

## Атеросклероз: артиллерия бьет по своим

Вельков В. В.,  
ЗАО «ДИАКОН»,

г. Пущино, Московской области

Мы под Колпином скопом стоим,  
Артиллерия бьет по своим.  
Это наша разведка, наверно,  
Ориентир указала неверно.

Недолет. Перелет. Недолет.  
По своим артиллерия бьет.

Александр Межиров

О нем плохо говорят и еще хуже пишут. О нем шепчутся на поминках. На борьбу с ним тратятся миллиарды. Чтобы его понять, защищаются тысячи диссертаций и пишутся тысячи научных статей. А он присутствует в каждой нашей клетке и без него – никак. Почему же так получается, был незаменимый друг, а стал – смертельный враг? Убийца номер один.

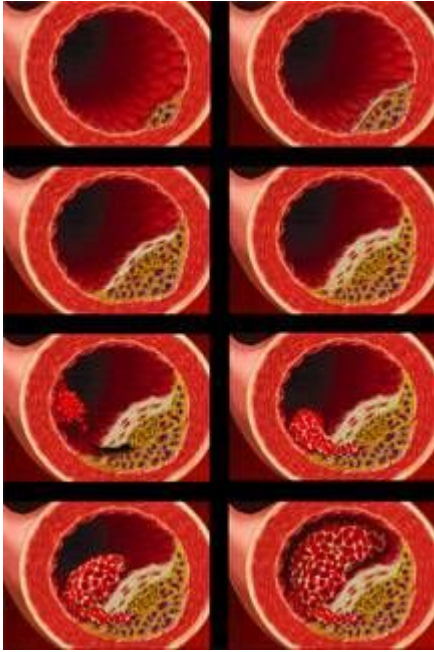
Он содержится в организмах всех животных, но отсутствует в растениях. Он незаменимый компонент всех клеток человека потому, что необходим для образования и восстановления их мембран, клеток и для формирования связей между клетками мозга, что нужно для обучения и памяти, нужен для синтеза гормонов (в частности, половых – эстрогена и тестостерона), а также для образования витамина Д в коже.

### **Он – это холестерин**

Треть его мы получаем с пищей, две трети синтезирует печень. Синтез холестерина стимулируют насыщенные жиры, которые содержатся в животной и молочной пище. Но независимо от всех добрых дел, которые делает холестерин, если в крови его концентрация повышена, это может привести к разным последствиям, в зависимости от того, какой именно холестерин повышен. А их несколько.

Водонерастворимый холестерин в крови всегда упакован в липопротеины. Липопротеины – это частицы сферической формы, которые переносят по кровотоку холестерин, триглицериды и другие липидные молекулы туда и обратно. Туда – из печени в ткани. А если холестерина избыток – из тканей обратно в печень, где излишний холестерин утилизируется (или реутилизируется). Если это процесс нарушается, тогда и наступает... этот самый... как его? Опять забыл, проклятый склероз...

Большинство из того, что известно как о «хороших», так и о «плохих» свойствах холестерина, касается именно липопротеинов, связанных с ним.



Традиционно считается, что причина большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – повышение уровня холестерина в плазме крови. Именно оно связано с развитием атеросклероза. Основным виновником атеросклероза – так называемый «плохой» холестерин. Тот, который идет из печени в ткани и органы.

Но «плохим» он становится только «при плохом раскладе», когда начинает образовывать на внутренних стенках артерий жировые образования – бляшки. Маленькие бляшки остаются «мягкими», но более «старые», большие бляшки имеет тенденцию образовывать фиброзные шляпки, в которых откладывается кальций и происходит кальцификация артерий. Это приводит к атеросклерозу: к сужению артерий и их затвердеванию. А это может вести к двум последствиям: кальцинированные и неэластичные артерии становятся узкими (именно это и называют **стенозом**), скорость кровотока в них замедляется и не дает крови, обогащенной кислородом, поступать в сердце.

Возникает кислородная недостаточность – **ишемия**. За ней – ишемическая болезнь сердца – ИБС. Возникает сердечная боль – **стенокардия**, а иногда – и сердечный приступ. Второе последствие еще «хуже» – маленькие, т.н. нестабильные бляшки могут разорваться, что приведет к образованию тромба на их поверхности. Тромбы закупорят артерии – и тогда, в лучшем случае, острое коронарное событие. Все эти процессы могут ускоряться и утяжеляться т.н. факторами риска, а именно: повышенным давлением, курением, ожирением, диабетом, малоподвижным образом жизни, и как становится все более очевидным в последнее время – генетической предрасположенностью. Если в наличии сразу несколько факторов риска – их действие синергично, т.е. результат их взаимодействия выше, чем их сумма.

Плохое действие холестерина на сердце может затрагивать не только артерии. Повышенный уровень холестерина может влиять и на сердечную мышцу и, тем самым, вызывать сердечную недостаточность. Одно из самых главных доказательств, что именно избыточный холестерин главный виновник атеросклероза – это многократно доказанный факт: лекарственное понижение холестерина при **гиперхолестеринемии** действительно снижает смертность от ССЗ.

Может быть, более глубоко понимая механизм возникновения и развития атеросклероза, мы сможем, во-первых, обнаруживать его начало как можно раньше, а не когда уже грянул гром в кардиограмме? И, во-вторых, создать более совершенные диагностические реагенты, которые бы улавливали самые первые признаки возникновения атеросклероза, и лекарственные препараты, которые предотвращали бы повышение холестерина.

Итак, **липопротеины** – это частицы сферической формы, оболочка которых состоит из фосфолипидов, а внутри содержится транспортируемый холестерин (если точно, то эфир холестерина) и триглицериды. **Аполипопротеины** – белки, которые расположены на поверхности липопротеинов. Иногда для краткости их называют **апопротеинами**.

