеросклероза у больных с эссенциальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях // Клиническая медицина. - Москва, 2016. - Т.94. - №3. - С. 211-217.

9. Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., Толкунова К.М.,

Конради А.О. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент выбрать в клинической практике ? // Кардиология. –

Москва, 2019. – № 59 (2). – С. 45-53.

10. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно - сосудистого риска // Артериальная гипертензия. – Москва, 2017. – №23(2). – С. 160-171.

11. Узекова Н.Р., Бадалбаева Н.М., Китьян С.А. Сосудистый возраст человека и методы оценки жесткости сосудов // Биомедицина и практика.- Ташкент, 2020.-№5 (5).- С. 235-2
12. Cecelja M. Role of arterial stiffness in cardiovascular diseases // JRSМ. Cardiovascular diseases .- 2012.- Vol.31.- pp.1-14.
13. Cuende J. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts // Rev.Es. Cardiology.- 2016.- № 69(3).- pp.243–246.
14. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. // General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study// Circulation.- 2008. - № 117 (6).- pp. 743–753.
15. de Andrade C.R., Silva E.L., da Matta M.F., Castier M.B., Rosa M.L., Gomes M.B. Vascular or chronological age: Which is the better marker to estimate the cardiovascular risk in patients with type I diabetes? // Act a Diabetology .-2016.- №53 (6) .- pp. 225-233.
16. Groenewegen K.A., denRuijterH.M., Pastercamp G.,Polak G.F., Bots M.L., Peters S.A. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions and clinical applications//Eur. J. Preventive Cardiology .- 2016.-№ 23(3) .-pp.264-274.
17. Hocks A.P.,Brands P.J., SmeetsF.A., Reneman R.S. Assessments of distensibility of superficial arteries // Ultrasound Med.Biology. – 2010.-№ 16 (2) .- pp.121-128.
18. Jatoi N.A., Mahmud A., Benett K., Feely J.Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques // J. Hypertension.- 2012.- Vol.27.- pp.2186-2191.
19. Kawasaki T., Takechi M., Hasegawa N. Noninvasive measurement of common carotid artery effect with echophase tracking system // J. Japanese College of Angiology .-2008.- №22.- pp.241-248.
20. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk// J.Hypertension.- 2012.-№ 30(Suppl 1).- pp.3-8.
21. Laurent S., Marais L., Boutouyrie P. The noninvasive assessment of vascular ageing // Canadian J.Cardiology .- 2016.- №32 (5) .- pp. 669-679.
22. Nilsson P. Vascular age : how can it be determined? What are its clinical applications ? // Medicographia.- 2015.- №37 .-pp. 454- 460.
23. Piepoli M., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. // 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The VI Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Societies on Cardiovascular disease

Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. -2016.-№ 37(29).- pp. 2311–2381.

24. Takazawa K., Tanaka N., Fujita M., Matsuoka O., Saiki T., Aikawa M. . Assessment of vasoactive agents and vascular ageing by the second derivative of photoplethysmogram waveform // J. Hypertension. - 2008.-№32(2).- pp.365-370.

25. Wilkinson I.B., Mohamad N.H., Tyrrell S. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness // Am. J. Hypertension. -2012.- Vol.15.-№1.-pp.24-30.

26. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994; 331: 417–424.

27. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998; 98: 839–844.

28. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000; 101: 948–954.

29. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001; 37:1236–1241.

30. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001; 38: 399–403.