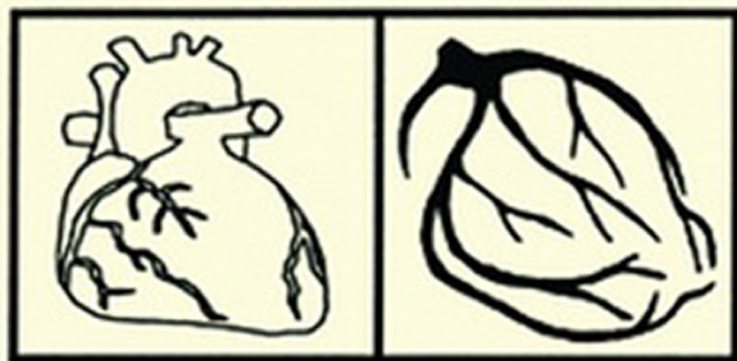

РУКОВОДСТВО



А.Н.Окороков

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атеросклероз — это вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая накопление липидов, липопротеинов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) сосудистой стенки (ВОЗ, 1958).

С учетом современных представлений о патогенезе и морфогенезе атеросклероза целесообразно пользоваться следующим определением этого заболевания: «Атеросклероз — заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, характеризующееся отложением во внутренней оболочке сосуда апопротеин-В-содержащих липопротеинов и доставляемого ими холестерина с вовлечением в патологический процесс клеток (макрофагов, лимфоцитов, гладкомышечных клеток, тромбоцитов), цитокинов с последующим реактивным разрастанием соединительной ткани и образованием фиброзных бляшек в артериальной стенке» (А. Н. Климов, 1987, с изменениями).

Атеросклероз относится к наиболее распространенным заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Социальное значение атеросклероза огромно, так как это заболевание является основой развития ишемической болезни сердца, инсультов, нарушений сердечного ритма, хронической недостаточности кровообращения, гангрены нижних конечностей и, следовательно, наиболее частой причиной смерти.

В 1912 г. Н. Н. Аничков предложил «холестериновую теорию» возникновения атеросклероза, в основе которой лежало представление об этом заболевании как о процессе инфильтрации холестерина в стенки артерии. В последующем это получило отражение в знаменитой и категоричной формуле Н. Н. Аничкова (1915): «Без холестерина не может быть атеросклероза». В настоящее время для выражения сути атеросклероза с учетом современных представлений А. Н. Климов предлагает формулу: «Без атерогенных липопротеинов нет атеросклероза».

Учитывая вышеизложенное, целесообразно рассмотреть основы метаболизма липопротеинов и холестерина.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О МЕТАБОЛИЗМЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ

В плазме крови человека находятся следующие основные липиды: холестерин неэстерифицированный и эстерифицированный, триглицериды, фосфолипиды, неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты. Суммарное содержание всех перечисленных липидов в плазме крови колеблется у здоровых взрослых людей от 4 до 8 г/л. Нормальные уровни липидов крови представлены в табл. 7–1.

Основными липидами, участвующими в патогенезе атеросклероза, являются холестерин и триглицериды.

Метаболизм холестерина

Роль холестерина в организме человека чрезвычайно велика. Холестерин выполняет важные физиологические функции:

Таблица 7–1. Содержание липидов в плазме крови здоровых взрослых людей (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999)

Название липидов	Содержание липидов	
	г/л	ммоль/л
Общие липиды	4–8	
Холестерин общий	1,5–2,5	3,88–6,46
Триглицериды	0,5–1,9	0,56–2,15
Фосфолипиды (без сфингомиелинов)	1,1–2,75	1,41–3,62
Сфингомиелины	0,3–0,6	0,41–0,82
Неэстерифицированные жирные кислоты	0,08–0,2	0,28–0,71

- является пластическим материалом, входит в состав мембраны всех клеток и обеспечивает их стабильность;
- используется для синтеза желчных кислот, необходимых для эмульгирования и всасывания жиров в тонком кишечнике;
- служит предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (глюко- и минералокортикоидов), а также половых гормонов (эстрогенов, андрогенов), без холестерина синтез этих гормонов невозможен;
- используется для синтеза витамина D.

В организме взрослого человека содержится около 140 г холестерина (приблизительно 2 мг холестерина на 1 кг массы тела).

Все количество холестерина сосредоточено в 3 пулах:

- пул, быстро обменивающийся (пул А, около 30 г), включает холестерин печени и других паренхиматозных органов, холестерин, содержащийся в кишечной стенке и плазме крови. Обновление этого пула происходит ежедневно со скоростью приблизительно 1 г/сутки и, следовательно, весь пул А обновляется в течение 30 суток;
- пул, медленно обменивающийся (пул Б, около 50 г), включает холестерин всех других органов и тканей, кроме нервной системы и соединительной ткани;
- пул, очень медленно обменивающийся (пул В, 60 г холестерина), объединяет холестерин головного мозга, нервов и соединительной ткани. Скорость обновления холестерина этого пула очень мала и может исчисляться месяцами и годами, что особенно относится к белому веществу головного мозга.

Ежедневно организм расходует около 1200–1300 мг холестерина (образование желчных кислот, стероидных гормонов, экскреция с калом, потеря со слущивающимся эпителием кожи и секретом сальных желез), используя запасы быстро обменивающегося пула. Для восполнения этих потерь, то есть для восстановления запасов быстро обменивающегося пула, организм синтезирует около 800–1000 мг/сутки и, кроме того, использует холестерин, поступающий с пищей (ежедневно около 400–500 мг). Метаболизм холестерина представлен на рис. 7–1.

Всасывание холестерина, поступающего с пищей, происходит в тонкой кишке. Следует отметить, что в тонкую кишку поступает не только пищевой (экзогенный), но и эндогенный холестерин. В целом, в кишечник поступает около 1,8–2,5 г холестерина (экзогенного и эндогенного) из следующих источников:

- холестерин пищи (около 500 мг/сутки);
- холестерин желчи (в составе желчи в 12-перстную кишку ежедневно выделяется около 1–2 г неэстерифицированного холестерина);
- холестерин, содержащийся в слущенном эпителии желудочно-кишечного тракта и кишечном соке (около 500 мг/сутки).

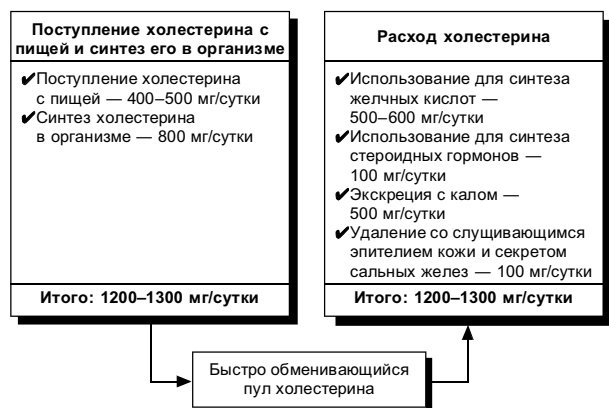


Рис. 7–1. Метаболизм холестерина в организме здорового человека.

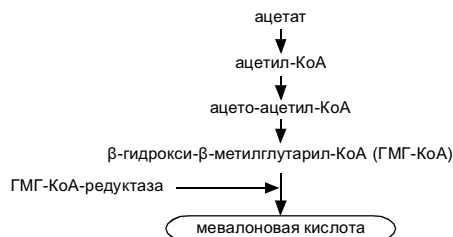
Часть холестерина кишечного содержимого подвергается в толстой кишке воздействию ферментов микробной флоры, превращается в копростерин и выделяется с калом.

Всасывание холестерина происходит в неэстерифицированной форме в составе смешанных жировых мицелл, состоящих из желчных кислот, жирных кислот, моноглицеридов, фосфолипидов.

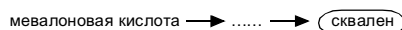
Синтез холестерина осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, при этом в гепатоцитах синтезируется около 80 %, в стенке тонкой кишки — 10 %, в коже около 5 % всего количества холестерина. Таким образом, главным источником эндогенного холестерина является печень.

Биосинтез холестерина включает около 25 реакций, которые катализируются соответствующими ферментами. Упрощенно синтез холестерина можно представить в виде 3 основных стадий:

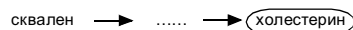
1-я стадия - образование мевалоновой кислоты



2-я стадия - образование сквалена



3-я стадия - образование холестерина



Несмотря на то, что в синтезе холестерина участвует большое количество ферментов, ключевым и определяющим скорость образования холестерина считается фермент гидроксиметил-глутарил-KoA-редуктаза (ГМГ-KoA-редуктаза). Блокирование активности этого фермента является важнейшим механизмом действия статинов — наиболее активных гиполипидемических средств.

Как указывалось выше, основным поставщиком эндогенного холестерина является печень, но она сама также нуждается в холестерине для обеспечения жизнедеятельности гепатоцитов. Потребность печени в холестерине удовлетворяется как за счет его синтеза гепатоцитами, так и путем поступления его из крови.

При дефиците холестерина в гепатоцитах (например, под влиянием приема статинов или при различных патологических процессах в печени) происходит активация расположенных на поверхности гепатоцитов специфических рецепторов, осуществляющих распознавание и захват липопротеинов низкой плотности, богатых холестерином. Речь идет о рецепторах к апопротеинам В и Е. Эти рецепторы участвуют в регуляции уровня холестерина в крови. Активация рецепторов приводит к понижению содержания холестерина в плазме крови.

Более подробно о механизме проникновения холестерина в клетку и его внутриклеточном метаболизме см. в разделе «Строение, функция и метаболизм липопротеинов». Катаболизм холестерина осуществляется в печени (здесь происходит окисление холестерина в желчные кислоты), надпочечниках (образование из холестерина кортикостероидных гормонов), яичниках (образование стероидных половых гормонов) (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999).

Метаболизм триглицеридов

Триглицериды являются эфирами трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот, которые могут быть насыщенными (отсутствуют двойные связи), моновенасыщенными (присутствует одна двойная связь) и полиненасыщенными (имеются две и более двойные связи).

Физиологическая роль триглицеридов очень велика, так как в результате их расщепления образуются жирные кислоты, которые подвергаются в дальнейшем β-окислению с образованием энергии. Следовательно, триглицериды являются в конечном итоге источником энергии для скелетной мускулатуры и миокарда.

Триглицериды (нейтральные жиры) поступают в организм человека с пищей (около 60–80 г/сутки). В тонкой кишке триглицериды подвергаются воздействию панкреатической липазы и расщепляются на жирные кислоты и моноглицериды. Далее эти соединения включаются в состав смешанных жировых мицелл. Мицеллы состоят из солей желчных кислот, фосфолипидов, неэстерифицированного холестерина, жирных кислот, моноглицеридов. Мицеллы проникают внутрь эпителиальных клеток тонкой кишки и затем в этих клетках-энтероцитах из жирных кислот и моноглицеридов вновь ресинтезируются под влиянием комплекса ферментов — триглицеридсинтетазы в триглицериды, которые поступают в кровь и включаются в состав хиломикронов, являющихся их транспортной формой. О метаболизме хиломикронов — см. в разделе «Строение, функция и метаболизм липопротеинов».

Наряду с экзогенными (пищевыми) триглицеридами можно выделять также эндогенные триглицериды, которые синтезируются в печени.

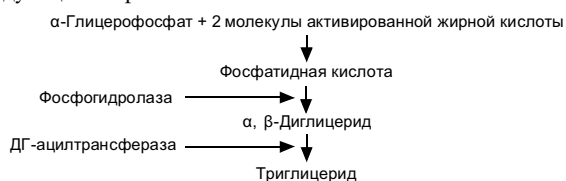
95 % всех триглицеридов организма сосредоточено в жировой ткани, выполняющей роль энергетического резерва. В жировой ткани интенсивно протекают процессы липолиза и ресинтеза триглицеридов, а также гликолиз, окисление глюкозы в пентозном цикле, β-окисление жирных кислот, синтез жирных кислот и их мобилизация (высвобождение), цикл трикарбоновых кислот.

Как источник энергии триглицериды жировой ткани могут быть использованы только после расщепления или гидролиза. В результате гидролиза (липолиза) образуются неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты и глицерин.

Липолиз в жировой ткани осуществляется несколькими ферментами — липазами. Наиболее важное значение имеют гормоночувствительная липаза (триглицерид-

липаза), диглицеридлипаза и моноглицеридлипаза. Триглицеридлипаза находится в жировой ткани в неактивной форме, активируют ее катехоламины, глюкагон, тироксин, глюкокортикоиды, гормон роста, кортикотропин. Под влиянием гормоночувствительной триглицеридлипазы, а затем ди- и моноглицеридлипаз (они действуют на промежуточные продукты липолиза) образуются конечные продукты расщепления жиров — неэстерифицированные жирные кислоты и глицерин. Неэстерифицированные жирные кислоты поступают в кровоток, далее в миокард, скелетные мышцы и используются в качестве энергетических субстратов, так как β -окисление свободных жирных кислот приводит к образованию энергии.

В жировой ткани активно функционирует также механизм образования триглицеридов (нейтральных жиров) из неэстерифицированных жирных кислот и глицерина после предварительной активации этих веществ. Активной формой глицерина является α -глицерофосфат, его образование связано с процессами гликолиза. Схематично образование триглицеридов можно представить следующим образом:



Для синтеза триглицеридов в печени также необходима вначале активация глицерина — превращение его в α -глицерофосфат. Образование α -глицерофосфата в печени происходит, в отличие от жировой ткани, двумя путями. Один путь — образование α -глицерофосфата за счет фосфорилирования глицерина при участии АТФ и фермента глицерокиназы, второй путь — образование α -глицерофосфата в ходе гликолиза и гликогенолиза. Далее процесс синтеза триглицеридов в печени протекает так же, как и в жировой ткани.

Строение, функция, метаболизм липопротеинов

Липиды находятся в плазме крови в связанной с белками форме, при этом неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) циркулируют в комплексе с альбуминами, а триглицериды, неэстерифицированный и эстерифицированный холестерин и фосфолипиды в составе липидно-белковых комплексов — липопротеинов.

Липопротеины (липопротеиды) — высокомолекулярные водорастворимые частицы, представляющие собой комплексы липидов и белков (апопротеинов), обеспечивающие транспорт липидов в кровеносном русле и доставку их в различные органы и ткани.

Роль липопротеинов в жизнедеятельности организма очень важна, они не только осуществляют транспорт экзогенных (пищевых) и эндогенных (синтезированных) в печени липидов в кровь и затем к местам утилизации и депонирования, но также транспортируют жирорастворимые витамины, гормоны, некоторые антиоксидантные вещества.

Строение липопротеинов

Все липопротеины имеют сферическую форму. Структура липопротеинов различных классов сходная. Липопротеиновая частица имеет центральную часть («ядро» липопротеина) и наружную часть — оболочку. Внутренняя часть («ядро», центральная зона) содержит триглицери-

ды и эфиры холестерина — неполярные липиды, которые не растворяются в воде и поэтому не могут транспортироваться в токе крови в чистом виде (не в составе липопротеинов). Внутренняя часть липопротеиновой частицы является гидрофобной. Оболочка липопротеинов состоит из белка — апопротеина и полярных, растворимых в воде липидов — неэстерифицированного холестерина и фосфолипидов. Таким образом, оболочка липопротеинов представляет собой гидрофильный слой, защищающий гидрофобное «ядро» от водной среды и одновременно обеспечивающий растворимость липопротеиновой частицы и ее транспорт в крови. Фосфолипиды и неэстерифицированный холестерин составляют 30–70 % липопротеиновой оболочки, остальную ее часть занимает белок — апопротеин (Г. Е. Добрецов и соавт., 1982). Фосфолипиды и неэстерифицированный холестерин в наружной оболочке липопротеинов расположен таким образом, что их полярные группы направлены наружу, а неполярные гидрофобные группы — внутрь липопротеиновой частицы. Схема строения липопротеинов представлена на рис. 7–2.

Гидрофобный центр (триглицерид и эстерифицированный холестерин)

■ Апопротеин
 □ Свободный холестерин
 ○ Фосфолипид

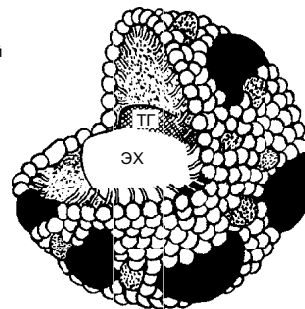


Рис. 7–2. Структура липопротеина (McIntyre, Harry, 1991).