Именно апопротеины и определяют, что будет с холестерином – или он высвободится из «упаковки» и будет поглощен клетками, чтобы потом выполнить свои жизненно важные функции, или наоборот – излишний холестерин, содержащийся в организме, будет удален

из тканей и из крови и упакован внутри липопротеиновой частицы, которая затем унесет его в печень. Как правило, апопротеины – это коферменты (активаторы) ферментов, обеспечивающих метаболизм холестерина и триглицеридов. Апопротеины могут отсоединяться от одних липопротеинов и присоединяться к другим и тем самым менять их «специализацию».

### Когда много плохого и мало хорошего



Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) содержат преимущественно эфир холестерина и малые количества триглицеридов, имеют низкую плотность. На поверхности каждой частицы расположена только одна молекула основного аполипопротеина X-ЛПНП – АпоВ. Частицы холестерина липопротеинов высокой плотности X-ЛПВП имеют похожую организацию, их основной аполипопротеин – АпоА.

Липопротеины бывают двух основных типов. Первый из них в быту называют «плохим». Правильно его название – холестерин липопротеинов низкой плотности – X-ЛПНП. Частицы X-ЛПНП содержат преимущественно эфир холестерина и малые количества триглицеридов, имеют низкую плотность. На поверхности каждой частицы расположена только одна

молекула основного аполипопротеина X-ЛПНП – АпоВ. Частицы холестерина липопротеинов высокой плотности X-ЛПВП имеют похожую организацию, их основной аполипопротеин – АпоА.

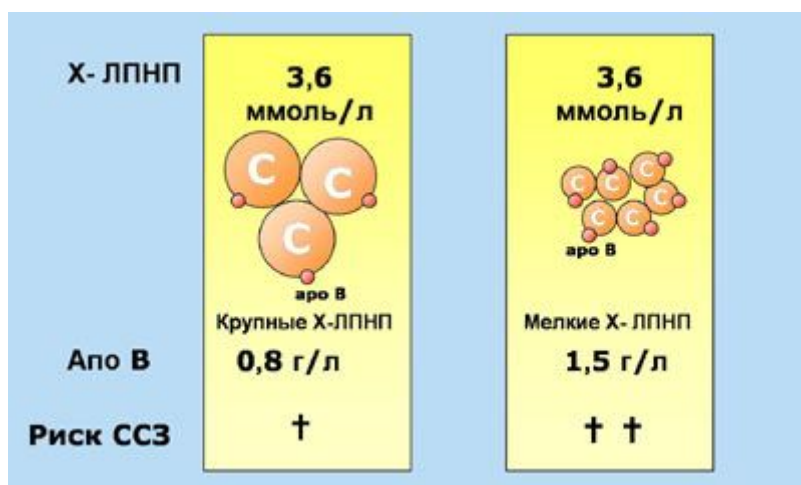
АпоВ обеспечивает выемку холестерина из «упаковки» и передачу его в клетки. Разумеется, X-ЛПНП должно быть в крови точно в меру. Уровень X-ОПНП в крови определяется тем, сколько его синтезируется в печени и тем, сколько его уходит обратно в печень, т.е., поглощается клетками печени путем эндоцитоза, обеспечиваемого специфическими рецепторами. За открытие в клетках печени рецептора для поглощения *из крови* избыточного X-ЛПНП американские генетики Майкл Браун и Джозеф Голдстайн в 1985 г получили Нобелевскую Премию

Второй главный игрок метаболизма холестерина – холестерин липопротеинов высокой плотности – X-ЛПВП. Он «хороший». Именно он обеспечивает т.н., «обратный» транспорт: удаление избыточного холестерина из тканей в печень. X-ЛПВП секретируется печенью и частично кишечником. Основное белок X-ЛПВП – аполипопротеин А-1 (для краткости – АпоА.).

Попав в печень, X-ЛПВП расщепляется и содержащийся в нем холестерин или экскретируется в виде желчных солей и или вновь используется для последующего перераспределения в тканях. Иногда X-ЛПВП называют «мусорщиком» или «дворником» (scavenger) – он очищает от холестерина поверхности клеток и другие липопротеины. Но у X-ЛПВП есть и другие «хорошие» свойства. В частности, противовоспалительные и антиоксидантные. Но об этом позже.

В общем, «плохой» X-ЛПНП называют **атерогенным** – вызывающим атеросклероз, а X-ЛПВП – **антиатерогенным**. Это стало очевидным из многочисленных **проспективных** исследований, когда, например, у 10 000 исходно практически здоровых мужчин и женщин в течение, например, 10 лет регулярно измеряли уровни X-ЛПНП и X-ЛПВП. За это время у некоторых лиц возникал и развивался атеросклероз, происходили нефатальные и фатальные инфаркты миокарда (ИМ) и ишемические инсульты (вызванные атеросклерозом сонной артерии, снабжающей кровью мозг). В таких многочисленных исследованиях достоверно доказано, повышение уровня «плохого» X-ЛПНП и понижение уровня «хорошего» X-ЛПВП повышает риск возникновения и развития атеросклероза,

риски фатальных и нефатальных ИМ и ишемических инсультов. Но, как неожиданно оказалось, все не так просто. Дело не только в изменении концентраций Х-ЛПНП и Х-ЛПВП, но и в том, какого размера эти упаковки. Шесть чекушек – совсем не одно и то же, что три пол-литры.



### «Плохой» холестерин может быть «еще хуже»

Действительно, чем больше в плазме частиц Х-ЛПНП, тем хуже. Но чем меньше их размер (диаметр) – тем еще хуже. Как оказалось, частицы Х-ЛПНП очень гетерогенны по своему липидному составу, заряду, размеру и даже по форме. И чем меньше размер частиц Х-ЛПНП, тем выше их атерогенность. Такие частицы Х-ЛПНП были названы мелкими плотными. По сравнению с «нормальными» они имеют более высокую плотность и пониженное содержание триглицеридов (поэтому они и стали мельче). И теперь самое время познакомиться с новым термином. Он происходит от английского слова predict – предсказывать.