Аполипопротеины

Аполипопротеины (апопротеины, апо) являются белковыми компонентами оболочки липопротеинов и выполняют следующие важнейшие функции:

- являются структурными белками (поддерживают структуру оболочки липопротеиновых частиц);
- участвуют в транспорте липидов в кровотоке от места их синтеза к периферическим тканям, а также в переносе холестерина в печень для последующего его метаболизма;
- обеспечивают взаимодействие липопротеинов со специфическими рецепторами на мембранах клеток, регулируя гомеостаз холестерина;
- регулируют активность некоторых ферментов липидного обмена.

Апопротеины обозначаются буквами латинского алфавита. Различают следующие семейства апопротеинов:

- апопротеины А (апоА-I, апоА-II, апоА-IV);
- апопротеины В (апо В-100 и апо В-48);
- апопротеины С (апо С-I, апо С-II, апо С-III);
- апопротеин D;
- апопротеин E;
- апопротеин (а);
- минорные апопротеины (апопротеин F, пролин — богатый белок, апопротеин J).

Липопротеины отличаются между собой различным содержанием апопротеинов. В хиломикронах содержатся преимущественно апо С-II и апо В-48, в ЛПОНП — апо В-100 и апо С-III, в ЛПНП — основным апопротеином

является апо В-100, в ЛПВП — главными апопротеинами являются апо А-I и апо А-II.

На основании изучения распределения апопротеинов среди различных классов липопротеинов стало возможным даже классифицировать их по этому признаку:

- апо В-содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, хиломикроны, ЛП (а));
- апо А-содержащие липопротеины (ЛПВП);
- апо Е-содержащие липопротеины (хиломикроны, ЛПВП).

В аспекте участия липопротеинов в патогенезе атеросклероза следует обратить внимание прежде всего на апо В-содержащие липопротеины, которые являются атерогенными (за исключением хиломикронов) и апо А-содержащие липопротеины, обладающие антиатерогенными свойствами.

Апопротеины А

Семейство апопротеинов А включает: апо А-I, апо А-II и апо А-IV.

Апопротеин А-I (апо А-I) содержится в ЛПВП в самом большом количестве по сравнению с другими апо-белками, его молекулярная масса 28,3 кДа. Апопротеин А-I синтезируется в стенке тонкой кишки и в печени в виде неактивного преапобелка. Затем в кровотоке в составе еще не окончательно сформированного липопротеина преапобелок превращается в активный апопротеин А-I.

Ген, контролирующий синтез апо А-I, полностью расщипован и находится на хромосоме 11. В организме человека за сутки синтезируется 12,2 мг апо А-I на 1 кг массы тела.

Апопротеин А-I выполняет следующие функции:

- является структурным белком в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), т. е. составляет около 70 % общей массы белка в этих липопротеиновых частицах;
- активирует фермент лецитин-холестерин-ацилтрансферазу (ЛХАТ), участвующий в эстерификации холестерина;
- связывает холестерин и участвует в его транспорте из периферических тканей в печень, где он окисляется в желчные кислоты;
- является лигандом во взаимодействии с клетками печени и почек, где преимущественно происходит катаболизм ЛПВП.

Апопротеин А-II (апо А-II) составляет около 20 % всех белков ЛПВП, присутствует также в хиломикронах, имеет молекулярную массу 8690 Да. Апо А-II синтезируется в стенке тонкой кишки и печени. Ген, кодирующий образование апо А-II, расположен на хромосоме 1. За сутки в организме человека синтезируется около 5,5 мг апо А-II на 1 кг массы тела.

Апопротеин А-II выполняет следующие функции:

- является структурным белком в ЛПВП;
- активирует печеночную триглицеридлипазу, участвующую в деградации хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

Апопротеин А-IV (апо А-IV) содержится в оболочке ЛПВП и хиломикронах, однако основная масса апо А-IV циркулирует в крови в свободной, не связанной с липопротеиновой частицей форме. Предполагается, что апо А-IV вытесняется с поверхности ЛП — комплексов апопротеином С, который поступает на хиломикроны с ЛПВП. Это обстоятельство считают причиной того, что апо А-IV присутствует в крови, главным образом, в свободном виде. Апо А-IV синтезируется в тонкой кишке, молекулярная масса колеблется от 44 до 46 кДа, синтез его контролируется геном, расположенным на 11-й хромосоме вместе с

геном апо А-I и апо С3, однако синтез апо А-IV происходит независимо от апо А-I.

Апопротеин А-IV выполняет следующие функции:

- участвует в секреции хиломикронов стенкой тонкого кишечника и обратном транспорте холестерина;
- активирует фермент ЛХАТ и вместе с ним участвует во взаимопревращении подфракций ЛПВП.

Апопротеины В

Апопротеины В входят в состав всех атерогенных липопротеидов. Известны две основные формы апопротеинов В: апопротеин В-100 (апо В-100) и апопротеин В-48 (апо В-48). Цифровые обозначения предложены Kane (1980), который максимальную молекулярную массу одного апопротеина В принял за 100, а молекулярная масса второго составила 48 % молекулярной массы первого. Молекулярная масса апо В-100 составляет 512 кДа, апо В-48 — 241 кДа.

Апопротеин В-100 (апо В-100) входит в состав оболочки ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, причем, в ЛПНП апо В-100 составляет около 96–98 %, а в ЛПОНП — около 40 % общей массы белка.

Апо В-100 синтезируется в гепатоцитах в количестве около 10 мг/кг массы тела, синтез его контролируется геном, расположенным на хромосоме 2.

Апопротеин В-100 выполняет следующие функции:

- является структурным белком в ЛПНП и ЛПОНП;
- обеспечивает узнавание и связывание с рецептором к ЛПНП на поверхности гепатоцитов и других клеток (апо В, Е — рецептора).

Апопротеин В-48 (апо В-48) входит в состав белков оболочки хиломикронов, синтезируется в стенке кишечника (синтез стимулируется приемом жирной пищи). Образование апо В-48 контролируется геном, расположенным на хромосоме 2 (этот же ген контролирует синтез апо-В-100).

Апопротеин В-48 выполняет следующие функции:

- участвует в формировании хиломикронов и ЛПОНП энтероцитами;
- является структурным белком хиломикронов.

Апопротеины С

Семейство апопротеинов С включает 3 белка: апо С-I, апо С-II, апо С-III.

Апопротеин С-I входит в состав оболочки хиломикронов и ЛПОНП, синтезируется в печени, имеет молекулярную массу 6225 Да, синтез кодируется геном, локализованным вместе с генами апо С-II и апо Е в проксимальном конце длинного плеча 19-й хромосомы.

Апопротеин С-I выполняет следующие функции:

- стимулирует активность фермента ЛХАТ, и тем самым участвует в эстерификации свободного холестерина, поступающего на ЛПВП с ЛПОНП в ходе липопротеидлипазной реакции;
- участвует в регуляции катаболизма хиломикронов и ЛПОНП.

Апопротеин С-II (апо С-II) входит в состав оболочки хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Апо С-II имеет молекулярную массу 8824 Да, синтезируется в печени. Синтез кодируется геном, локализованным в 19-й хромосоме (вместе с генами апо С-I и апо Е).

Главная функция апо С-II — активация липопротеиновой липазы, гидролизующей триглицериды хиломикронов и ЛПОНП.

Апопротеин С-III (апо С-III) входит в состав оболочки хиломикронов и ЛПОНП, синтезируется в печени,

имеет молекулярную массу 8764 Да. Синтез кодируется геном, расположенным на хромосоме 11.

Точная роль апо С-III в метаболизме липидов пока не определена. Предполагается, что он ингибирует активность липопротеиновой липазы и участвует в регуляции катаболизма хиломикронов и ЛПОНП.

Апопротеины D

Апопротеин D обнаруживается во всех классах липопротеинов, но главным образом в ЛПВП и ЛПОНП. Предполагается, что он вырабатывается в печени, и его синтез кодируется геном, расположенным в хромосоме 3. Молекулярная масса апопротеина D — 19259 Да.

Точная функция апопротеина D окончательно не выяснена, предполагается, что он играет роль в транспорте эстерифицированного холестерина и, возможно, в регенерации нервных волокон, т. к. вместе с апопротеином E накапливается в регенерирующих нервах (Boyles и соавт., 1990).

Апопротеин E

Апопротеин E (апо E) обнаруживается в оболочке всех классов липопротеинов, но преимущественно в липопротеинах высокой плотности и хиломикронах. Молекулярная масса апо E 34 кДа, он синтезируется клетками печени, головного мозга (астроцитами), макрофагами, гладкомышечными клетками, в стенке кишечника (в небольшом количестве). Ген, кодирующий синтез апо E располагается в хромосоме 19. В настоящее время установлен полиморфизм апо E. Обнаружены 3 основных аллеля гена апо E ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) и его продукты E2, E3, E4, которые различаются аминокислотным составом в положениях 112 и 158. Выявлены 6 фенотипов апо E: 3 гомозиготных (E2:E2, E3:E3, E4:E4) и 3 гетерозиготных (E2:E3, E2:E4, E3:E4). Генетические аллели и фенотипы апо E встречаются с различной частотой в разных группах населения. Наиболее часто встречаются E3:E3 гомозиготы и гетерозиготы E2:E3, E3:E4. Атеросклеротический процесс чаще развивается у лиц с фенотипом E4:E4 и E2:E2. Фенотип E3:E3 считается нормальным, т. к. чаще всего встречается у здоровых людей.

Апопротеин E выполняет следующие функции:

- участвует в доставке холестерина к тканям от места синтеза или всасывания в составе липопротеиновых частиц, т. к. взаимодействует со специфическими апо В, Е-рецепторами, расположенными на мембранах гепатоцитов и клеток периферических тканей;
- принимает участие в удалении липопротеинами высокой плотности холестерина из мембран клеток, в том числе из артерий;
- участвует в образовании антиатерогенных липопротеинов высокой плотности;
- принимает участие в регенерации поврежденных периферических нервов.

Апопротеин (а)

Апопротеин (а) наряду с апопротеином В входит в состав оболочки атерогенного липопротеина (а). Апопротеин (а) синтезируется в печени, его молекулярная масса колеблется от 300 до 800 кДа. Синтез его кодируется геном, расположенным на 6-й хромосоме. По своей структуре апопротеин (а) сходен с плазминогеном.

Физиологическая роль апопротеина (а) окончательно не установлена, предполагается его участие в гемокоагуляции, благодаря конкуренции апопротеина (а) с плазминогеном за места связывания на эндотелиоци-

тах (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999). Кроме того, апопротеин (а), как и липопротеин (а), рассматривается как независимый фактор риска ИБС.

Минорные апопротеины

Апопротеин F содержится в ЛПВП, имеет молекулярную массу около 28 кДа. Функция апопротеина F неизвестна.

Пролин-богатый белок содержится в хиломикронах, имеет молекулярную массу 74 кДа, функция неизвестна.

Апопротеин J содержится преимущественно в липопротеинах очень высокой плотности (подфракция ЛПВП), имеет молекулярную массу 70 кДа. Апопротеин J участвует в солюбилизации липидов, обеспечивает их транспорт в кровотоке, а также отток холестерина из поврежденных клеток.

Классификация липопротеинов

Липопротеины классифицируются на основании их различий в таких характеристиках, как электрофоретическая подвижность (например, в полиакриламидном геле), гидратированная плотность, скорость флотации при аналитическом ультрацентрифугировании, состав апопротеинов в липопротеиновых частицах, средний диаметр липопротеинов, содержание в них липидов.

Наиболее распространена классификация, основанная на скорости флотации липопротеинов в растворе определенной плотности в гравитационном поле при аналитическом ультрацентрифугировании.

В зависимости от плотности и скорости флотации различают следующие классы липопротеинов:

- хиломикроны (ХМ);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Широкое распространение получил метод определения различных классов липопротеинов в зависимости от их электрофоретической подвижности по отношению к глобулинам плазмы. На основании данных электрофоретического исследования выделяют:

- хиломикроны (остаются на старте аналогично β -глобулинам);
- пре- β -липопротеины (пре- β -ЛП) занимают положение α_1 -глобулинов;
- α -липопротеины (α -ЛП) занимают положение α_2 -глобулинов.
- β -липопротеины (β -ЛП) занимают положение β_2 -глобулинов.

Липопротеины, выявленные методом электрофореза, идентичны классам липопротеинов, выделенным при аналитическом ультрацентрифугировании, поэтому обычно в клинической практике их отождествляют. Следовательно, практический врач может считать, что

- пре- β -ЛП — это ЛПОНП,
- β -ЛП — это ЛПНП,
- α -ЛП — это ЛПВП.

Заслуживает внимания классификация липопротеинов, предлагаемая А. Н. Климовым и Н. Г. Никульчевой (1999). Авторы выделяют следующие группы липопротеинов (в зависимости от преобладания в них того или иного белка или липида):

- апо А- и апо В-содержащие липопротеины;
- липопротеины, богатые триглицеридами (хиломикроны и ЛПОНП);

- липопротеины, богатые холестерином (ЛПНП, ЛППП);
- липопротеины, богатые фосфолипидами (ЛПВП).

Такой подход к классификации липопротеинов интересен, прежде всего, с точки зрения участия их в патогенезе атеросклероза. Липопротеины, богатые триглицеридами (за исключением хиломикронов) и холестерином, являются атерогенными, т. е. участвуют в развитии атеросклероза, а липопротеины, богатые фосфолипидами, наоборот, обладают антиатерогенным эффектом.

Функция и метаболизм липопротеинов

Липопротеины, богатые триглицеридами

К этой группе липопротеинов относятся хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности.

Хиломикроны

Хиломикроны — липопротеины, являющиеся транспортной формой экзогенных (пищевых) триглицеридов нейтрального жира. Они транспортируют экзогенные (пищевые) жиры — триглицериды из кишечника в печень и к местам утилизации и депонирования (скелетная мускулатура, миокард, жировая ткань). Хиломикроны переносят в течение суток около 70–150 г триглицеридов.

Хиломикроны образуются в эндоплазматическом ретикулементе энтероцитов в виде неактивных прехиломикронов. Далее прехиломикроны проникают в мезентериальные лимфатические сосуды, затем поступают с током лимфы в грудной лимфатический проток и, наконец, в кровь. В лимфе, а затем, в кровеносном русле прехиломикроны взаимодействуют с ЛПВП, увеличивают содержание апопротеинов С, получают апопротеин Е и превращаются в зрелые хиломикроны. Апо А и апо В-48 синтезируются в кишечнике и присутствуют в синтезированных хиломикронах.

Физико-химические свойства и состав хиломикронов представлены в табл. 7–2.

Таблица 7–2. Физико-химические свойства и состав хиломикронов

Показатели	Величины
Плотность	0,93 г/мл
Диаметр частиц	100–1100 нм
Молекулярная масса	400–500 × 10 ³ кДа
Скорость флотации	более 400 Sf
Химический состав	
• белок	1–2 %
• холестерин общий	2–7 %
• холестерин эстерифицированный	46 % от общего холестерина
• фосфолипиды	3–9 %
• триглицериды	80–95 %
Основные апопротеины	В-48, С-I, С-II, С-III, Е, А-II, А-IV
Период полужизни	5–20 мин
Основные функции хиломикронов:	
транспорт пищевых триглицеридов в печень, мышцы, жировую ткань, а также транспорт жирорастворимых витаминов	

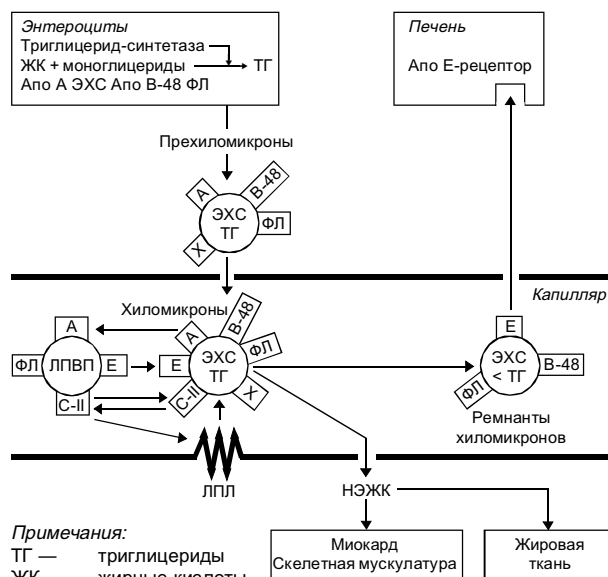
Период полураспада хиломикронов составляет 5–20 мин, плазма здоровых людей (при взятии крови натощак после 10–12 ч голодания) не содержит хиломикронов.

Катаболизм хиломикронов

Как было указано выше, после поступления в кровь хиломикроны получают апопротеины Е, С-I, С-II, С-III от липопротеинов высокой плотности. В крови хиломикроны подвергаются воздействию фермента липопротеи-

новой липазы (липопротеинлипазы), которая активируется апопротеином С-II, являющимся обязательным компонентом хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Липопротеинлипаза расположена на внутренней поверхности эндотелия капилляров жировой ткани, скелетной мускулатуры, миокарда, лактирующей молочной железы. Под влиянием активированной липопротеинлипазы происходит гидролиз триглицеридов в составе хиломикронов с образованием неэстерифицированных (свободных) жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в жировую ткань, скелетную мускулатуру, миокард. В этих тканях свободные жирные кислоты подвергаются β-окислению, в результате чего образуется АТФ, т. е. в этих тканях свободные жирные кислоты используются в качестве энергетического субстрата. По мере расщепления триглицеридов хиломикроны ремодулируются, уменьшаются в размерах; холестерин, фосфолипиды, апопротеины А и апопротеин С-II освобождаются с поверхности хиломикронов и поглощаются ЛПВП. Оставшиеся и значительно уменьшившиеся в размерах хиломикроны называются ремнантами (остатками). Холестерин хиломикронов, перенесенный в ЛПВП, в них эстерифицируется, и образовавшийся эстерифицированный холестерин с помощью специального белка переносится обратно в ремнанты хиломикронов в обмен на триглицериды. Внутренняя часть (ядро, сердцевина) ремнантов хиломикронов при этом обедняется триглицеридами и обогащается эстерифицированным холестерином. Ремнанты хиломикронов, содержащие апо В-48 и обогащенные апо Е, захватываются гепатоцитами с помощью специфических рецепторов, имеющих высокое сродство к апо Е. Таким образом гепатоциты удаляют хиломикроны из кровотока.

Метаболизм хиломикронов представлен на рис. 7–3.



Примечания:

- ТГ — триглицериды
 ЖК — жирные кислоты
 ЭХС — эстерифицированный холестерин
 ФЛ — фосфолипиды
 А — апопротеин А
 В-48 — апопротеин В-48
 Е — апопротеин Е
 С-II — апопротеин С-II
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности
 ЛПЛ — липопротеиновая липаза
 НЭЖК — неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты
 Х — холестерин свободный

Рис. 7–3. Метаболизм хиломикронов (пояснения в тексте).

Липопroteины очень низкой плотности

Липопroteины очень низкой плотности (ЛПОНП) являются главной транспортной формой эндогенных триглицеридов, образовавшихся преимущественно в печени.

ЛПОНП транспортируют в течение суток от 25 до 50 г синтезированных в печени триглицеридов. ЛПОНП синтезируются в печени, причем в рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула гепатоцитов образуется основной белок ЛПОНП — апопротеин В-100, а в гладком эндоплазматическом ретикуле происходят синтез липидных компонентов и сборка ЛПОНП. Однако сформировавшиеся ЛПОНП являются еще незавершенными (наскентными). Такие частицы поступают далее в пространство Диссе, затем в просвет кровяного синусоида, где происходит перенос апопротеинов Е, С-I, С-II, С-III от ЛПВП на наскентные ЛПОНП, и последние становятся, таким образом, «зрелыми», окончательно сформированными ЛПОНП. Время от начала синтеза ЛПОНП в гепатоцитах до формирования и секреции готовых «зрелых» ЛПОНП занимает около 40 мин.

Физико-химические свойства и состав ЛПОНП представлены в табл. 7–3.

Таблица 7–3. Свойства и состав ЛПОНП

Показатели	Величины
Плотность	0,97–1,006 г/мл
Диаметр частиц	25–75 нм
Молекулярная масса	10–80 × 10 ³ кДа
Скорость флотации	20–400 Sf
Химический состав	
• белок	5–12 %
• холестерин общий	15–17 %
• холестерин эстерифицированный	57 % от общего холестерина
• фосфолипиды	13–20 %
• триглицериды	50–70 %
Основные апопротеины	В-100, С-I, С-II, С-III, Е
Период полураспада	2–4 ч

Основная функция ЛПОНП — транспорт эндогенных триглицеридов

ЛПОНП различаются между собой по размерам частиц, составу и физико-химическим свойствам. Класс ЛПОНП подразделяют на два подкласса: крупные липопroteиновые частицы со скоростью флотации Sf 60–400 и мелкие со скоростью флотации Sf 20–60. В зависимости от диаметра и скорости флотации апо В и Е, ЛПОНП находятся в различном конформационном состоянии, что оказывает существенное влияние на степень взаимодействия этих апопротеинов со специфическими рецепторами клеточных мембран. Установлено также, что более крупные частицы ЛПОНП содержат больше триглицеридов, менее крупные содержат меньшее количество триглицеридов. Содержание фосфолипидов и белка в ЛПОНП, наоборот, более высокое в частицах меньшего диаметра по сравнению с более крупными частицами.

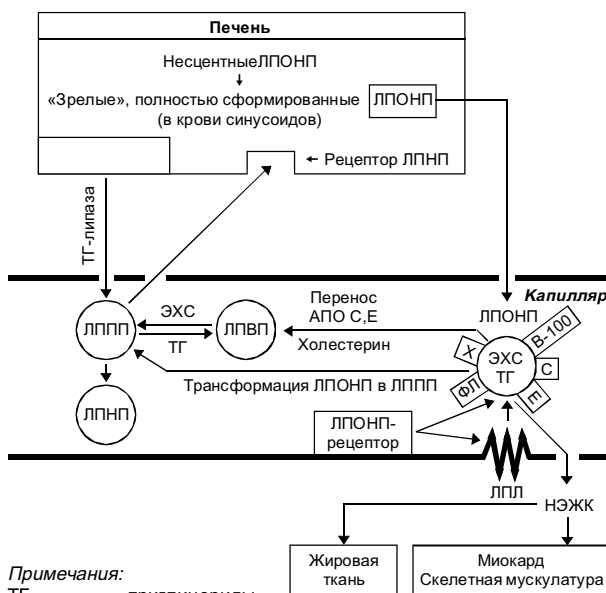
Катаболизм ЛПОНП

После поступления в кровь ЛПОНП подвергаются воздействию липопroteинлипазы, под влиянием которой происходит расщепление триглицеридов. Воздействию липопroteинлипазы на ЛПОНП способствуют рецепторы к ЛПОНП. Эти рецепторы обнаружены недавно, они имеют молекулярную массу около 161 кДа и структурно близки ЛПНП-рецепторам. ЛПОНП-рецепторы располагаются на поверхности эндотелия капилляров и мел-

ких артериол сердца, скелетной мускулатуре и жировой ткани; в печени эти рецепторы отсутствуют. Основная функция ЛПОНП-рецепторов — транспорт триглицеридов из ЛПОНП в клетки указанных тканей в качестве источника энергии или пополнения депо. Липопroteинлипаза расположена на внутренней поверхности эндотелия капилляров жировой ткани, миокарда и скелетной мускулатуры. Здесь и происходит расщепление триглицеридов ЛПОНП на незэтерифицированные жирные кислоты и моноглицерин. Незэтерифицированные жирные кислоты поступают в жировую ткань, мышцы, миокард и используются в качестве энергетического материала. ЛПОНП постепенно уменьшаются в размерах, от их поверхности отщепляются фосфолипиды, свободный холестерин и апопротеины С и Е. Все эти вещества поступают в ЛПВП, а ЛПОНП превращаются в ЛППП. Свободный холестерин, перенесенный с ЛПОНП в ЛПВП, эстерифицируется и затем транспортируется в ЛППП в обмен на триглицериды с помощью белка-переносчика эфиров холестерина, триглицериды с ЛППП переносятся в ЛПВП.

ЛППП, содержащие апопротеины В и Е, далее подвергаются катаболизму по двум путям. Одна часть ЛППП удаляется из кровотока печенью после взаимодействия липопroteинов с рецепторами к ЛПНП, расположенными на поверхности гепатоцитов. Другая часть ЛППП подвергается воздействию печеночной липазы (триглицеридлипазы), при этом происходит гидролиз триглицеридов, и образуются липопroteины низкой плотности.

Метаболизм ЛПОНП представлен на рис. 7–4.



Примечания:

- ТГ — триглицериды
- НЭЖК — незэтерифицированные (свободные) жирные кислоты
- ЛПОНП — липопroteины очень низкой плотности
- ЛПНП — липопroteины низкой плотности
- ЛППП — липопroteины промежуточной плотности
- ТГ-липаза — триглицеридлипаза (печеночная липаза)
- ЛПВП — липопroteины высокой плотности
- ЭХС — эстерифицированный холестерин
- ЛПЛ — липопroteиновая липаза
- Е — апопротеин Е
- В-100 — апопротеин В-100
- Х — холестерин свободный
- ФЛ — фосфолипиды

Рис. 7–4. Метаболизм липопroteинов очень низкой плотности (пояснения в тексте).

Липопротеины, богатые холестерином

Липопротеины промежуточной плотности

Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) — ремнантные липопротеиновые частицы, образующиеся в ходе катаболизма ЛПОНП. Липопротеины промежуточной плотности образуются при взаимодействии ЛПОНП с липопротеинлипазой, фиксированной на эндотелии капилляров жировой ткани, скелетной мускулатуры и миокарда. Многие рассматривают ЛППП как подкласс липопротеинов низкой плотности и обозначают как ЛПНП₂. ЛППП занимают промежуточное положение по плотности между ЛПОНП и ЛПНП.

Физико-химические свойства и состав ЛППП представлены в табл. 7–4.

Таблица 7–4. Свойства и состав липопротеинов промежуточной плотности

Показатели	Величина
Плотность	1,006–1,019 г/мл
Диаметр частиц	25–35 нм
Молекулярная масса	5–10 × 10 ³ кДа
Скорость флотации	12–20 Sf
Химический состав	
• белок	14–18 %
• холестерин общий	35–45 %
• холестерин эстерифицированный	66 % от общего холестерина
• фосфолипиды	11–17 %
• триглицериды	24–34 %
Основные апопротеины	B-100, C, E
Период полураспада	5–8 ч
Основная функция ЛППП: являются предшественниками ЛПНП	

Катаболизм липопротеинов промежуточной плотности

Как указывалось ранее, часть ЛППП удаляется из кровотока печенью с помощью рецепторов гепатоцитов к ЛПНП, другая часть трансформируется в липопротеины низкой плотности (см. раздел «*Липопротеины низкой плотности*»).

Липопротеины низкой плотности

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — основные переносчики холестерина в форме его эфиров от места синтеза к «органам и тканям-потребителям» (надпочечникам, половым железам, к самой печени). ЛПНП иногда обозначают как ЛПНП₂, в отличие от ЛППП, которые некоторыми специалистами обозначаются как ЛПНП₁.

ЛПНП являются наиболее богатыми холестерином липопротеинами.

В настоящее время известны следующие пути образования ЛПНП:

- липолитическая деграция ЛПОНП под влиянием липопротеинлипазы с образованием ЛППП, которые при участии печеночной триглицеридлипазы превращаются в ЛПНП;
- прямая секреция ЛПНП клетками печени, роль печени в синтезе ЛПНП особенно велика при тяжелых формах II типа гиперлипидемии (Ginsberg, 1982);
- увеличение доли трансформации ЛППП в ЛПНП в связи с недостаточностью апо В, Е-рецепторов. Установлено, что при недостаточной активности этих рецепторов нарушается захват гепатоцитами ЛППП, они значительно дольше циркулируют в крови, обогащаясь эстерифицированным холестерином (за счет пе-

Таблица 7–5. Свойства и состав липопротеинов низкой плотности

Показатели	Величина
Плотность	1,019–1,063 г/мл
Диаметр частиц	18–25 нм
Молекулярная масса	2,7–4,0 × 10 ³ кДа
Скорость флотации	0–12 Sf
Химический состав	
• белок	20–25 %
• холестерин общий	40–50 %
• холестерин эстерифицированный	70 % от общего холестерина
• фосфолипиды	20–25 %
• триглицериды	5–10 %
Основные апопротеины	B-100
Период полураспада	2,5 суток

Основная функция ЛПНП: транспорт холестерина в периферические ткани, если они не обеспечивают себя собственным синтезированным холестерином

реноса его с ЛПВП) и под влиянием печеночной триглицеридлипазы превращаются в ЛПНП.

Физико-химические свойства и состав липопротеинов низкой плотности представлены в табл. 7–5.

ЛПНП являются гетерогенным классом липопротеинов. С помощью метода ультрацентрифугирования Chapman (1995) выделил три подфракции ЛПНП в соответствии с их плотностью: легкие ЛПНП ($d = 1,013–1,029$), промежуточные ($d = 1,030–1,039$) и плотные ($d = 1,040–1,054$). В настоящее время сформировалась точка зрения, что в развитии атеросклероза принимает участие преимущественно наиболее мелкая и плотная фракция ЛПНП, эта же фракция в наибольшей мере подвержена окислению. В. А. Метельская (1994) выделила 2 типа ЛПНП: тип А характеризуется более крупными и менее плотными частицами, которые являются менее атерогенными и чаще обнаруживаются у здоровых лиц; типу В соответствуют более мелкие и более плотные частицы, обладающие высокой атерогенностью. Эти частицы имеют плотность 1,040–1,054. Таким образом, мелкие и плотные частицы ЛПНП являются наиболее атерогенными, они образуются при липолизе ЛППП, долго циркулируют в крови, имеют отрицательный заряд, более подвержены модификации (окислению), слабо взаимодействуют с апо В, Е-рецепторами.

Катаболизм липопротеинов низкой плотности и их участие в транспорте холестерина в клетку

Известны два пути катаболизма ЛПНП.

Первый путь — это связывание ЛПНП со специфическими рецепторами белковой природы — ЛПНП-рецепторами (апо В, Е-рецепторами), открытыми Brown и Goldstein. Эти рецепторы расположены на поверхности гепатоцитов, клеток надпочечников, гладкомышечных клеток, фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и других клеток. На поверхности одной клетки может находиться от 15000 до 70000 рецепторов, один рецептор связывает одну частицу ЛПНП. Путем взаимодействия с апо В, Е-рецепторами из крови удаляется печенью и другими тканями около 75 % ЛПНП. Взаимодействие ЛПНП с апо В, Е-рецепторами происходит в области специальных углублений мембраны — окаймленных ямках, в которых под влиянием особого белка клатрина происходит концентрация рецепторов. Образуется комплекс ЛПНП-рецептор. После проникновения этого комплекса внутрь

клетки апо В, Е-рецепторы возвращаются в плазматическую мембрану и встраиваются в нее. Рецептор живет около 1–2 суток и за это время совершает до 150 циклов. ЛПНП подвергаются внутри клетки гидролизу ферментами лизосом, белок липопротеиновых частиц расщепляется до аминокислот, эстерифицированный холестерин до свободного холестерина и жирных кислот, расщепляются также триглицериды и фосфолипиды.

Освободившийся холестерин остается в клетке и выполняет следующие функции:

- угнетает активность и синтез ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза холестерина, вследствие чего подавляется синтез собственного холестерина в клетке, что особенно важно при избытке внутриклеточного холестерина;
- ингибирует синтез рецепторов к ЛПНП;
- стимулирует эстерификацию холестерина, увеличивая активность фермента ацил-КоА — холестерина-цилтрансферазы.