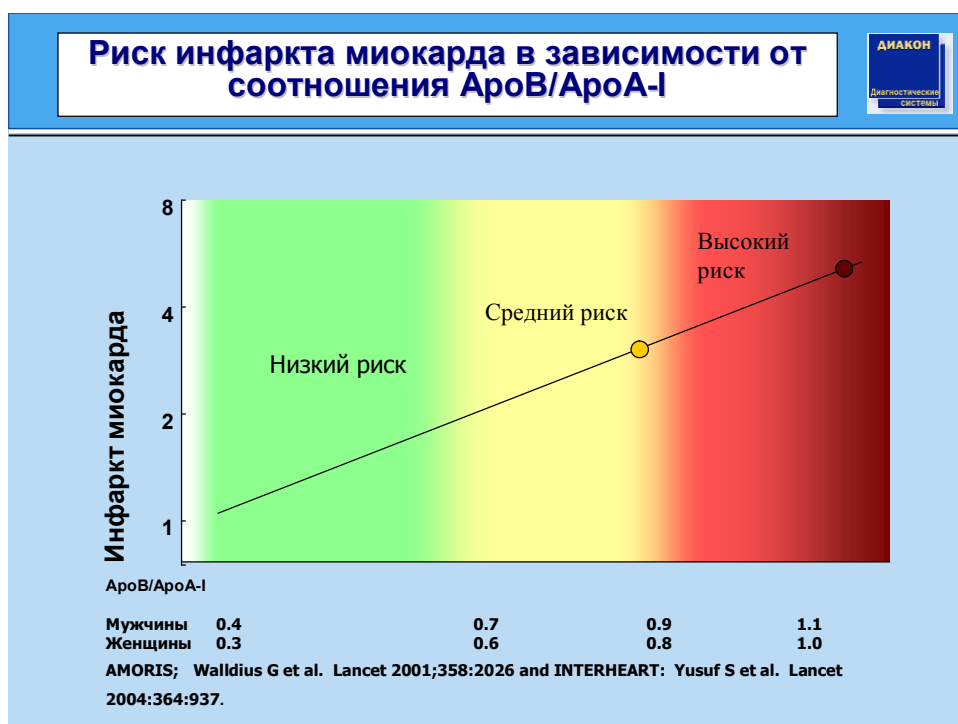
**Предиктор** – это определенное соединение, изменение концентрации которого предсказывает возникновение определенной патологии (или группы определенных патологий). Так вот, размер частиц Х-ЛПНП – предиктор возникновения и развития ССЗ и дальнейших острых коронарных событий. Действительно, у пациентов с острым ИМ сильно снижены размеры Х-ЛПНП. Будучи более мелкими и плотными, такие частицы быстрее проникают в стенки сосудов и быстрее вызывают образование бляшек. Более того, такие сильно атерогенные мелкие плотные Х-ЛПНП имеют более длительный срок жизни в плазме, так как у них изменено сродство к рецепторам печени, за счет которых они должны печени поглощаться и утилизироваться.

Существенно, что уровень мелких плотных частиц Х-ЛПНП в значительной степени предопределяется генетическими факторами. Важно и то, что повышенные уровни мелких плотных Х-ЛПНП связаны не только с повышенным риском ССЗ, но и с метаболическим синдромом и с диабетом 2 типа. Так что «шесть чекушек гораздо хуже трех пол-литра». А это значит, что у двух разных лиц при одинаковом количестве холестерина, связанного с Х-ЛПНП, и с одинаковым холестерином, связанным с Х-ЛПВП, могут быть разные уровни мелких плотных частиц Х-ЛПНП и различные риски и разные тяжести атеросклероза и, разумеется, разные прогнозы, касающиеся его последствий (в случае, представленном на рисунке, риск ССЗ в два раза выше).

Но можно ли измерять размеры частиц Х-ЛПНП в биохимической лаборатории обычной центральной районной больницы? В принципе – да, на деле – увы. Для этого нужны или электрофорез в полиакриламидном геле в неденатурирующих условиях, или электронная микроскопия, или высокоэффективная гель-фильтрационная хроматография или, паче чаяния, ядерная магнитно-резонансная спектроскопия. Такое под силу только научно – исследовательскому институту, да и то не всякому.

Как же быть? Во-первых, вспомнить, что на каждую частицу Х-ЛПНП, независимо от ее размера, приходится только одна молекула апопротеина В. А во-вторых, измерить его концентрацию с помощью иммунологических методов (например, иммунотурбидиметрии). Одновременно измерить и концентрацию апопротеина А, его тоже только по одной молекуле на каждую частицу Х-ЛПВП.

В марте 2006 года на страницах одного из самых престижных медицинских журналов появился «манифест», подписанный тридцатью специалистами из 10 стран. Он призывает к установлению новых правил оценки риска ССЗ. Предлагается заменить общепринятое определение в плазме общего холестерина, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП на измерение концентрации АпоВ и АпоА. Ибо риск атеросклероза связан не столько с концентрациями холестерина, сколько с количеством циркулирующих атерогенных частиц и антиатерогенных, которые связываются со стенками сосудов и проникают в артериальные стенки. Многочисленные исследования убедительно продемонстрировали: именно показатель баланса атерогенных и антиатерогенных частиц АпоВ/АпоА – самый точный индикатор риска ССЗ у лиц с бессимптомными ССЗ и лиц, страдающих диабетом. Более того, отношение АпоВ/АпоА – самый адекватный показатель эффективности терапии, направленной на снижение уровней Х-ЛПНП (1).



Но уменьшение размера частиц Х-ЛПНП – это, к несчастью, еще далеко не все, что делает «плохой» холестерин еще хуже.

Косвенные, но весьма убедительные указания на то, что избыточные уровни глюкозы в крови диабетиков приводят к нарушению обмена холестерина, появились, когда стало очевидным, что главная причина смертности больных с гипергликемией (повышенной

глюкозой в крови) – ССЗ, вызванные гиперхолестеринемией. Высокая глюкоза ведет к высокому холестерину. Но как? Прежде всего, путем гликозилирования – неэнзиматического присоединения глюкозы к апопротеину В. Такой химически модифицированный АпоВ делает частицы Х-ЛПНП более атерогенными. Получается, что у двух лиц, у которых одинаковое количество частиц Х-ЛПНП и притом одинакового размера, могут быть разные уровни гликозилированного АпоВ и очень разные судьбы. Получается, причина атеросклероза не только в нарушении метаболизма холестерина и не только в изменении размеров частиц Х-ЛПНП. В рамки общепринятой теории атерогенеза эти факты не укладываются.

Был в древней Греции разбойник Прокруст, который насильно укладывал путников на свое ложе. У тех, кому оно было коротко – обрубал то, что оказывалось лишним, а тех, кому было велико – растягивал. Прокрустово ложе часто встречается и сейчас. Но не в буквальном, непереносимом смысле слова, а в переносном. Прокрустово ложе – это искусственная мерка, не соответствующая сущности явления. Похоже, что прокрустовым ложем уже стала и традиционная концепция атерогенеза. В это ложе удобно укладывается нарушение баланса «хорошего и плохого» холестерина, но что делать с фактами, которые в него не укладываются? Не замечать? Не видеть, что изменения концентраций холестерина связанного с липопротеинами, не объясняют всех случаев риска ССЗ? Закрывать глаза на то, что примерно половина всех сердечных приступов и ишемических инсультов происходят при нормальных показателях холестерина?

### **Слепая артиллерия неспецифического иммунитета**

Как известно, иммунная система человека состоит из неспецифического (врожденного) и специфического (приобретаемого) иммунитета. С неспецифическим мы рождаемся. Специфический вырабатываем и приобретаем при столкновении с инфекциями. Его основа – специфические антитела, синтезированные лимфоцитами при их контакте со специфическими антигенами. Как правило, для синтеза специфических антител и, тем самым, для уничтожения инфекционного агента нужно, в лучшем случае, несколько дней. И весьма вероятно, что появление в крови достаточного количества этого «высокоточного» оружия, не поражающего ничего, кроме определенного чужеродного агента, может, мягко говоря, слегка запоздать. А неспецифический иммунитет – это не только первая линия обороны и универсальное оружие. Это еще и оружие массового поражения.

Он состоит из комплекса защитных факторов, которые заранее боеготовы, независимо от того, встретился ли организм уже (или встречался ли в прошлом) с чужеродным агентом. Неспецифический иммунитет обеспечивает однотипные и простые реакции на **любые** чужеродные антигены. Иначе говоря, неспецифический иммунитет – это неспецифические антимикробные системы, наличие которых не зависит от предварительного контакта с антигеном. Главные клеточные компоненты неспецифического иммунитета – фагоциты, а главные не клеточные – система комплемента, цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок и другие белковые комплексы. Основная задача фагоцитов – захватывать и переваривать микроорганизмы. К фагоцитам относятся нейтрофилы и моноциты, которые присутствуют в крови, и макрофаги, которые содержатся в тканях. Система комплемента состоит из группы сывороточных глобулинов, которые, взаимодействуя в строго определенной последовательности (каскадом), разрушают как стенки микроорганизмов, так и стенки клеток собственного организма. Образно говоря, неспецифический иммунитет – это тяжелая артиллерия, которая, уничтожая смертельного врага, бьет и по своим. И делает это сразу. Как иногда пишут в обзорных статьях – “fast but blunt” – быстрая, но слепая. Ибо промедление отнюдь не смерть подобно, оно – сама смерть.



Основа неспецифического иммунитета – «химическое оружие» – окисление бактериальных клеток за счет специально для этого синтезируемых активных форм кислорода (АФК). Молекулярный кислород сам по себе внутри организма в неконтролируемые химические реакции обычно не вступает. Для того, чтобы перевести кислород в «боевую» форму, нужны ферменты: оксидазы и оксигеназы. Главные АФК – это:

- 1) супероксидные радикалы ( $O_2^-$ ),
- 2) перекись водорода ( $H_2O_2$ ),
- 3) гидроксильные (свободные) радикалы (\*ОН,  $HO_2^*$ ),
- 4) синглетные формы кислорода ( $^1O_2$ ),
- 5) ионы  $HO^{2-}$ .

Как они образуются? Когда фагоцитирующая клетка вступает в контакт с врагом, она им и активируется (враги – это микробные клетки, механические частицы, чужеродные белки и др.). При этом в плазматической мембране фагоцитов активируется НАДФ\*Н-оксидаза, которая из свободного молекулярного кислорода образует  $O_2^-$ . В конечном счете с участием ионов железа происходит дисмутация АФК до  $H_2O_2$ . Выброс АФК убивает бактериальные клетки. В целом, образование АФК – эволюционно древний защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета. И его центральный нападающий – миелопероксидаза (МПО).

### **Миелопероксидаза – друг и враг**

МПО – гемсодержащий фермент, который в больших количествах содержится в моноцитах и нейтрофилах и относится к группе ферментов, восстанавливающих гидропероксиды донорами электронов. МПО выполняет одну из ключевых функций в микробицидной системе, опосредованной нейтрофилами. Когда клетки, содержащие МПО, активируются контактом с чужеродным агентом, часть молекул МПО выбрасывается во внеклеточное пространство. Внутренняя среда организма содержит большое количество хлорида, который при участии МПО превращается в хлорноватистую кислоту:  $H_2O_2 + Cl^- + H_3O^+ = HClO + 2H_2O$ . Ее соли (гипохлориты) – сильнейшие окислители и, тем самым, мощные антимикробные средства. Которые, поражают, увы, не только бактериальные клетки, но и «бьют по своим».