Между уровнем внутриклеточного холестерина, активностью ГМГ-КоА-редуктазы и синтезом рецепторов к ЛПНП существует обратная зависимость. При недостатке холестерина в клетке активируется синтез рецепторов к ЛПНП (это обеспечивает поступление холестерина в клетку извне), и увеличивается активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы (это повышает синтез собственного холестерина в клетке). При избытке холестерина в клетке складываются противоположные отношения. Таким образом регулируется содержание внутриклеточного холестерина. Ген, кодирующий синтез рецепторов к ЛПНП, располагается в 19-й хромосоме. При дефектах этого гена развивается Па-тип гиперлипидемии с накоплением в крови ЛПНП и гиперхолестеринемией (семейная гиперхолестеринемия), при этом рано развиваются атеросклероз и ИБС.

Второй путь катаболизма ЛПНП — перекисное окисление ЛПНП. Этот вид катаболизма ЛПНП осуществляется при атеросклерозе. ЛПНП, подвергшиеся перекисному окислению, называются перекисно-модифицированными. Они образуются при участии эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, моноцитов, макрофагов. Модифицированные ЛПНП слабо распознаются апо В, Е-рецепторами, но хорошо распознаются и активно захватываются сквенджер-рецепторами макрофагов. В последующем такие макрофаги перегружаются эстерифицированным холестерином и превращаются в пенные клетки — компонент атеросклеротических бляшек.

Липопротеин (а)

Липопротеин (а) был обнаружен впервые норвежским ученым Berg в 1963 г. с помощью иммунологического метода как новый антиген плазмы крови. Липопротеин (а) относится к апо В-содержащим липопротеинам, одновременно он является липопротеином, богатым холестерином. По своим физико-химическим свойствам он близок к ЛПНП, но отличается от них дополнительным протеином — апо (а). Этот белок не обнаруживается больше ни в одном из классов липопротеинов и имеет большую степень сходства с плазминогеном.

Точное место синтеза и физиологическая роль липопротеина (а) пока не установлены. Предполагается, что он синтезируется в печени.

Основные физико-химические свойства и состав липопротеина (а) представлены в табл. 7–6.

Пути катаболизма липопротеина (а) не установлены. Предполагается, что липопротеин (а) взаимодействует с ЛПНП-рецепторами, конкурируя с ЛПНП (это показано в

Таблица 7–6. Свойства и состав липопротеина (а)

Показатели	Величина
Плотность	1,050–1,085 г/мл
Диаметр частиц	21,0–26,5 нм
Химический состав:	
• белок	27 %
• липиды	65 %
• углеводы	8 %
• липидный спектр:	
✓ эстерифицированный холестерин	59 %
✓ неэстерифицированный (свободный) холестерин	14 %
✓ фосфолипиды	14 %
Апопротеины	апо В-100, апо (а)

исследованиях Steyrer и Kostner на культуре фибробластов в 1990 г.). Кроме того, установлено, что липопротеин (а) подвергается окислению (модифицируется), как и ЛПНП.

Предельной концентрацией липопротеина (а) в крови здорового человека является 20–30 мг/дл. Более высокий уровень всегда ассоциируется с развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца. В этом заключается патологическая роль липопротеина (а). Установлено, что ЛП (а) значительно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, что является важнейшим этапом развития атеросклероза. Кроме того, ЛП (а) конкурентно связывается с плазминогеном за места связывания на фибрине, т. е. ингибирует фибринолиз, что также способствует атерогенезу.

Повышенная концентрация липопротеина (а) в крови обычно сочетается с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (β-липопротеинов).

Липопротеины, богатые фосфолипидами

Липопротеины высокой плотности

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) являются липидно-белковыми комплексами, содержащими наибольшее количество фосфолипидов и белка и обладающими антиатерогенным эффектом. На долю ЛПВП приходится около 20–30 % общего холестерина крови. Основными апопротеинами ЛПВП являются апопротеины А-I и А-II (они составляют 90 % всего количества белка), апопротеины С-I, С-II, С-III представлены в небольшом количестве (всего 5 % от общего количества белка липопротеинов этого класса).

В зависимости от плотности частиц, ЛПВП подразделяются на подклассы: ЛПВП₂, ЛПВП₃ и ЛПОВП (липопротеины очень высокой плотности). Подклассы ЛПВП₂ и ЛПВП₃ вместе составляют около 90 % всех липопротеинов высокой плотности. Подкласс ЛПОВП содержится в крови в очень малом количестве и недостаточно изучен. В последние годы с помощью метода аналитического ультрацентрифугирования в подклассе ЛПВП₂ выделены 2 подфракции: ЛПВП_{2а} и ЛПВП_{2б}, а с использованием метода электрофореза в градиенте полиакриламидного геля с автоматизированной денситометрией выделены три подфракции ЛПВП₃: 3а, 3б, 3с.

Наибольшее содержание белка и наименьшее холестерина выявлено в ЛПОВП.

Синтез липопротеинов высокой плотности осуществляется двумя основными путями:

1. Образование в гепатоцитах, клетках тонкой кишки (энтероцитах) предшественников ЛПВП с последующим превращением их в «зрелые» ЛПВП в кровотоке;

2. В токе крови в процессе катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов (хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности).

1-й путь синтеза ЛПВП. В гепатоцитах и, в меньшей степени, в клетках тонкой кишки — энтероцитах синтезируется начальная (насцентная форма) ЛПВП в виде диска. Этот предшественник ЛПВП содержит фосфолипид, холестерин, апо Е и апо А. Далее он поступает в кровоток, присоединяет к себе апо С и апо А от других липопротеинов и тканей, кроме печени, а также свободный холестерин от хиломикронов, ЛПОНП и тканей, и приобретает сферическую форму. Эта трансформация дисков (насцентных ЛПВП) в сферические частицы происходит при обязательном участии фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Этот фермент присутствует в начальном (насцентном) ЛПВП и активируется своим кофактором апо I. Под влиянием ЛХАТ происходит эстерификация свободного холестерина, формируются ЛПВП₃. В последующем ЛПВП₃ обогащаются триглицеридами, поступающими из ХМ и ЛПОНП, отдают часть эстерифицированного холестерина остаткам хиломикронов и ЛПОНП и превращаются в ЛПВП₂ (эфиры холестерина переносятся с помощью особого белка).

В дальнейшем ЛПВП₂ снова превращаются в ЛПВП₃ путем отщепления триглицеридов печеночной триглицеридлипазой, расположенной на эндотелии капилляров печени. Часть ЛПВП₂ удаляется из циркуляции печенью при участии рецепторов, распознающих апо А-I.

2-й путь синтеза ЛПВП — это образование ЛПВП из хиломикронов и ЛПОНП, богатых триглицеридами. Этот процесс происходит в кровотоке. В хиломикронах и ЛПОНП под действием липопротеинлипазы происходит расщепление триглицеридов, что сопровождается значительным уменьшением объема ядра частиц. В последующем из апопротеина А и продуктов деградации хиломикронов и ЛПОНП формируются ЛПВП.

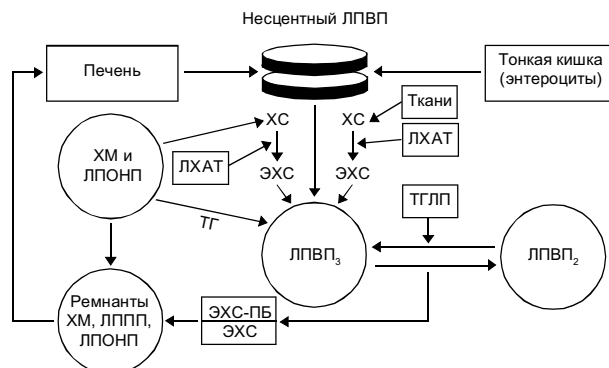
Физико-химические свойства и состав липопротеинов высокой плотности представлены в табл. 7–7.

Метаболизм ЛПВП представлен на рис. 7–5.

Таблица 7–7. Физико-химические свойства и состав липопротеинов высокой плотности
(А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999)

Показатели	Общая фракция ЛПВП	ЛПВП ₂	ЛПВП ₃	ЛПВП
Плотность, г/мл	1,063–1,25	1,08–1,125	1,125–1,21	1,21–1,25
Диаметр частиц, нм	6–12	7–12	6–7	7
Молекулярная масса, × 10 ² кДа	1,5–4,0	3,60–3,86	1,48–1,86	1,5
Скорость флотации (F _{1,20}) Sf	0–9	3,5–9,0	0–3,5	–
Химический состав ЛПВП, %				
• белок	45–65	33–41	45–59	62
• холестерин общий	20–27	18–28	12–25	3
• % эстерифицированного холестерина	78	74	81	90
• фосфолипиды	24–40	30–42	23–30	28
• триглицериды	3–5	4–8	2–6	5
Основные апопротеины	A-I, A-II	A-I, A-II	A-I, A-II	?
Период полувыведения	3–5 суток	3–5 суток	3–5 суток	3–5 суток

Основная функция ЛПВП: обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень для дальнейшего катаболизма



Примечания:

ХМ — хиломикроны
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза
ТГЛП — печеночная триглицеридлипаза
ХС — свободный холестерин
эХС — эстерифицированный холестерин
эХС-ПБ — белок, переносящий эстерифицированный холестерин

Рис. 7–5. Метаболизм ЛПВП (пояснения в тексте).

Основные функции липопротеинов высокой плотности

Наиболее существенной функцией ЛПВП является обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень, где он подвергается дальнейшему катаболизму. Установлено, что ЛПВП активно забирают холестерин из гладкомышечных клеток, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных и других клеток и липопротеинов и в виде эстерифицированного холестерина переносят его на остатки липопротеинов (см. рис. 7–5), которые поглощаются гепатоцитами. Эстерифицированный холестерин из ЛПВП и ремнантов липопротеинов захватывается гепатоцитами с помощью сквенджер-рецепторов или через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Далее холестерин экскретируется печенью в составе желчи, как в форме свободного холестерина, так и в виде желчных кислот, для синтеза которых используется холестерин. Таким образом, ЛПВП обладают антиатерогенным эффектом.

Механизм захвата липопротеинами высокой плотности холестерина из различных клеток окончательно не выяснен. Предполагается наличие в клетках, в том числе и гепатоцитах, рецепторов к ЛПВП.

ЛПВП обладают также второй важной функцией — способностью стабилизировать частицы ЛПНП и задерживать их пероксидацию, т. е. ЛПВП защищают ЛПНП от модификации и, следовательно, оказывают еще одно дополнительное антиатерогенное действие.

Катаболизм ЛПВП окончательно не изучен. Период их полужизни составляет около 3–5 суток. Предполагается, что ЛПВП захватываются печенью и почками и там подвергаются деградации.

Резюмировать метаболизм липопротеинов можно следующим образом (Marshall, 1995):

- пищевые нейтральные жиры (триглицериды) переносятся хиломикронами в кровь и после соответствующих катаболических процессов (см. раздел «Хиломикроны») становятся источником энергии или способствуют пополнению жировых депо;
- эндогенные триглицериды, синтезированные в печени, транспортируются к тканям в виде липопротеинов очень

низкой плотности и после катаболических превращений используются как источник энергии или депонируются;

- холестерин, синтезированный в печени, транспортируется в ткани в составе липопротеинов низкой плотности, которые образуются из ЛПОНП; холестерин пищи поступает в печень в составе остатков хиломикронов;
- липопротеины высокой плотности захватывают холестерин периферических тканей и других липопротеинов, далее свободный холестерин превращается в эстерифицированный с помощью фермента ЛХАТ. Эстерифицированный холестерин переносится в ремнантные частицы липопротеинов (хиломикронов, ЛППП, ЛПОНП), которые поглощаются гепатоцитами, далее холестерин экскретируется в составе желчи.

Атерогенные и неатерогенные липопротеины

В зависимости от участия в развитии атеросклероза липопротеины подразделяются на атерогенные и неатерогенные. Атерогенность зависит от размеров, физико-химических свойств, состава и особенностей липопротеиновых частиц.

ЛПВП являются самыми мелкими липопротеиновыми частицами, они легко проникают в сосудистую стенку и легко ее покидают. Кроме того, ЛПВП транспортируют холестерин из периферических тканей, в том числе из стенок артерий, в печень с последующим выделением холестерина в составе желчи (см. выше раздел «Липопротеины высокой плотности»).

Таким образом, *липопротеины высокой плотности являются антиатерогенными липопротеинами, препятствуют развитию ишемической болезни сердца.*

Богатые триглицеридами хиломикроны и крупные частицы липопротеинов очень низкой плотности не проникают в артериальную стенку и не являются атерогенными, но при избытке этих липопротеинов может развиваться острый панкреатит.

Наряду с этим, остатки липолиза богатых триглицеридами хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности — ремнанты хиломикронов и липопротеины промежуточной плотности, а также мелкие липопротеины очень низкой плотности считаются атерогенными.

Наиболее атерогенными принято считать липопротеины низкой плотности, особенно фенотип (подкласс) В, т. е. мелкие, плотные частицы этих липопротеинов. У людей, в крови которых преобладают мелкие и плотные частицы ЛПНП, риск развития ИБС более чем в 3 раза выше, независимо от уровня холестерина ЛПНП (Austin, Breslow, 1988).

Механизм атерогенного эффекта мелких плотных частиц ЛПНП окончательно не изучен. Обсуждаются следующие возможные механизмы атерогенного влияния фенотипа В ЛПНП:

- мелкие и плотные частицы ЛПНП (фенотип В) по сравнению с крупными и плавучими частицами фенотипа А содержат значительно меньшее количество сиаловой кислоты, и это увеличивает способность частиц ЛПНП фенотипа В связываться с протеогликанами стенки артерий;
- мелкие и плотные частицы ЛПНП (фенотип В) имеют низкую чувствительность к В/Е-рецепторам и более длительный период полужизни по сравнению с частицами ЛПНП фенотипа А;
- мелкие и плотные частицы ЛПНП в большей мере подвержены модификации (в частности, перекисному окислению) (Dejager, Bruckert, Chapman, 1993) и значительно стимулируют продукцию тромбосана, вызывающего повышение агрегации тромбоцитов и спазм артерий.

По данным Austin (1992), от 33 до 50 % вариабельности размеров и плотности частиц липопротеинов низкой плотности определяется генетическими факторами.

Липопротеины низкой плотности (особенно мелкие, плотные частицы фенотипа В), липопротеины промежуточной плотности и мелкие липопротеины очень низкой плотности имеют размеры, позволяющие им легко проникать в стенку артерий, модифицируются, задерживаются в сосудистой стенке и, таким образом, являются атерогенными.

Атерогенными являются также липопротеины (а) (см. соответствующий раздел).

ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ (ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ)

Дислипидемии (дислипидопропротеинемии) — наследственные или приобретенные состояния, характеризующиеся нарушением синтеза, катаболизма, удаления из циркуляции липопротеинов и липидов, что приводит к нарушению содержания их в крови (снижение или повышение) или появлению необычных или патологических липопротеинов.

Наряду с термином дислипидопропротеинемия, более широким и охватывающим все нарушения уровня липопротеинов в крови, используется термин гиперлипидопропротеинемия, отражающий повышение содержания в крови одного или нескольких классов липопротеинов.

Экспертами ВОЗ еще в 1970 г. рекомендована для клинического использования классификация типов гиперлипидопропротеинемий, предложенная Fredrickson и соавт. в 1967 г. Эта классификация широко применяется и в настоящее время, несмотря на некоторые недостатки. Она представлена в табл. 7–8.

Таблица 7–8. Классификация гиперлипидопропротеинемий (ГЛП) по Fredrickson (ВОЗ)

Тип ГЛП	Липопротеины, содержание которых увеличено	Содержание холестерина в крови	Содержание триглицеридов в крови	Атерогенность	Распространенность
I	Хиломикроны	Норма†	↑↑↑↑	Не доказана	менее 1 %
IIa	ЛПНП	↑↑	норма	+++	10 %
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40 %
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	менее 1 %
IV	ЛПОНП	норма или ↑	↑↑	+	45 %
V	ЛПОНП и хиломикроны	↑ или ↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Примечания:

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности;

ЛПНП — липопротеины низкой плотности;

ЛППП — липопротеины промежуточной плотности;

† — повышение показателя (количество стрелок отмечает степень повышения);

+ — атерогенность (количество плюсов отражает степень атерогенности).