Однако МПО вызывает не только уже описанный окислительный (или оксидативный) стресс, но и **нитрозативный**: МПО катализирует также реакцию между NO и  $H_2O_2$ , которая дает пероксинитрит – OONO, еще один мощный окислитель. Разумеется, супероксидные анионы чрезвычайно токсичны не только для бактерий, но и для собственных тканей организма, и гипохлорит, разумеется, может хлорировать не только микробные клетки, а пероксинитрит нитрирует не только инфекционные агенты. В результате применения такого химического оружия активированные нейтрофилы могут повреждать ткани собственного организма. Это происходит во многих воспалительных процессах, таких как ревматоидный артрит, кистозный фиброз, воспалительные заболевания кишечника, сепсис, заболевания легких у новорожденных. Одна из недавних обзорных статей, посвященных МПО, так и называется: Myeloperoxidase: friend and foe. (2).

Так почему же природа изобрела и повсеместно внедрила этот обоюдоострый механизм неспецифического иммунитета? Потому, что был выбор: или верная и быстрая смерть от инфекций, или вероятная и медленная от атеросклероза. Как говорится, из двух зол...

Но почему мы упоминаем МПО в контексте атерогенеза?

### **МПО окисляет X-ЛПНП и делает его «совсем плохим»**

Потому, что МПО – это «smoking gun», «дымящийся пистолет», всегда обнаруживаемый «на месте преступления» – в атеросклеротических повреждениях стенок сосудов. Отсюда и тяжкое обвинение: одна из главных причин атеросклероза не повышение уровня X-ЛПНП, а его химическая модификация – окисление, происходящее за счет МПО. Как уже говорилось, МПО образует целый букет высокореактивных соединений. А они окисляют и модифицируют в «плохом» X-



ЛПНП практически всё – белки, фосфолипиды, холестерин. И нормальный, пусть плохой, но свой X-ЛПНП превращается в окисленный и уже «чужой» о-X-ЛПНП. И иммунная система начинает его уничтожать. Макрофаги опознают модифицированный ApoB как чужеродный агент, начинают интенсивно поглощать о-X-ЛПНП и становятся так называемыми пенными клетками, перегруженными окисленными фосфолипидами и холестерином. И в стенках артерий начинается медленный воспалительный процесс.

Второй «дымящийся пистолет», как многократно и четко показано, это повышенные уровни о-X-ЛПНП. Они значительно повышают риск атеросклероза, острых коронарных событий и ишемических инсультов. О-X-ЛПНП накапливается в стенках сосудов, что и является одной из самых ранних стадий нарушения сосудистой системы. Повышенный уровень о-X-ЛПНП – ранний предиктор развития патологии стенок сосудов (эндотелиальной дисфункции) и дальнейших ССЗ (3).

Довольно часто появляются сообщения, что атеросклероз – инфекционное заболевание. Действительно, если согласно современным представлениям атеросклероз – это воспалительный процесс, вызванный активацией неспецифического иммунитета, то микробы, которые и являются основной мишенью такого иммунитета, могут заодно с воспалением вызывать и атеросклероз. В одном из недавних исследований изучали связь между о-X-ЛПНП, хроническими инфекциями (кишечная палочка *Escherichia coli*, хламидии *Chlamydia pneumoniae*, бактерия, вызывающая язву *Helicobacter pylori* и цитомегаловирус) и атеросклерозом сонной артерии. Так и оказалось. У пациентов с клиническими проявлениями хронических инфекций были одновременно и высокие уровни о-X-ЛПНП, и высокие показатели тяжести атеросклероза. Так что связь между атеросклерозом, повышенным уровнем о-X-ЛПНП и хроническими инфекциями действительно есть. Инфекции активируют неспецифический иммунитет, а он может,



повреждая ключевые компоненты метаболизма холестерина, вызывать воспаление в сосудистой системе и тем самым – ССЗ (4).

В данный момент можно сказать: атеросклероз инфекционным заболеванием не является, но хронические инфекции могут приводить к его возникновению и развитию.

Следующий соучастник возникновения атеросклероза – фосфолипаза А<sub>2</sub>, ассоциированная с липопротеинами – ЛП ФЛА<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>).

### **Фосфолипаза А<sub>2</sub>: цель благородна, а результат?**

ЛП ФЛА<sub>2</sub> (иногда ее называют по старинке ацетилгидролазой фактора активации тромбоцитов) гидролизует окисленные фосфолипиды с образованием свободных окисленных жирных кислот и лизофосфатидилхолина. ЛП ФЛА<sub>2</sub> связана преимущественно с X-ЛПНП, но в малых количествах обнаруживается и в X-ЛПВП.

Ее цель благородна – уничтожить окисленные фосфолипиды, которые содержатся уже в совсем «плохом» о-Х-ЛПНП. Действительно, чем выше активность ЛП ФЛА<sub>2</sub>, тем ниже уровень атерогенных липопротеинов. Но, с другой стороны, высокий уровень ЛП ФЛА<sub>2</sub> – это тревожный признак, ведь она присутствует в атеросклеротических бляшках. Многократно показано, повышенная активность ЛП ФЛА<sub>2</sub> – предиктор заболеваний коронарных артерий, ИМ и, что хочется особо отметить, ишемических инсультов. Известно, что повышенные уровни холестерина связаны с риском ИБС, но не являются надежными предикторами ишемического инсульта у людей среднего возраста. Таким предиктором может быть именно ЛП ФЛА<sub>2</sub>. Тест для определения ее уровня в плазме одобрен в США для оценки индивидуального риска ишемического инсульта. Полагается, что этот тест должен быть необходимым дополнением для тестов по определению уровня холестерина, позволяет предсказывать сердечно-сосудистый риск, но не риск инсульта (5).

Итак, в атеросклеротических повреждениях обнаруживаются МПО, «обезображенный» ею о-Х-ЛПНП, и ЛП ФЛА<sub>2</sub>, которая это «безобразие» пытается удалить. Но там же обнаруживается еще один «дымящийся пистолет», самый крупнокалиберный. Это центральный игрок воспалительного процесса – С-реактивный белок (читается как Ц-реактивный).

### **СРБ в атеросклерозе. Хотели, как лучше, а получилось...**

У человека, как и у других млекопитающих, в воспалительном процессе есть «острая фаза» – процесс, который является важнейшим звеном неспецифического иммунитета. ОФ характеризуется, в основном:

- 1) повышением температуры,
- 2) изменением проницаемости сосудов,
- 3) изменением биосинтетического и метаболического профиля многих органов.