Классификация гиперлипидемий по Fredrickson имеет определенные недостатки. В частности, специалисты, занимающиеся патологией липидного обмена, подчеркивают, что эта классификация не выделяет первичные и вторичные гиперлипидопропротеинемии, генетические дефек-

Таблица 7–9. Классификация первичных гиперлипидопропротеинемий (*Ginsberg, Goldberg, 1998, с изменениями.*)

Липидный фенотип	Класс липопротеинов, содержание которых увеличено	Тип гиперлипидопропротеинемии	Содержание липидов в плазме крови, ммоль/л
1. Изолированная гиперхолестеринемия			
• Семейная гиперхолестеринемия			
✓ гетерозиготная	ЛПНП	IIa	Общий холестерин 7–13
✓ гомозиготная	ЛПНП	IIa	Общий холестерин более 13
• Семейный дефект апо В-100	ЛПНП	IIa	Общий холестерин у гетерозигот 7–13
• Полигенная гиперхолестеринемия	ЛПНП	IIa	Общий холестерин 6,5–9,0
• Семейная ¹ ЛП (а)-гиперлипидопропротеинемия	ЛПНП, ЛП (а)	IIa	
2. Изолированная гипертриглицеридемия			
• Семейная гипертриглицеридемия	ЛПОНП	IV	Триглицериды 2,8–8,5
• Семейный дефицит липопротеиновой липазы	Хиломикроны	I, V	Триглицериды более 8,5
• Семейный дефицит апо С-II	Хиломикроны	I, V	Триглицериды более 8,5
3. Гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия			
• Комбинированная гиперлипидемия	ЛПОНП, ЛППП	IIb	Триглицериды 2,8–8,5 Общий холестерин 6,5–13,0
• Дисбеталипопротеинемия	ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП-норм.	III	Триглицериды 2,8–5,6 Общий холестерин 6,5–13,0

¹ Включение семейной ЛП (а)-гиперлипидопропротеинемии в группу изолированной гиперхолестеринемии в определенной мере условно, т. к. при этом типе гиперлипидопропротеинемии может наблюдаться (не всегда) и гипертриглицеридемия. Окончательно место ЛП (а)-гиперлипидопропротеинемии в классификации не определено, возможно, ее следует рассматривать совершенно обособленно.

ты, которые могут быть в основе нарушения обмена липопротеинов, и не отражает уровня липопротеинов высокой плотности.

С клинической точки зрения целесообразно выделять *первичные и вторичные гиперлипидопропротеинемии*.

Первичные — это специфические первичные гиперлипидопропротеинемии, имеющие генетическую природу. *Вторичные гиперлипидопропротеинемии* обусловлены какими-либо заболеваниями, и реже — приемом некоторых лекарственных препаратов.

Первичные гиперлипидопропротеинемии

Первичные гиперлипидопропротеинемии можно классифицировать следующим образом (табл. 7–9).

Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия — аутомно-доминантное заболевание, обусловленное дефектом гена, кодирующего синтез, структуру и функцию рецептора к апопротеинам В/Е и, следовательно, к ЛПНП-рецепторам. Сейчас известно более 300 различных мутаций в области этого гена, которые подразделяются на 5 классов. Мутации первого класса приводят к пониженной концентрации мРНК рецептора ЛПНП в клетках пациента; мутации второго класса вызывают замедление транспорта рецепторного белка из места синтеза (эндоплазматического ретикулума) к мембране клетки; мутации третьего класса обуславливают снижение способности рецептора связывать лиганд ЛПНП; мутации четвертого класса вызывают нарушение проникновения внутрь клетки ЛПНП, связанного с рецептором; при мутации пятого класса наблюдается образование укороченного белка ЛПНП-рецептора, который неспособен освобождать лиганд внутри клетки, что приводит к деградации рецептора.

Различают две формы семейной гиперхолестеринемии: гетерозиготную и гомозиготную.

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии встречается с частотой 1 случай на 300–500 человек в общей популяции, при этом функционально полноценными является только половина ЛПНП-рецепторов. Основные проявления гетерозиготной формы следующие:

- ксантоматоз сухожилий (ахиллова сухожилия, а также области разгибателей кисти);

- отложение липидов по краю радужной оболочки в виде сероватого кольца;
- раннее развитие атеросклероза коронарных артерий и ИБС в возрасте 30–50 лет;
- гиперхолестеринемия (с момента рождения), уровень холестерина в крови повышается до 7–13 ммоль/л;
- IIa тип гиперлипидопропротеинемии.

Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии встречается с частотой 1 случай на 1–1,5 млн человек. При этой форме заболевания ЛПНП-рецепторы практически полностью отсутствуют или не функционируют.

Основные признаки заболевания следующие:

- ксантоматоз сухожилий;
- появление эруптивных ксантом на ягодицах, локтях, коленях, слизистой оболочке полости рта;
- отложение липидов на краю радужной оболочки наблюдается в возрасте до 30 лет;
- очень раннее развитие атеросклероза и ИБС (в возрасте до 20 лет, иногда даже в первые годы жизни);
- резко выраженная гиперхолестеринемия (содержание холестерина в крови обычно превышает 13 ммоль/л);
- гиперлипидопропротеинемия IIa типа.

Пациенты с гомозиготной формой гиперхолестеринемии умирают, как правило, рано, в возрасте до 30 лет от ишемической болезни сердца.

Семейный дефект апопротеина В-100

Семейный дефект апопротеина В-100 — аутомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся уменьшением сродства ЛПНП к рецепторам В/Е (рецепторам к ЛПНП и ЛППП). Характер дефекта заключается в точечной мутации гена, кодирующего синтез рецепторов В/Е, вследствие чего в положении 3500 происходит замена аргинина на глутамин.

Клиническая картина дефекта апопротеина В-100 сходна с клиникой семейной гиперхолестеринемии. У пациентов с этим заболеванием рано развиваются атеросклероз артерий различной локализации и ИБС. Этому способствуют также увеличение периода полужизни ЛПНП и более выраженная их способность к модификации по сравнению с пациентами, не имеющими этого генетического дефекта апопротеина В-100. В отличие от

семейной гиперхолестеринемии, при дефекте апопротеина В-100 обычно нет сухожильных ксантом. Гиперхолестеринемия колеблется в пределах 7–13 ммоль/л, выявляется Па тип гиперхолестеринемии.

Полигенная гиперхолестеринемия

Полигенная гиперхолестеринемия — это форма гиперхолестеринемии, обусловленная сочетанным действием дефектных белков нескольких генов и дополнительным влиянием некоторых внешних факторов (употребление обильной жирной пищи с большим содержанием холестерина и насыщенных животных жиров, гиподинамия). Эта форма гиперхолестеринемии считается наиболее распространенной.

Основные проявления полигенной гиперхолестеринемии:

- раннее развитие атеросклероза артерий, в том числе ИБС;
- отложение липидов по краю радужной оболочки;
- отсутствие ксантом;
- повышение содержания в крови холестерина, чаще в пределах 6,5–9,0 ммоль/л;
- гиперлипопротеинемия Па типа;
- частое обнаружение гиперхолестеринемии среди членов семьи пациента.

В последние годы появились сообщения, что в патогенезе полигенной гиперхолестеринемии может иметь значение патология генов, ответственных за синтез холестерина и желчных кислот (Ginsberg, Goldberg, 1998).

Семейная ЛП (а)-гиперлипопротеинемия

Семейная ЛП (а)-гиперлипопротеинемия характеризуется высоким содержанием в крови ЛП (а), что обычно сопровождается повышением уровня ЛПНП и холестерина, а также развитием Па типа гиперлипопротеинемии. Высокий уровень в крови ЛП (а) всегда коррелирует с высоким риском развития ИБС.

Семейная гипертриглицеридемия

Семейная гипертриглицеридемия — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся повышением содержания триглицеридов в крови. Лежащие в основе этого заболевания мутации генов не идентифицированы. Патогенез болезни заключается, с одной стороны, в снижении катаболизма липопротеинов, богатых триглицеридами, с другой — в гиперпродукции ЛПОНП. Семейная гипертриглицеридемия встречается с частотой 1 случай на 300 человек в популяции и характеризуется высоким содержанием в крови триглицеридов (2,8–8,5 ммоль/л), гиперлипопротеинемией IV типа (увеличение в крови количества ЛПОНП). Заболевание обычно протекает без выраженных клинических проявлений, хотя у многих больных наблюдаются признаки атеросклероза периферических артерий. Однако он развивается медленно, степень риска раннего развития ИБС не высока. Тем не менее, Carlson (1979) доказал высокую степень риска развития ИБС при семейной гипертриглицеридемии.

При семейной гипертриглицеридемии могут формироваться мелкие и плотные частицы ЛПОНП, являющиеся атерогенными. Нередко у больных обнаруживаются увеличенные в размерах частицы ЛПОНП, которые не могут проникать в стенку артерий и не атерогенны. Указанные особенности семейной гипертриглицеридемии объясняют различную степень риска раннего развития ИБС у различных больных. Для семейной гипертриглицеридемии не характерен ксантоматоз, но может наблюдаться отложение липидов по краю радужной оболочки.

Семейный дефицит липопротеиновой липазы

Семейный дефицит липопротеиновой липазы — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением активности или полным отсутствием липопротеиновой липазы, вследствие чего наблюдается очень высокий уровень триглицеридов в крови. Заболевание встречается редко. Манифестация семейного дефицита липопротеиновой липазы начинается уже в самом раннем возрасте и включает:

- внезапные приступы абдоминальной боли, без четкой локализации, но нередко опоясывающего характера;
- часто рецидивирующий панкреатит с выраженной клинической симптоматикой;
- эруптивные ксантомы;
- гепатомегалию;
- спленомегалию;
- инфильтрацию костей пенстыми клетками;
- отложение липидов в сетчатке (при резко выраженной триглицеридемии);
- высокий уровень триглицеридов в крови (выше 8,5 ммоль/л);
- гиперлипопротеинемия I или V типов;
- появление обусловленного хиломикронами сливкообразного слоя над супернатантом плазмы после 12-часового хранения ее в холодильнике при $t^{\circ} = +4^{\circ}\text{C}$.

Как указывалось ранее, гепатомегалия и спленомегалия — характерные признаки заболевания. При недостаточности липопротеиновой липазы капилляры печени и селезенки перегружаются хиломикронами, клетки ретикулоэндотелиальной системы этих органов начинают интенсивно захватывать хиломикроны из крови, и это приводит к увеличению печени и селезенки.

Развитие панкреатита обусловлено тем, что поджелудочная железа секретирует определенное количество липазы в капилляры наряду с секрецией в 12-перстную кишку. Под влиянием липазы в капиллярах поджелудочной железы образуется большое количество продуктов расщепления триглицеридов, в частности, жирных кислот, которые могут подвергаться перекисному окислению с выделением свободных радикалов, обладающих цитотоксическим и провоспалительным действием.

Семейный дефицит апопротеина С-II

Семейный дефицит апопротеина С-II — аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит снижение активности липопротеиновой липазы в связи с дефицитом апопротеина С-II. Как указывалось ранее, апопротеин С-II является активатором липопротеиновой липазы. В связи с функциональным дефицитом липопротеиновой липазы резко нарушается гидролиз хиломикронов и ЛПОНП. Симптоматика семейного дефицита апопротеина С-II аналогична проявлениям семейного дефицита липопротеиновой липазы: рецидивирующий панкреатит, гепатоспленомегалия, эруптивные ксантомы, высокий уровень триглицеридов в крови (более 8,5 ммоль/л). С помощью метода гелеэлектрофореза выявляется отсутствие или резко выраженный дефицит апопротеина С-II. У гетерозиготных пациентов содержание апопротеина С-II в крови снижено менее значительно (всего лишь наполовину), и клиника заболевания менее выражена, а в некоторых случаях может отсутствовать, но уровень триглицеридов в крови умеренно снижен.

Электрофорез липопротеинов в полиакриламидном геле выявляет I или V тип гиперлипопротеинемии при семейном дефиците апопротеина С-II.

Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная гиперлипидемия — врожденное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся выраженным полиморфизмом липидного спектра у пациентов и их близких родственников. Точная природа генетического дефекта не известна. Предполагается наличие мутаций или полиморфизма в области генов, кодирующих синтез липопротеина и апопротеинов А-I, С-III, А-IV. Существует также точка зрения, что в основе заболевания лежит гиперпродукция апопротеина В-100. Примерная частота заболевания — 1 случай на 100 человек.

Характерно разнообразие нарушений липидного обмена: у одних пациентов выявляется Па тип гиперлипопротеинемии с изолированной гиперхолестеринемией, у других — Пб тип с повышением содержания в крови холестерина и триглицеридов, у многих больных развивается гиперлипопротеинемия IV типа с изолированной гипертриглицеридемией. Такой же полиморфизм характерен и для родственников больных, т. е. в одной и той же семье наблюдаются различные типы гиперлипопротеинемии. Тип гиперлипопротеинемии может изменяться в течение жизни больного.

Содержание холестерина в крови больных колеблется от 6,5 до 13 ммоль/л, а уровень триглицеридов — от 2,8 до 8,5 ммоль/л.

Заболевание предрасполагает к раннему развитию ИБС; от семейной гиперхолестеринемии отличается отсутствием ксантоматоза сухожилий.

Дисбеталипопротеинемия

Семейная дисбеталипопротеинемия (ремнантная гиперлипопротеинемия, гиперлипопротеинемия III типа) — редкое генетическое заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем, характеризующееся гиперлипопротеинемией III типа, обусловленное нарушением катаболизма хиломикронов и ЛПОНП. Заболевание встречается с частотой 1 случай на 5000 населения. В основе заболевания лежит мутация гена, контролирующего синтез апопротеина Е, что приводит к появлению мутантной формы апо Е (апо Е2). Как известно, апопротеин Е обуславливает связывание ремнантных (остаточных) частиц, образующихся при катаболизме хиломикронов и ЛПОНП с апо В/Е и апо Е-рецепторами печени. Нормальный фенотип апо Е — это апо Е3.

Мутантная форма апо Е (апо Е2) слабо взаимодействует с указанными рецепторами, вследствие чего извлечение из крови ремнантных частиц снижается, уровень их в крови возрастает, что приводит к значительному повышению в крови содержания холестерина (обычно в пределах 6,5–13,0 ммоль/л) и триглицеридов (2,8–5,6 ммоль/л).

Ремнантные частицы, накапливающиеся при этом заболевании в крови, характеризуются при электрофорезе большей подвижностью, чем обычные ЛПОНП, и получили название β -ЛПОНП. Как правило, заболевание проявляется у взрослых, развитию клинической симптоматики часто способствуют злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз.

Основные проявления дисбеталипопротеинемии:

- линейный ксантоматоз складок ладоней и пальцев, появление бугристых ксантом другой локализации (в различных участках тела);
- распространенный атеросклеротический процесс с поражением коронарных артерий (что ведет к развитию

ИБС), сонных, почечных артерий и артерий нижних конечностей;

- гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия;
- гиперлипопротеинемия III типа с повышенным количеством в крови ЛППП и нормальным количеством ЛПНП; на электрофореграмме сыворотки крови определяется широкая β -полоса (отсюда второе название — болезнь «широкой полосы»), которая обусловлена избытком ЛППП и ремнантов хиломикронов;
- выявление изоформы апопротеина Е — апо Е2;
- величина отношения ХС ЛПОНП/триглицериды плазмы превышает 0,3.

Другие виды первичных дислипидемий

Первичная гипоальфа-липопротеинемия — нарушение обмена липопротеинов, характеризующееся снижением концентрации ХС ЛПВП и, следовательно, низким содержанием в крови альфа-липопротеинов (ЛПВП). Заболевание обусловлено мутациями гена, кодирующего синтез апопротеина А-I. Этот ген локализован в хромосоме 11. Кроме того, гипоальфа-липопротеинемия может быть обусловлена наследственным дефицитом фермента лецитин-холестеринацилтрансферазы (о роли этого фермента в синтезе α -липопротеинов или ЛПВП см. в разделе «Липопротеины высокой плотности»). Дефицит ЛПВП способствует раннему развитию атеросклероза артерий и ИБС. О дефиците ЛПВП можно говорить в том случае, если содержание холестерина ЛПВП в крови у мужчин ниже 0,9 ммоль/л, у женщин — ниже 1,2 ммоль/л. Обнаружить низкий уровень ЛПВП можно также при анализе результатов электрофореграммы липопротеинов крови.

Семейная гиперальфа-липопротеинемия — врожденное нарушение обмена липопротеинов, характеризующееся повышением содержания в крови ЛПВП (альфа-липопротеинов).

Различают две патогенетические разновидности заболевания. Одна форма характеризуется активацией синтеза апопротеина А-I и, соответственно, ЛПВП. При этой форме гиперальфа-липопротеинемии никаких клинических патологических симптомов не выявляется. Установлено, что при этой форме гиперальфа-липопротеинемии значительно увеличивается продолжительность жизни (возможно, потому, что не развивается атеросклероз), поэтому первый вариант гиперальфа-липопротеинемии называется еще синдромом долголетия.

Вторая разновидность семейной гиперальфа-липопротеинемии обусловлена наследственным дефицитом белка, переносящего эфиры холестерина (его роль показана на рис. 5), при этом наиболее значительно возрастает фракция ЛПВП₂. Увеличение содержания в крови ЛПВП при дефиците белка, переносящего эфиры холестерина, обусловлено также замедлением скорости катаболизма апопротеинов А-I и А-II. Этот тип семейной гиперальфа-липопротеинемии сопровождается высоким уровнем триглицеридов в крови, снижением содержания холестерина во фракциях ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП.

Клиническая симптоматика при дефиците белка, переносящего эфиры холестерина, скудна. В некоторых случаях может развиваться помутнение роговицы, а у отдельных больных — рано появляются признаки атеросклероза артерий различной локализации и ИБС.

Диагноз семейной гиперальфа-липопротеинемии ставится на основании определения низкого содержания в крови холестерина ЛПВП, а также уменьшения содержания самой фракции ЛПВП при электрофорезе липопротеинов крови с последующей денситометрией их фракций.

Таблица 7–10. Редкие генетические нарушения метаболизма липидов (*Ginsberg, Goldberg, 1998*)

Заболевание	Возраст, в котором появляется клиника	Характер липидных нарушений в плазме	Основные клинические проявления	Патогенез
Гипобеталипопротеинемия, абеталипопротеинемия	В раннем детстве	Очень низкие уровни холестерина и триглицеридов	Нарушение всасывания жиров, атаксия, нейропатия, пигментный ретинит, акантоцитоз	Дефект синтеза или секреции апо-протеина В приводит к снижению уровня или отсутствию хиломикрон, ЛПОНП и ЛПНП в плазме
Тэнжирская болезнь	В детстве	Низкий уровень холестерина, содержание триглицеридов нормальное или незначительно повышено	Увеличение миндалин, поражение роговицы, рецидивирующая полинейропатия	Нарушение захвата и/или удаление макрофагами холестерина, увеличение клиренса апо А-I
Дефицит лецитин-холестеринацилтрансферазы (болезнь «рыбьего глаза»)	Взрослые люди в молодом возрасте	Вариабельный уровень общего холестерина плазмы с заметным снижением эстерифицированного холестерина, повышенный уровень ЛПОНП; нарушение структуры всех липопротеинов	Помутнение роговицы, гемолитическая анемия, почечная недостаточность, раннее развитие атеросклероза	Снижение активности лецитинхолестеринацилтрансферазы в плазме ведет к накоплению незстерифицированного холестерина в плазме и тканях
Церебрально-сухожильный ксантоматоз	В молодом возрасте	Нет	Прогрессирующая мозжечковая атаксия, деменция, парез спинного мозга, снижение интеллекта, ксантоматоз, катаракта	Дефект синтеза первичных желчных кислот в печени ведет к увеличению синтеза в печени холестерина и холестерина, которые накапливаются в головном мозге, сухожилиях и других тканях
Ситостеролемия	В детском возрасте	Повышенные уровни стеролов в плазме, повышенный или нормальный уровень холестерина, нормальный уровень триглицеридов	Ксантоматоз сухожилий	Увеличение всасывания в кишечнике пищевого холестерина, ситостерола и других растительных стеролов с накоплением в плазме и сухожилиях

Наиболее часто встречающимися первичными (наследственными) гиперлипопротеинемиями являются:

- семейная гиперхолестеринемия (чаще всего гетерозиготная форма);
- полигенная гиперхолестеринемия;
- первичная комбинированная гиперлипидемия.

Заподозрить наличие наследственной гиперлипопротеинемии можно на основании следующих признаков:

- перенесенный инфаркт миокарда у лиц молодого возраста (особенно у женщин);
- наличие признаков атеросклеротического поражения артерий различной локализации у молодых лиц;
- указание в анамнезе на развитие ИБС у ближайших родственников в молодом возрасте.

Рекомендуется проводить тщательное исследование основных показателей метаболизма липопротеинов у лиц, имеющих вышеуказанные признаки предрасположенности к первичным гиперлипопротеинемиям.

Другие редкие варианты генетически обусловленных нарушений метаболизма липидов представлены в табл. 7–10.

Вторичные дислипопротеинемии

Вторичные дислипопротеинемии (дислипидемии, гиперлипопротеинемии) развиваются при ряде заболеваний и лечении некоторыми лекарственными препаратами. Наиболее часто гиперлипопротеинемии возникают при сахарном диабете, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, гипотиреозе, ожирении.

Вторичные дислипопротеинемии представлены в табл. 7–11.

Среди причин вторичных гиперлипопротеинемий особое место занимает *сахарный диабет*. Атеросклероз очень часто осложняет сахарный диабет, в первую очередь сахарный диабет 2 типа. ИБС является одной из главных причин смертности больных сахарным диабе-

Таблица 7–11. Причины вторичных дислипидемий (*Ginsberg, Goldberg, 1998*)

Гиперхолестеринемия	
Гипотиреоз	Неврогенная анорексия
Обструктивные заболевания желчевыводящих путей	Лекарственные средства: прогестерон, циклоспорин, тиазиды
Нефротический синдром	
Гипертриглицеридемия	
Ожирение	Беременность
Сахарный диабет	Острый гепатит
Хроническая почечная недостаточность	Системная красная волчанка
Липодистрофия	Моноклональная гаммапатия: множественная миелома, лимфома
Болезни накопления гликогена	Лекарственные средства: эстрогены; изотретиноин; β-адреноблокаторы; глюкокортикоиды; смолы, связывающие желчные кислоты; тиазиды
Алкоголь	
Подвздошнокишечный анастомоз	
Стресс	
Сепсис	
Гипохолестеринемия	
Нарушение всасывания в тонкой кишке (мальабсорбция)	СПИД
Пониженное питание	Туберкулез
Миелопролиферативные заболевания	Моноклональная гаммапатия
	Хронические заболевания печени
Снижение ЛПВП	
Недостаточное питание	β-Адреноблокаторы
Ожирение	Анаболические стероиды
Курение	

том. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа в 3–4 раза выше, чем в общей популяции.

Нарушение липидного обмена при сахарном диабете характеризуется следующими особенностями:

- гипертриглицеридемия;
- низкий уровень ХС ЛПВП;
- гиперхолестеринемия;
- увеличение содержания в крови количества мелких частиц ЛПНП фенотипа В, которые модифицируются (подвергаются окислению, пероксидации, гликированию) и резко нарушают функцию эндотелия.

Особенностями нарушения липидного обмена при *патологии почек* является развитие выраженной гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме и гипертриглицеридемии при хронической почечной недостаточности.

Гипотиреоз чаще всего характеризуется развитием гиперхолестеринемии и, соответственно, IIa типа гиперлипопротеинемии, но довольно часто могут развиваться также гипертриглицеридемия и IIb тип гиперлипопротеинемии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Структура нормальных артерий

Стенка нормальной артерии имеет трехслойную структуру. Внутренний слой — интима — представляет собой монослой эндотелиальных клеток, примыкающих непосредственно к базальной мембране. Средний (мышечный) слой артериальной стенки, располагается непосредственно под эндотелием и внутренней эластической мембраной, далее следует адвентиция — наружная оболочка артерий.

Внутренний слой (интима) состоит из непрерывного пласта эндотелия толщиной в одну клетку и субэндотелиального пространства.

Эндотелиоциты располагаются на базальной мембране, которая содержит коллагеновые волокна. По мере старения человека в базальной мембране увеличивается количество коллагена, эластических волокон.

В норме эндотелиоциты довольно плотно прилегают друг к другу и образуют своеобразный барьер, препятствующий проникновению в сосудистую стенку различных веществ из крови. Однако нужные для нормального функционирования сосуда вещества благодаря наличию особых транспортных и рецепторных механизмов поступают из крови, причем не через межэндотелиальные промежутки.

Эндотелиальные клетки создают поверхность, непосредственно контактирующую с клетками крови. Эндотелий постоянно подвергается внутрисосудистому давлению крови и воздействию самого тока крови. В норме ток крови ламинарный, в патологических условиях он становится турбулентным, и это существенно влияет на состояние мембран эндотелиальных клеток, их проницаемость и внутриклеточный метаболизм. Эндотелий чрезвычайно гетерогенен в структурном и функциональном отношении. Функции эндотелиальных клеток сложны и многогранны.

Наиболее важными и имеющими отношение к механизмам развития атеросклероза можно считать следующие функции:

- рецепторно-информационная, выполняемая многочисленными рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиоцитов и воспринимающими различные химические агенты, вазоактивные сигналы, механические факторы, имеющие отношение к функционированию всех слоев артерии. Сюда же следует отнести и способность эндотелия фиксировать на своей поверхности различные гуморальные факторы;

- продукция вазоконстрикторных и вазодилатирующих веществ;
- участие в процессах адгезии, агрегации тромбоцитов, свертывании крови и обеспечении антикоагуляционного потенциала нормально функционирующего внутреннего слоя артерии;
- иммунологическая.

Эндотелий принимает активное участие в регуляции тонуса сосудов. Эндотелий продуцирует вазодилатирующие факторы: азота оксид (эндотелиальный сосудорасширяющий фактор), эндотелиальный фактор гиперполяризации, адреномедулин, натрийуретический пептид С-типа, простагланнины. Эти вещества активно расширяют сосуды и, кроме того, оказывают антиагрегантное действие.

Наряду с этим, в эндотелии продуцируются вещества, оказывающие сильное сосудосуживающее действие: эндотелин, простагландин H_2 , супероксид-анион, эндопексин, тромбоксан (вырабатывается также тромбоцитами). Кроме того, в эндотелиальных клетках присутствует ангиотензинпревращающий фермент, под влиянием которого на поверхности эндотелия происходит превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II — мощное сосудосуживающее вещество. Названные выше вазоконстрикторные вещества обладают также способностью повышать агрегацию тромбоцитов.

Подробно о роли эндотелия в регуляции артериального тонуса см. в главе «Артериальная гипертензия».

Эндотелий играет огромную роль в гемостазе, так как продуцирует вещества, обладающие как противосвертывающими и антиагрегантными свойствами, так и прокоагулянтными и проагрегационными эффектами (рис. 7–6).

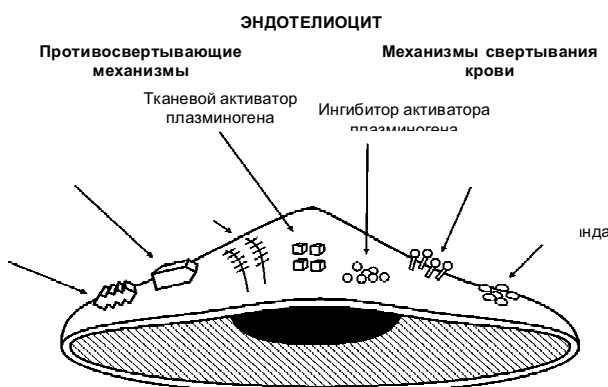


Рис. 7–6. Антикоагулянтные и прокоагулянтные свойства эндотелия (Libby, 2001, с изменениями).

Нормально функционирующий эндотелий препятствует свертыванию крови и активации агрегации тромбоцитов, обеспечивая тем самым свободный ток крови по сосудам. Антикоагулянтный и антиагрегационный эффекты обеспечиваются продукцией эндотелием следующих веществ:

- простагландина простациклина, являющегося наиболее сильным ингибитором агрегации тромбоцитов, действующим через увеличение содержания ц-АМФ; простациклин обладает и вазодилатирующей активностью;
- азота оксида, ингибирующего не только агрегацию, но и адгезию тромбоцитов, активируя в них растворимую гуанилатциклазу; азота оксид обладает также вазодилатирующим эффектом;
- ингибитора пути тканевого тромбопластина; блокирующего факторы свертывания Ха и XIIa;

- тканевого активатора плазминогена (эндотелиоциты захватывают циркулирующий в крови глю-плазминоген и превращают его в лиз-плазминоген, который более эффективно превращается в плазмин под действием тканевого активатора, синтезируемого эндотелием и присутствующего в высоких концентрациях на его поверхности);
- тромбомодулина (тромбомодулин связывает тромбин и лишает его тромбогенных свойств, комплекс тромбомодулин — тромбин активирует протеин С, который в свою очередь вместе с протеином S инактивирует факторы Va и VIIIa);
- гепарасульфата и аналогов гепарина, которые значительно изменяют структуру антитромбина — III и повышают его способность ингибировать тромбин и факторы свертывания Ха, IXa и XIIa.

Наряду с этим эндотелиоциты вырабатывают также вещества, обладающие прокоагулянтным и проагрегационным эффектами:

- фактор Виллебранда (способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, связываясь с рецепторами тромбоцитов GP IIb/IIIa и GP Ib; стабилизирует молекулу антигемофильного фактора VIII:C и препятствует быстрому его выведению из кровотока) — подробно о факторе Виллебранда см. в разделе «Физиологические основы гемостаза»;
- тканевой тромбопластин;
- ингибитор активатора плазминогена;
- тромбоксан (вырабатывается также тромбоцитами) — повышает агрегацию тромбоцитов;
- факторы свертывания V и XI (предполагается, что они синтезируются не только печенью, но и эндотелиоцитами);
- фактор активации тромбоцитов;
- эндотелин (вызывает спазм сосудов и повышает агрегацию тромбоцитов).

Кроме того, эндотелиоциты связывают факторы Va, IXa, Ха и, возможно, активируют путем протеолиза фактор XII.

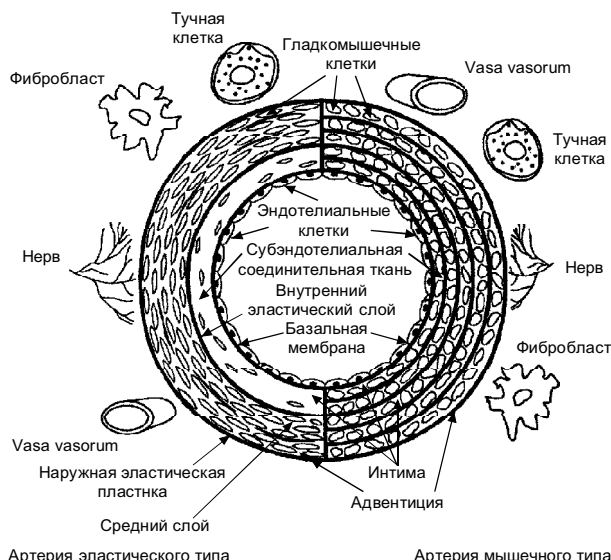
Эндотелиоциты играют также важную роль в осуществлении клеточных форм иммунного ответа через представление антигена Т-лимфоцитам и путем привлечения клеток, участвующих в воспалительном ответе (Butcher, Picker, 1996).

Средний слой (мышечный) — располагается под эндотелием, между внутренней («базальной») и наружной эластической мембранами. Обе мембраны состоят из эластических волокон, они фенестрированы и имеют большое количество каналов, через которые могут проникать различные вещества.

Средний слой состоит из гладкомышечных клеток. В артериях эластического типа слою гладкомышечных клеток чередуются с эластическими волокнами, и образуются своеобразные сэндвичи — гладкомышечные волокна располагаются между эластическими.

В артериях мышечного типа гладкомышечные клетки окружены коллагеновым матриксом, но хорошо организованные концентрические слои эластических волокон отсутствуют, в отличие от артерий эластического типа (рис. 7–7).