В развитии ОФ участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая.

Белки ОФ – это около 30 белков плазмы крови. Синтезируются они в печени; их

концентрации зависит от стадии заболевания и/или от масштабов повреждений. Синтез белков регулируется медиаторами, среди которых цитокины, анафилотоксины и глюкокортикоиды. Некоторые из медиаторов образуются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами и другими клетками. Важнейшие свойства большинства белков ОФ – их неспецифичность по отношению к первопричине воспаления и высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью заболевания и с его стадией. **Воспаление** – это не просто патологический ответ организма на инфекцию или на присутствие вредного агента: это процесс, который должен обеспечить выздоровление. Роль белков ОФ – ограничить очаг повреждения, удалить повреждающий фактор, восстановить нарушенную структуру.

СРБ – это центральный нападающий острой фазы воспаления. Как только в организме появляется чужеродный агент (бактерии, вирусы, частицы некротизированной ткани), это запускает синтез СРБ. И его уровень в сыворотке крови возрастает очень быстро (в первые 6-8 часов) и очень резко (в 20-100, а иногда и в 1000 раз!). Нормальная (базовая) концентрация СРБ в плазме здорового человека – 1,0 мг/л.

СРБ состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. Молекулярная масса каждой 21-23 кДа, что дает в целом около 100 000 кДа. На одной поверхности молекулы расположен специфический участок, с которым в присутствии ионов кальция связываются «чужие» лиганды (в частности, фосфохолин – гидрофобный компонент клеточных мембран). На другой стороне – специфический участок, который после того, как первый связался с лигандом и признал его врагом, включает систему уничтожения врага – систему классического каскада комплемента, сложный комплекс белков, предназначенных для удаления внеклеточных форм патогенов и чужеродных агентов. При острых инфекционных процессах уровни СРБ повышаются от 1 мг/л до сотен миллиграммов на литр. А если воспалительный процесс слабый, вялотекущий? В этом случае уровень СРБ повышается незначительно, но очень значимо.

Твердо установлено, что повышение базовых уровней СРБ позволяет оценить степень риска развития: острого ИМ, ишемического инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, еще не имеющих диагностированных ССЗ.

При концентрациях СРБ (мг/л) меньших 1, риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) минимален. При 1,1-1,9 – риск низкий. При 2,0-2,9 – умеренный. При больших, чем 3 мг/л, – высокий.

Но как СРБ связан с атеросклерозом? Доказано, что СРБ специфически связывается с о-Х-ЛПНП. А такой связанный СРБ активирует комплемент и инициирует воспалительный процесс в стенках артерий. И обнаруживается в местах преступлений: на воспаленной поверхности атеросклеротических сосудов, в бляшках в местах повреждений при остром ИМ. И, самое важное, повышение базовой концентрации СРБ связано с повышенным риском коронарных приступов даже в отсутствие гиперхолестеринемии. (6).

Пожалуй, одно из самых серьезных «вещественных доказательств «виновности» СРБ в атерогенезе – недавно синтезированный ингибитор СРБ, который может оказаться эффективным средством для ранней терапии острых ИМ. Ингибитор создан на основе комплекса СРБ и фосфохолина – природного лиганда (компонента бактериальных мембран), к которому СРБ имеет наибольшее сродство. В ингибитор входят 5 молекул палиндромного 1,6-бис фосфохолин-гексана, которые связываются с двумя пентамерами СРБ. В опытах с моделированной на мышах предрасположенностью к ИМ этот ингибитор СРБ уменьшал риск смертности и предотвращал увеличение зоны инфаркта (7). В общем,

вердикт мировой медицинской общественности о роли СРБ в индукции и развитии атеросклероза и его тяжелых осложнений единодушен: «виновен!». И, похоже, приговор окончательный и обжалованию не подлежит.

Таким образом, СРБ оказался двуликим Янусом. С одной стороны, он опознает и уничтожает врагов, а с другой... Однако двуликим Янусом оказался не только СРБ. «Двуличным» оказался и тот, кого всегда считали «хорошим»

## **И ты, X-ЛПВП!**

Разумеется, все, что здесь говорится о холестерине, неспецифическом иммунитете и атеросклерозе – сильное упрощение. На самом деле все гораздо сложнее (более подробную информацию можно найти на сайте [www.diakon-diagnostics.ru](http://www.diakon-diagnostics.ru)). Если сравнивать сложность метаболизма холестерина с многоходовыми схемами уклонения от налогов, последние будут выглядеть проще пареной репы. На самом деле есть много разных апополипротеинов, связанных с холестерином. Вот, например, хиломикроны, которые переносят «съеденный» холестерин из кишечника в печень. Очень не хилые частицы – диаметром до 500 нм. Диаметр X-ЛПВП – до 15 нм. Но какой он хороший! Ведь он удаляет избыточный холестерин из клеток органов и тканей и из крови. И, более того, у X-ЛПВП есть дополнительные антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные функции. X-ЛПВП связывается с полисахаридами бактериальных стенок; стимулирует движение клеток, выстилающих сосуды (эндотелий); ингибирует синтез факторов активации тромбоцитов эндотелиальными клетками; защищает эритроциты от проявления прокоагулянтной активности (что понижает вероятность образования тромбов). С X-ЛПВП связан особый фермент параоксоназа 1 (ПОН 1), который ингибирует окисление X-ЛПВП. ПОН 1 расщепляет токсичные окисленные липиды в составе о-X-ЛПВП и поэтому оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Можно ли было ожидать, что при воспалении X-ЛПВП из антиатерогенного становится с точностью до наоборот? Оказывается, при острой фазе воспаления снижается концентрация основного апопротеина X-ЛПВП – ApoA, который обеспечивает обратный транспорт холестерина. И, более того, также снижается уровень ПОН 1. Таким образом, при воспалительном процессе большинство из антиатерогенных функций X-ЛПВП превращаются в свою противоположность. И «хороший» X-ЛПВП становится «плохим». А уменьшение активности ПОН 1 в сыворотке – независимый показатель риска предрасположенности к ИБС и ИМ (8).