Гладкомышечные клетки способны вырабатывать коллаген в больших количествах, растворимый и нерастворимый эластин, эластические волокна, протеогликаны. Гладкомышечные клетки в определенных условиях могут стать основным источником соединительной ткани в стенке сосуда. Гладкомышечные клетки чрезвычайно активны, обладают контрактильной способностью, метаболизируют глюкозу путем аэробного и анаэробного гликолиза.



Артерия эластического типа Артерия мышечного типа

Рис. 7–7. Структура нормальных артерий.

В то же время, в гладкомышечных клетках происходят катаболические процессы, они содержат катаболические ферменты (лизосомальные протеазы, фибринолизины).

Наружный слой (*tunica adventitia*) — поверхностный слой (оболочка) артерии, который располагается сразу за наружной эластической мембраной. Адвентиция состоит из большого количества коллагеновых и эластических волокон, фибробластов. В адвентиции расположены также сосуды (*vasa vasorum*) и нервные волокна.

Механизмы развития атеросклероза и его морфологические проявления

В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза. Существует больше 10 теорий, каждая из которых детально обосновывает ведущую роль, как правило, какого-либо одного фактора. Наиболее значительными можно считать следующие теории. Прежде всего, это *липидно-инфильтрационная* теория Н. Н. Аничкова (1913), согласно которой атеросклероз развивается вследствие инфильтрации в стенку артерий экзогенного (пищевого) холестерина. В последующем Н. Н. Аничков и С. С. Халатов (1946) сформулировали инфильтративно-комбинационную теорию патогенеза, согласно которой в развитии заболевания большую роль играет не только (и не столько) пищевой, но и эндогенный холестерин, а также белково-липидные взаимоотношения и нарушения регулирующего влияния нейроэндокринных механизмов.

Дьюгид (1946) развил и усовершенствовал *тромбогенную* теорию Рокитанского, согласно которой вначале образуется пристеночный тромб, а далее формируется атеросклеротическая бляшка, и эти процессы взаимосвязаны.

Академик И. В. Давыдовский (1969) считал атеросклероз не заболеванием, а «природно-видовым возрастным явлением», при котором наступают атрофия, деструкция, пониженный метаболизм тканей артерий и резкое повышение проницаемости стенки артерий для крупномолекулярных белков плазмы. По мнению И. В. Давыдовского, атеросклероз является отражением *процессов старения* организма.

Ross и Harker (1976) предложили рассматривать атеросклероз как *воспалительное заболевание* с нарушением

проницаемости и повреждением эндотелия в ответ на разнообразные метаболические, механические, химические или инфекционные повреждения. В настоящее время действительно есть основания считать, что в атеросклеротической бляшке развивается воспалительный процесс, являющийся одним из факторов, влияющих на эволюцию атеросклеротического процесса. Сейчас широко обсуждается также роль инфекционных агентов в развитии атеросклероза.

Весьма популярными являются иммунологическая концепция развития атеросклероза, перекисная, моноклональная, генетическая теории.

Согласно иммунологической концепции, повреждение эндотелия сосудов и развитие атеросклеротического процесса обусловлено взаимодействием компонентов липидного обмена и иммунных факторов.

Перекисная теория рассматривает развитие атеросклероза как результат резко выраженной активации процессов перекисного окисления липидов в стенке артерий и агрессивного воздействия продуктов свободно-радикального окисления.

Моноклональная гипотеза предполагает, что атерогенез — это своеобразный процесс неоплазии, развивающийся под воздействием митогенов, а атерома — это доброкачественная опухоль.

Огромную роль в развитии атеросклероза играют также **генетические факторы**.

Каждая из указанных теорий имеет определенные клинические подтверждения и научное обоснование, но ни одна из них не является всеобъемлющей и не может как монотеория объяснить все механизмы развития атеросклероза. Правильнее было бы считать, что комплексное воздействие патогенетических факторов, отраженных в этих концепциях, вызывает развитие атеросклероза, и эта точка зрения будет изложена далее.

В 1995 г. Стэри (Stary) предложил классификацию типов атеросклеротических поражений, которые можно рассматривать как стадии развития атеромы. Эта классификация признана большинством кардиологов мира (табл. 7–12).

Таблица 7–12. Классификация типов (стадий) атеросклеротических поражений (Stary, 1995)

Типы (стадии)	Морфологическая характеристика
Тип I — начальные поражения	Изменения в эндотелии, наличие отдельных пенистых клеток
Тип II — липидные полосы	Скопление пенистых клеток макрофагального и миоцитарного (из гладкомышечных клеток) происхождения, перегруженных липидами и образующих липидные пятна и липидные полосы
Тип III — переходные поражения	Сходен со II-м типом, но в отличие от него, появляются внеклеточные липидные депозиты
Тип IV — атерома	Атерома со сформировавшимся липидным ядром
Тип V — фиброатерома	Фиброатерома имеет липидное ядро и фиброзную «покрышку»
Тип VI — осложненная фиброатерома	Разрывы бляшки, кровоизлияния в бляшку, интрамуральные тромбозы

Начальные этапы (стадии) развития атеросклероза

Внеклеточная аккумуляция липидов в интима артерий и их модификация

Атеросклеротическое поражение артерий начинается с накопления малых липопротеиновых частиц, богатых

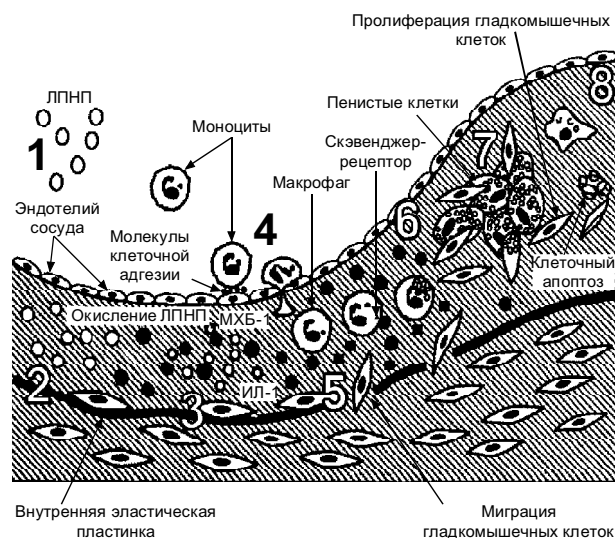


Рис. 7–8. Схема развития атеросклеротической бляшки.

холестерином (ЛПНП), в интиму артерий (рис. 7–8–1). Аккумуляция липопротеиновых частиц обусловлена, с одной стороны, повышенной проницаемостью эндотелия, с другой стороны, связыванием липопротеиновых частиц с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего с молекулами одного из протеогликанов — гепарансульфата.

Чем обусловлено проникновение липопротеинов в интиму артерий? В настоящее время наиболее популярной является теория, которая рассматривает развитие атеросклероза, по крайней мере, первоначальные его этапы, как реакцию на повреждение эндотелия. При этом термин повреждение предполагает не механическую травму эндотелия, а его дисфункцию, проявляющуюся повышением проницаемости и адгезивности, увеличением секреции прокоагулянтов и сосудосуживающих веществ.

Факторами, вызывающими дисфункцию эндотелия артерий, могут быть: артериальная гипертензия; изменения гемодинамики (гидравлический удар потока крови по эндотелиальному слою в местах бифуркации, изгибов, сужений, ветвлений артерий); значительное увеличение содержания в крови липопротеинов, богатых холестерином; курение, гипоксия и гипоксемия различного генеза; высокий уровень в крови гомоцистеина, обладающего высокой эндотелиотоксичностью; вирусная инфекция и др.

Вышеуказанные и, возможно, другие, пока неизвестные факторы приводят к разрывлению и истончению защитного гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток, расширению межэндотелиальных щелей, отеку субэндотелиального слоя интимы, разъединению его клеток и волокнистых структур.

В норме межэндотелиальные промежутки очень узки и непроницаемы для липопротеинов. Однако под влиянием поступления в кровь вазоактивных веществ — катехоламинов, ангиотензина II, серотонина, эндотелина и других, а также под воздействием выраженной гиперхолестеринемии межэндотелиальные промежутки раскрываются, и частицы ЛПНП проникают в интиму артерий.

Липопротеиновые частицы, проникшие в экстрацеллюлярное пространство интимы и связанные с протеогликанами, подвергаются модификации (рис. 7–8–2). К модифицированным липопротеинам относятся гликозилированные ЛП, перекисно-модифицированные ЛПНП,

аутоиммунные комплексы ЛП-антитело, продукты ограниченного протеолиза ЛП, дезаилированные ЛПНП, комплексы ЛПНП с гликозаминогликанами, агрегированные ЛП. Модификация липопротеинов происходит не только в интима артерий, но и в крови. Наибольшее значение в развитии атеросклероза имеют такие, происходящие в интима разновидности химической модификации ЛПНП, как гликозилирование и пероксидация.

Гликозилирование (гликирование) ЛПНП представляет собой неферментативное ковалентное присоединение глюкозы к ϵ -аминогруппе белка. Установлено, что этому виду химической модификации подвержены все классы ЛП, но наиболее значительно — ЛПНП и ЛПВП. Процесс гликирования липопротеинов особенно интенсивно протекает при сахарном диабете.

Как указывалось выше, гликирование ЛПНП происходит также в плазме крови, и это приводит к нарушению взаимодействия ЛПНП с апо В, Е-рецепторами клеток, замедлению катаболизма и, следовательно, к развитию гиперлипидемии и гиперхолестеринемии.

Гликированию подвергаются в крови также ЛПВП, это, в свою очередь ведет к ускорению катаболизма ЛПВП и развитию гипо- α -липопротеинемии.

Конечные продукты гликирования ЛПНП способствуют развитию атеросклероза. Установлено (Baynes, 1991), что они резко повышают проницаемость эндотелия, увеличивая межэндотелиальные промежутки, способствуют адгезии на эндотелии клеток крови, активируют хемотаксис моноцитов и макрофагов в стенку артерий, а также пролиферацию гладкомышечных клеток.

Пероксидация (перекисное окисление) липопротеинов низкой плотности — важнейший фактор развития атеросклероза. В организме постоянно образуются свободные радикалы O_2^- , HO_2^- , и HO^\cdot , которые вызывают образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина липопротеинов низкой плотности. Эти процессы усиливаются при атеросклерозе. Пероксидация ЛПНП приводит к глубокой их модификации и сопровождается образованием гидроперекисей, малонового диальдегида, лизофосфолипидов, оксистеролов, альдегидных продуктов. Образовавшиеся гидроперекиси жирных кислот реагируют также с аминокруппами апопротеинов В ЛПНП. Липопротеины низкой плотности, подвергшиеся пероксидации, приобретают повышенное сродство к сквенджер-рецепторам макрофагов, обладают выраженной цитотоксичностью, кроме того, ингибируют продукцию эндотелиального расслабляющего (вазодилатирующего) фактора. Все это делает ЛПНП высокоатерогенными.

Пероксидация ЛПНП происходит и в циркулирующей крови, а продукты пероксидации повреждают эндотелиоциты. Перекисной модификации подвергаются также ЛПОНП и ЛП (а), что значительно повышает атерогенность этих липопротеинов. Развитию процессов пероксидации липопротеинов способствует снижение активности антиоксидантной системы (дефицит основного антиоксиданта альфа-токоферола, бетакаротина, убихинона-10, липопена). В этих условиях ЛПНП и другие липопротеины очень легко вступают в реакции перекисного окисления.

Окисленные ЛПНП стимулируют продукцию эндотелиоцитами хемотаксисных белков для моноцитов.

Скопление лейкоцитов и образование пенистых клеток

Следующим этапом атерогенеза является инфильтрация интимы циркулирующими лейкоцитами — моноци-

тами (они далее трансформируются в макрофаги), которые затем захватывают модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Согласно данным Hansson и Libby (1996), вместе с моноцитами в интиму также мигрируют и накапливаются в очагах атеросклеротического поражения Т-лимфоциты. Взаимодействию моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками и последующему их проникновению в субэндотелиальное пространство предшествует адгезия этих клеток к поверхности эндотелия. Адгезия происходит при участии специальных адгезивных молекул (рис. 7–8–3) и некоторых цитокинов. В развитии атеросклероза принимают участие две группы молекул адгезии — селектины и молекулы суперсемейства иммуноглобулинов. *Селектины* представляют собой семейство Ca^{2+} -зависимых трансмембранных лектинов первого типа, экспрессированных на эндотелиоцитах и лейкоцитах, и включает Р-селектин, Е-селектин и L-селектин.

Р-селектин постоянно синтезируется эндотелиоцитами и содержится также в α -гранулах тромбоцитов. К Р-селектину на поверхности лейкоцитов — моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов имеются соответствующие лиганды-гликопротеины (PSGL-1 — P-selectin glycoprotein ligand-1). Именно Р-селектины принимают наибольшее участие в адгезии лейкоцитов.

Е-селектин в обычных условиях не экспрессируется на эндотелиоцитах, но при действии интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и интерферона- β начинается его синтез, и он появляется на поверхности эндотелиоцитов. Лигандами для Е-селектина являются сialiрированные олигосахариды — сialiри-Льюис Х, которые расположены преимущественно на гранулоцитах и в меньшем количестве на моноцитах и Т-лимфоцитах — клетках памяти. Е-селектины, таким образом, способствуют адгезии и скоплению преимущественно полиморфноядерных лейкоцитов и, главным образом, на стадии раннего развития атеромы. Наибольшее значение Е-селектин имеет в развитии воспалительного поражения сосудов.

L-селектин экспрессирован практически на всех лейкоцитах, но не экспрессирован на эндотелиоцитах. На поверхности эндотелиоцитов имеются лиганды к L-селектину: MadCAM-1 — (mucosal addressin cell adhesion molecule-1); PSGL-1; GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1); CD-34; Sgp 200 (sulfated glycoprotein p200).

Большую роль в адгезии лейкоцитов к эндотелию играют адгезивные молекулы VCAM-1 и ICAM-1, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов.

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules, адгезивные молекулы сосудистой стенки) продуцируются только эндотелиальными клетками. Эти адгезивные молекулы взаимодействуют со специфическими лигандами с интегринными VLA-4 (very late antigen-4), расположенными на поверхности моноцитов и Т-лимфоцитов. Молекулы адгезии VCAM-1 принимают участие в развитии ранних стадий атеросклеротического поражения. Лизофосфатидилхолин, входящий в состав окислительно модифицированных ЛПНП, может увеличивать экспрессию VCAM-1. Ламинарный ток крови в нормальных сосудах подавляет экспрессию VCAM-1, что обусловлено влиянием азота оксида, продуцируемого эндотелием неповрежденных сосудов. Азота оксид ограничивает экспрессию VCAM-1.

ICAM-1 (intercellular adhesion molecules, молекулы межклеточной адгезии) вырабатываются не только эндотелиальными клетками, но и активированными гладкомышечными клетками и макрофагами. Эти адгезивные молекулы взаимодействуют с лигандами CD 11a integrin

Таблица 7–13. Молекулы адгезии, принимающие участие в развитии атеросклероза

Наименование адгезивных молекул	Источник синтеза	Лиганды	Вид клеток, с которыми взаимодействуют адгезивные молекулы
P-селектин	Эндотелиоциты, тромбоциты	PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1)	Моноциты, лимфоциты, гранулоциты
E-селектин	Эндотелиоциты, только при действии интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, интерферона β	Сиалип-Льюис X	Преимущественно гранулоциты, в меньшей мере — моноциты, Т-лимфоциты (клетки памяти)
L-селектин	Все виды лейкоцитов	MadCAM-1- (mucosal addressin cell adhesion molecule-1); PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1); Sgp 200 (sulfated glycoprotein p200); GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1); CD-34	Эндотелиоциты
VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules, адгезивные молекулы сосудистой клетки)	Эндотелиоциты	VLA-4 (very late antigen-4)	Моноциты, Т-лимфоциты
ICAM-1 (intercellular adhesion molecules, молекулы межклеточной адгезии)	Эндотелиоциты, активированные гладкомышечные клетки, макрофаги	CD 11a integrin (LFA-1) CD 11b integrin (Mac-1)	Все типы лейкоцитов

(LFA-1) и CD11b integrin (Mac-1), расположенными на всех типах лейкоцитов. Цитокины интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли увеличивают экспрессию ICAM-1 и VCAM-1. Данные о молекулах адгезии суммированы в табл. 7–13.