Так для чего же «хороший» X-ЛПВП при воспалении становится «плохим»? Ведь если окисление X-ЛПВП при воспалении – это побочный эффект действия спасительного неспецифического иммунитета, то переход в ОФ воспаления противовоспалительного X-ЛПВП в провоспалительную форму – это уже преднамеренный, запрограммированный механизм.

Чтобы тот, кто не сразу погиб от острой инфекции, медленно умирал от атеросклероза? Есть точка зрения, что X-ЛПВП в процессе эволюции возник как составная часть системы врожденного неспецифического иммунитета. И противовоспалительные свойства X-ЛПВП – это его дополнительная функция, направленная на подавление воспаления при отсутствии его острой фазы. А активация провоспалительных свойств X-ЛПВП при остром воспалении, как считается, усиливает воспалительный процесс, цель которого, как говорилось, восстановление нормы. А уж если при этом начинается атеросклероз, то извините, это уж как повелось, «одно лечим, другое...». А лечим сначала самое страшное

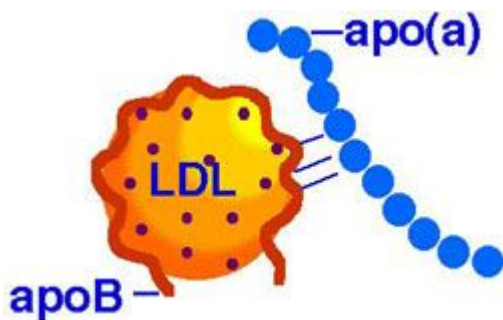
и неотложное. Выживем – там разберемся. Разобрались. У лиц с ССЗ действительно весьма часто обнаруживается именно провоспалительный и атерогенный вариант Х-ЛПВП (9).

Итак, воспаление «переводит» Х-ЛПВП из антиатерогенного состояния в проатерогенное, Но это, к несчастью, еще не все, что делает воспаление с Х-ЛПВП. Не будем забывать, что при воспалении, когда в дело вступает неспецифический иммунитет, активируется миелопероксидаза.

### МПО модифицирует Х-ЛПВП

Как оказалось, Х-ЛПВП также подвергается окислению за счет действия МПО. Частицы Х-ЛПВП, выделенные из атеросклеротических повреждений, содержат МПО. А АпоА частиц Х-ЛПВП, циркулирующих в плазме лиц с ССЗ, содержит много 3-нитротирозина и 3-хлортирозина, что является результатом активности МПО. Хлорирование и нитрирование АпоА приводит к уменьшению обратного транспорта холестерина, осуществляемого Х-ЛПВП. Полагается, что хлорноватистая кислота окисляет Х-ЛПВП, содержащийся в стенках артерий, а 3-хлортирозин в АпоА циркулирующих Х-ЛПВП – новый показатель клинически значимого атеросклероза (10).

Итак, Х-ЛПВП – действительно «хороший». Но до поры до времени. Как только в организме начинается воспалительный процесс, Х-ЛПВП становится «плохим».



### Этот загадочный липопротеин (a)

Обозначается он как Lp (a), и хотя «a» в этом обозначении – малое, проблемы с ним – большие. Lp (a) – опасный родственник «плохого» Х-ЛПВП. Собственно, это и есть Х-ЛПВП (он же LDL, low-density lipoprotein), но с «довеском», еще одним белком – апопротеином (a), который связан с АпоВ дисульфидной связью. Apo(a) – гликопротеин, его белковая часть состоит из доменов типа «kringle» (крэндель – англ.), имеющих гомологию с белками каскада коагуляции (свертывания крови): плазминогеном, тканевым активатором плазминогена и фактором XII. Плазминоген – предшественник (профермент) плазмина – основного фермента, расщепляющего фибриновые сгустки. Количество доменов «kringle» в молекуле Apo(a) у разных людей разное (от 12 до 51).

Уровни Lp (a) у разных индивидов могут находиться в широком диапазоне от менее 1 до более 1000 мг/л. Это предопределяется генетически – длиной гена Apo(a), точнее – количеством в нем доменов «kringle». У кого ген Apo(a) короткий – у того и жизнь может быть такой же. Ибо чем меньше размер апопротеина (a) – тем выше концентрация частиц Lp (a) в крови. А атерогенность у Lp (a) очень высокая. Синтезируется Lp (a) в печени объединением Х-ЛПВП и Апо (a) за счет дисульфидной связи, а вот катаболизируется, в отличие от других липопротеинов, в почках. Полагается, что Lp (a) с одной стороны участвует в метаболизме холестерина и триглицеридов, т.к. похож на Х-ЛПВП, а с другой – в коагуляции, т.к. имеет сходство с белками свертывания крови.

Действительно, повышенные уровни Lp (a) приводят не только к тяжелому атеросклерозу, но и к повышенному риску образования тромбов. Однако, в отличие от большинства

факторов риска, связанных с нарушением метаболизма холестерина, значения которых связаны с возрастом, курением, ожирением, неправильным образом жизни, гипертонией и полом (у мужчин риск атеросклероза выше), риски, связанные с повышенными уровнями Lp (a) не связаны ни с возрастом, ни с полом, ни с условиями жизни, ни с уровнями других холестерин, за исключением уровней Х-ЛПНП.

Повышенные уровни Lp (a) указывают на **генетический риск** грядущих коронарных событий и ишемических инсультов у лиц, в данный момент практически здоровых. Однако особой пользы такие оценки рисков могут и не принести. Из-за того, что уровни Lp (a) предопределяются генетически, понизить концентрацию Lp (a) в крови практически невозможно ни изменением диеты, ни снижением веса, ни препаратами, обычно применяемыми для снижения холестерина (статины). Тем не менее, измерять уровни Lp (a) рекомендуется лицам с ранними проявлениями ССЗ, тем, у кого среди близких родственников отмечены частые случаи ССЗ и тем, у кого терапия, направленная на снижение холестерин, их не снижает (11).

Итак, согласно современным представлениям атеросклероз – это вызываемый неспецифическим иммунитетом вялотекущий воспалительный процесс, идущий в стенках сосудов. Однако в последнее время было сделано весьма волнующее (и еще больше тревожащее) открытие. Стало ясным, что неспецифический иммунитет активируется различными и крайне неожиданными факторами, не имеющими отношения ни к инфекциям, ни к чужеродным агентам. Такими факторами могут быть:

- 1) внутренние (эндогенные) нарушения метаболизма,
- 2) гомеостатические стрессы (стрессы, которые нарушают координирование физиологических процессов, поддерживающих большинство устойчивых состояний организма»),
- 3) преддиабетические состояния,
- 4) ранние нарушения тканей (почечных, легочных, соединительных), а также
- 5) внешние факторы, не связанные с внедрением в организм чужеродных агентов.

В целом, объяснить с позиций классических представлений об иммунитете, основанных на распознавании «свой – чужой», такую активацию неспецифического иммунитета довольно трудно. Новая модель активации неспецифического иммунитета названа «моделью опасности» (danger model). О каких опасностях она предупреждает? Вялотекущее воспаление, тестируемое по повышению базовых уровней С-реактивного белка, определяется множеством факторов (12):

## **ПОВЫШАЮТ СРБ**

### **Социальные условия и факторы, связанные с образом жизни**

Низкий социо-экономический статус

Непосещение религиозных служб

Курение

Чрезмерные физические нагрузки

Неврологические и психологические расстройства

Деменция,

Снижение когнитивных функций,

Депрессия  
Нервное истощение  
Психологически тяжелые условия работы,  
Моральная слабость (frailty)  
Посттравматический стресс  
Острая никотиновая абстиненция  
Возраст

#### **Факторы, связанные с диетой**

Постоянное употребление пищи, перегруженной сахарами,  
Пищевые гликотоксины (dietary glycotoxins),  
Низкое содержание антиоксидантов в пище  
Диеты с высоким содержанием белка  
Диеты с высоким содержанием гликозилированных соединений

#### **Факторы, связанные с обменом веществ**

Ожирение (согласно современным представлениям, ожирение связано с вялотекущим воспалением – прим. авт.).  
Нарушения метаболизма глюкозы (инсулинрезистентность, повышенные уровни глюкозы натощак, диабет)  
Нарушения метаболизма липидов, связанных с холестерином, повышенные уровни триглицеридов,  
Метаболический синдром  
Коронарные расстройства  
Мерцательная аритмия (atrial arrhythmias),  
Ненормальное расположение электрокардиографической оси сердца (abnormal electrocardiographic T-axis)  
Гипертензия  
Заболевания легких  
Хронические заболевания почек (ранние стадии)  
Периодонтитные заболевания  
Лекарственная терапия  
Гормонозаместительная терапия (пероральная, но не черезкожная)  
Контрацептивы,  
Хроническое употребление кокаина  
**Факторы окружающей среды**  
Загрязненный воздух

#### **ЧТО ПРЕДСКАЗЫВАЮТ ПОВЫШЕННЫЕ БАЗОВЫЕ УРОВНИ СРБ**

Атеросклероз и его осложнения (инфаркты миокарда, ишемические инсульты)  
Диабет 2 типа  
Увеличение веса (см. выше примечание об ожирении – авт.)  
Метаболический синдром,  
Гипертензию  
Фибрилляцию предсердий

#### **ПОНИЖАЮТ УРОВНИ СРБ**

Потеря веса,  
Повышенная физическая активность,  
Умеренное потребление алкоголя  
Лекарственная терапия (статины, фибраты, ниацин, бета-блокаторы, метформин, тамоксифен (tamoxifen) в малых дозах, черезкожный нитроглицерин



Но что это все означает? Что это побочный эффект мощной артиллерии неспецифического иммунитета, которая поражая смертельного врага, бьет и по своим?

Или, может, в каких-то особых условиях организм подает команду «Огонь на меня!»?

Мы под Колпиным скопом лежим  
И дрожим, прокопченные дымом.  
Надо все-таки бить по чужим,  
А она – по своим,  
По родимым.

Post scriptum. Согласно статистике ВОЗ, Россия занимает первое место в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. От них умирает 57% наших соотечественников. Из каждых 100 тысяч только от инфаркта миокарда ежегодно умирает 330 мужчин и 154 женщины, от инсультов – 204 мужчины и 151 женщина. Всего от сердечно-сосудистых заболеваний в России погибает 1 300 000 человек в год.

## Литература

1. Barter PJ et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006; 259(3):247-258.
2. Klebanoff S J Myeloperoxidase: friend and foe. *J. Leukoc. Biol.* 2005, 77: 598–625.
3. Tsimikas S. Oxidized Low-density Lipoprotein Biomarkers in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8 (1):55-61.
4. Mayr M et al. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(12): 2436-2443
5. Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2(10):529-535.
6. Ridker PM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10):1644-1648.
7. Pepys MB et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440(7088):1217-1221.
8. Mackness B et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 2003;107(22):2775-2779.
9. Navab M et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med.* 2005;37 (3):173-178.
10. Zheng L et al Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2004;114(4):529-541.
11. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(5):389-395.
12. Tzirpanlis G, Inflammation in Atherosclerosis and Other Conditions: A Response to Danger. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28: 211–217)

Более подробную информацию об атеросклерозе и его диагностике можно найти на сайте [www.diakon-diagnostics.ru](http://www.diakon-diagnostics.ru) (ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино Московской обл.).

Интернет-журнал «Коммерческая биотехнология» <http://www.cbio.ru/>

Сокращенный журнальный вариант статьи напечатан в журнале «Химия и жизнь» № 12-2006, с. 30-36.