Адгезия лейкоцитов к эндотелиоцитам является стадийным процессом и включает привлечение лейкоцитов к эндотелию из крови и образование слоя лейкоцитов, перекачивание их по поверхности эндотелия, плотное прилипание лейкоцитов к эндотелию и затем трансэндотелиальную миграцию (т.е. проникновение лейкоцитов в субэндотелиальное пространство интимы).

Как указывалось ранее, важнейшими лейкоцитарными клетками, проникающими через межэндотелиальные промежутки, являются моноциты. Миграция лейкоцитов в субэндотелиальное пространство происходит под влиянием хемоаттрактантных цитокинов или хемокинов (Luster, 1998), а также под влиянием модифицированных липопротеиновых частиц низкой плотности.

В настоящее время известны две группы хемокинов, которые способствуют скоплению мононуклеарных лейкоцитов на начальных стадиях формирования атеросклеротического поражения. Одна группа хемокинов представлена моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 (MXP-1), который продуцируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и моноцитами в ответ на появление модифицированных окисленных ЛПНП или под влиянием других стимулов (рис. 7–8–4). MXP-1 может продуцироваться также гладкомышечными клетками под влиянием воспалительных медиаторов.

MXP-1 избирательно стимулирует прямую миграцию моноцитов в подэндотелиальное пространство и вызывает их скопление.

Другая группа хемоаттрактантных цитокинов может вызывать скопление лимфоцитов в формирующихся атеросклеротических очагах. Этими хемоаттрактантными цитокинами для лимфоцитов являются интерферон-индуцированный протеин-10 (ИИП-10), интерферон-индуцированный Т-клеточный α -хемоаттрактант (ИИТХ); монокин, индуцированный β -интерфероном. β -интерферон стимулирует гены, кодирующие семейство этих трех Т-клеточных хемоаттрактантов.

Следует подчеркнуть, что процессу адгезии моноцитов в подэндотелиальное пространство способствует нарушение ламинарного кровотока в артериях. Объясняется

это следующими обстоятельствами. Нарушение ламинарного кровотока нарушает экспрессию генов, кодирующих синтез ферментов супероксиддисмутазы и NO-синтазы. Как известно, супероксиддисмутаза ингибирует активность перекисного окисления липидов, а под влиянием NO-синтазы образуется вазодилатирующий фактор —азота оксид (NO), который наряду с вазодилатацией уменьшает образование эндотелием адгезивных молекул VCAM-1. Кроме того, азота оксид (NO) подавляет активацию фактора транскрипции NF-kB (nuclear factor-каппа В, нуклеарный фактор каппа-В), играющего ключевую роль в изменении активности индуцируемых генов эндотелиоцитов. Фактор транскрипции локализован в цитоплазме эндотелиоцитов и обеспечивает передачу сигнала из цитоплазмы в ядро клетки. Активация в эндотелиоцитах NF-kB-фактора приводит к усиленной экспрессии генов, кодирующих синтез VCAM-1, хемоаттрактантного протеина-1 для моноцитов, колониестимулирующего фактора для макрофагов, ингибитора активатора плазминогена-1, тканевого тромбопластина, интерлейкина-6,8 (Wulczyn, Krappmann, Scheidereit, 1996). Таким образом, активация фактора NF-kB способствует образованию и увеличению количества адгезивных молекул и хемоаттрактантного протеина-1 для моноцитов.

Нарушение ламинарного кровотока в артериях вызывает нарушение синтеза супероксиддисмутазы, что способствует сохранению высокой активности перекисного окисления липидов, продукты которого оказывают повреждающее влияние на эндотелий. Наряду с этим, нарушение ламинарного кровотока вызывает нарушение образования в эндотелиоцитах азота оксида (возможно также снижение чувствительности сосудов к вазодилатирующему эффекту азота оксида), что в свою очередь способствует повышению активности фактора NF-kB и увеличению количества адгезивных молекул и хемоаттрактантного протеина-1 для моноцитов (см. рис. 7–9). Существует также точка зрения о гиперпродукции азота оксида, что оказывает повреждающее (цитотоксическое) действие на эндотелиоциты.

Поступившие и скопившиеся в субэндотелиальном пространстве интимы моноциты превращаются в макрофаги, которые поглощают модифицированные липопротеины низкой плотности с помощью сквенджер-рецепторов (рис. 7–8–4, 7–8–5) и превращаются в пенистые

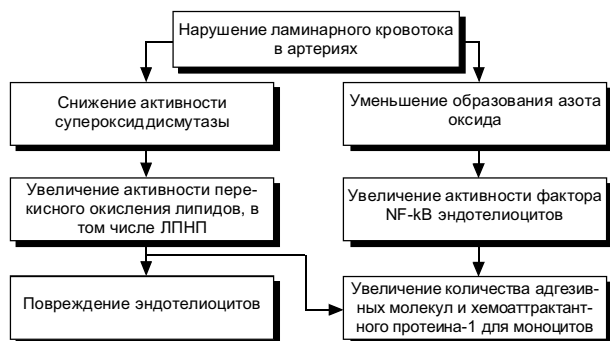


Рис. 7–9. Влияние нарушений ламинарного кровотока в артериях на адгезию моноцитов к эндотелию.

Примечание: NF-kB — нуклеарный фактор транскрипции каппа-В.

клетки. Дифференциация моноцитов, пролиферация макрофагов и экспрессия на их поверхности сквенджер-рецепторов индуцируются моноцитарным колониестимулирующим фактором (M-CSF)¹.

Макрофаги могут связывать и подвергать распаду как неизмененные (нативные), так и модифицированные липопротеины низкой плотности. Нативные ЛПНП захватываются макрофагами с помощью апо В, Е-рецепторов, однако при этом не происходит накопления эфиров холестерина в макрофагах. Это объясняется функционированием механизма своеобразной обратной регуляции. При накоплении в макрофаге избытка холестерина угнетается синтез апо В, Е-рецепторов, что ведет к уменьшению связывания и захвата новых частиц нативных ЛПНП.

Совсем иначе ведут себя сквенджер-рецепторы макрофагов. Сквенджер-рецепторы захватывают модифицированные ЛПНП, но поступление их в макрофаг не регулируется механизмом отрицательной обратной связи. В макрофагах ЛПНП подвергаются катаболизму, в результате чего в клетке накапливаются свободный холестерин и эфиры холестерина. В результате захвата сквенджер-рецепторами («рецепторами-мусорщиками») ЛПНП содержание в макрофагах холестерина нарастает прямо пропорционально концентрации ЛПНП в окружающей среде. Синтез собственного холестерина в макрофагах снижается, так же, как и апо В, Е-рецепторов. Однако накопление холестерина за счет модифицированных ЛПНП продолжается, макрофаг перегружается холестерином, как свободным (неэстерифицированным), так и в виде эфиров (эстерифицированным). Перегруженные липидами макрофаги превращаются в пенные клетки. Таким образом, именно модифицированные ЛПНП являются атерогенными.

Кроме рецепторов к апо В,Е-протеинам и сквенджер-рецепторов макрофаги имеют на своей поверхности также рецепторы к ремнантам хиломикрон и ЛПОНП.

Нагружаясь липидами, макрофаги могут участвовать в выведении липопротеинов, аккумулированных в очаге развивающегося атеросклеротического поражения.

Однако при выраженной гиперлипидемии и накоплении липидов в стенке артерий эта функция макрофагов резко снижается.

¹ Этот фактор продуцируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и макрофагами в очаге атеросклеротического поражения. Определенную роль в пролиферации моноцитов (макрофагов) играет также лизолецитин окисленных липопротеинов низкой плотности после их захвата макрофагами с помощью сквенджер-рецепторов.

Пенистые клетки, т. е. макрофаги, перегруженные липидами, в большинстве своем остаются в интиму артерий и погибают, подвергаются апоптозу — запрограммированной клеточной смерти. При этом происходит выделение накопленных в пенистых клетках эфиров холестерина, неэстерифицированного холестерина и кристаллов моногидрата холестерина. Эти процессы приводят к очаговым скоплениям холестерина в интиму артерий и создают предпосылки для развития липидных пятен, затем липидных полосок и в последующем атеросклеротических бляшек. Пенистые клетки являются также источником ряда цитокинов и эффекторных молекул, таких как супероксидный анион кислорода O_2^- и металлопротеиназы матрикса, имеющих значение в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений.

Дальнейшая эволюция атеросклеротического поражения

Миграция в интиму и пролиферация гладкомышечных клеток, накопление в них липидов

Дальнейшее развитие атеросклеротического поражения характеризуется миграцией в интиму гладкомышечных клеток и их пролиферацией (рис. 7–8–6).

В норме гладкомышечные клетки располагаются в *tunica media* (средней оболочке артерий) и выполняют сократительную функцию. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму под влиянием хемоаттрактантов, которые продуцируются макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами интимы артерий в ответ на появление в ней модифицированных липопротеинов низкой плотности. Наибольшее значение для миграции гладкомышечных клеток в интиму артерий имеет *тромбоцитарный фактор роста* (platelet-derived growth factor, PDGF), который секретируется не только тромбоцитами (они также могут проникать в интиму из крови), но и эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, макрофагами. PDGF является не только хемоаттрактантом, но и митогеном для гладкомышечных клеток. Далее мигрировавшие в интиму гладкомышечные клетки интенсивно пролиферируют под влиянием фактора роста фибробластов и, возможно, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 (ИЛ-1). *Фактор роста фибробластов* (fibroblast growth factor, FGF) продуцируется макрофагами, гладкомышечными клетками, эндотелиоцитами. FGF стимулирует пролиферацию не только гладкомышечных клеток, но также профибробластов и эндотелиоцитов.

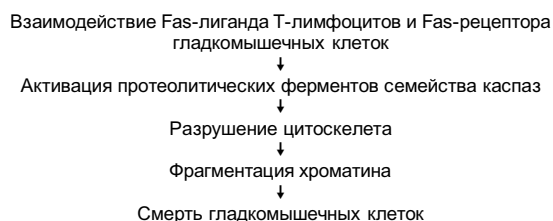
После миграции в интиму и пролиферации гладкомышечные клетки претерпевают ряд определенных изменений и приобретают новые свойства. Во-первых, они начинают продуцировать коллаген, эластин, гликозаминогликаны, т. е. соединительно-тканную основу будущей атеросклеротической бляшки. Во-вторых, гладкомышечные клетки приобретают способность к нерегулируемому захвату модифицированных ЛПНП без участия апо В,Е-рецепторов (эти рецепторы имеются на поверхности гладкомышечных клеток), путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров холестерина. Сквенджер-рецепторы гладкомышечные клетки не имеют. Перегруженные липидами гладкомышечные клетки трансформируются в макрофагоподобные миоинтимоциты, т. е. фактически превращаются в пенные клетки миоцитарного происхождения.

Гладкомышечные клетки секретируют ряд биологически активных веществ — цитокинов и факторов роста:

интерлейкин 1 (стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и гладкомышечных клеток); интерлейкин 6 (стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и превращение последних в плазматические клетки); моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; моноцитарный колониестимулирующий фактор; фактор роста, идентичный фактору роста тромбоцитарному; трансформирующий фактор роста- β ; фактор роста фибробластов.

Гибель гладкомышечных клеток в процессе атерогенеза

В процессе атерогенеза в развивающейся атероме наряду с пролиферацией гладкомышечных клеток наблюдается их гибель — апоптоз (запрограммированная клеточная смерть). Апоптоз гладкомышечных клеток стимулируется провоспалительными цитокинами и протекает с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). В очаге атеросклеротического поражения наблюдается скопление цитотоксических Т-лимфоцитов. На поверхности этих лимфоцитов экспрессируется Fas-лиганд, взаимодействующий с Fas-рецептором гладкомышечных клеток. Fas-рецептор содержит «домен смерти», необходимый для передачи сигнала, приводящего к апоптозу. Процесс апоптоза гладкомышечных клеток развивается по следующей схеме:



Во время гибели гладкомышечной клетки, перегруженной липидами, происходит выделение липидов в субэндотелиальное пространство интимы.

Накопление экстрацеллюлярного матрикса в формирующемся очаге атеросклеротического поражения

Мигрировавшие в интиму и пролиферирующие гладкомышечные клетки участвуют в формировании экстрацеллюлярного соединительного матрикса будущей атеросклеротической бляшки в очаге поражения артериальной стенки. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭМ) включает в себя межучасточный коллаген I и III типов, протеогликаны (версикан, бигликан, агрекан, декорин) (Wight, 1995), эластин. Все эти компоненты ЭМ продуцируются гладкомышечными клетками под влиянием тромбоцитарного ростового фактора (PDGF) и трансформирующего ростового фактора- β (transforming growth factor-beta, TGF- β). Оба фактора продуцируются тромбоцитами, а также эндотелиальными и гладкомышечными клетками, макрофагами. Биосинтез ЭМ находится в определенных взаимоотношениях с процессами его катаболизма, осуществляемыми ферментами матриксными металлопротеиназами (коллагеназой, желатиназой, стромелизином), а также ферментами катепсинами S и K эластолитическими. Металлопротеиназы вырабатываются макрофагами под влиянием Т-лимфоцитов.

Растворение ЭМ металлопротеиназой играет определенную роль в миграции гладкомышечных клеток из меди в интиму через тонкий ЭМ и богатую эластином внут-

реннюю эластическую мембрану. В поврежденных артериях наблюдается гиперэкспрессия ингибиторов металлопротеиназ, что может тормозить аккумуляцию гладкомышечных клеток в интиме.

Растворение ЭМ, вероятно, играет определенную роль в ремоделировании артерий, которое сопутствует увеличению повреждения. На начальных этапах атероматозного повреждения рост бляшки наблюдается преимущественно снаружи от ламинарного потока в артериях, в то время, как рост внутрь приводил бы к резкому ограничению ламинарного потока — ламинарному стенозу. Ламинарный стеноз развивается, когда растущая бляшка на 40 % уменьшает диаметр артерии. Такой рост интимы снаружи от ламинарного потока приводит к увеличению калибра артерии. Это так называемое позитивное ремоделирование или компенсаторное увеличение сопровождается повышением синтеза ЭМ для обеспечения кругового роста артерий.

Ангиогенез в очаге атеросклеротического поражения

Характерной особенностью атеросклеротического поражения по мере его прогрессирования является развитие обильного сплетения микрососудов в атеросклеротической бляшке. Формирование сосудистой сети обусловлено влиянием факторов ангиогенеза, к которым относятся экспрессируемые в атероме основной и кислый факторы роста фибробластов, эндотелиальный ростовой фактор, онкостатин М (Vasse, Pourtau, Trochon, 1999). Формирующаяся новая микроваскулярная сеть может способствовать развитию различных осложнений. Сосуды этой сети создают на своей поверхности обильные скопления лейкоцитов («лейкоцитарные пробки»), что способствует проникновению лейкоцитов, в том числе моноцитов, в сформировавшуюся атерому и развитию в ней в последующем асептического воспаления. Эндотелий вновь сформированных сосудов продуцирует в большом количестве адгезивные молекулы (о их роли см. выше). Вновь образованные сосуды могут легко разрываться и приводить к внутрибляшечным кровоизлияниям. Кроме того, новые сосуды характеризуются резко повышенной проницаемостью и повышенной способностью к образованию в них микротромбов. Образовавшийся тромбин может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток и выделение из них цитокинов и ростовых факторов.

Роль ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II в атерогенезе

Как известно, ренин-ангиотензиновая система представлена не только в плазме крови, но и в кровеносных сосудах и сердце. В эндотелиоцитах продуцируется ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), под влиянием которого на поверхности эндотелиоцитов происходит превращение ангиотензина I в ангиотензин II.

Установлено, что ангиотензин участвует не только в развитии артериальной гипертензии, но и атеросклероза. Ангиотензин II оказывает следующие атерогенные эффекты:

- усиливает проницаемость эндотелия, активирует адгезивные молекулы, рост, пролиферацию и миграцию в интиму гладкомышечных клеток, а также макрофагов, моноцитов;
- активирует продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки;
- модифицирует ЛПНП, способствует их поглощению макрофагами с помощью сквенджер-рецепторов и образованию пенных клеток;