

9. Zoccali, C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension / C. Zoccali // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, № 4. — P. S61–63 (Suppl. 2).
10. Zuo, Y. Renal dysfunction potentiates foam cell formation by repressing ABCA1/ Y. Zuo, P. Yancey, I. Castro et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — Vol. 29, № 9. — P. 1277–1282.

Поступила 19.11.2009

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.13-004.6:575

Патогенетические пути развития атеросклероза. Роль транскрипционного фактора AP-1

М. К. Саркисова*¹, В. В. Соболев², Э. С. Пирузян², Е. З. Голухова¹, Л. А. Бокерия¹

¹Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, ²Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва

Атеросклероз и его наиболее распространенные осложнения, такие как инфаркт и инсульт, продолжают оставаться основной причиной заболеваемости и смертности во всех странах мира, особенно в России. Методы лечения осложнений атеросклероза, как медикаментозные, так и хирургические, являются симптоматическими. Исследование материала атеросклеротических бляшек на генетическом уровне позволит приблизиться к пониманию механизмов развития патологических процессов и в дальнейшем разработать лекарственные препараты, воздействующие на звенья процесса. В работах, опубликованных в последние три года, было приведено много фактов, свидетельствующих о значении AP-1 транскрипционного комплекса в процессах, происходящих в тканях при воздействии экстремальных условий. Так возникла идея изучения системы AP-1 в патогенезе развития атеросклероза. Изучение экспрессии данного фактора позволит понять роль транскрипционной системы в патогенезе развития данного заболевания. Дальнейшие исследования на молекулярном уровне будут способствовать разработке точных алгоритмов для развития фармакотерапевтических воздействий на патогенетические звенья атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез атеросклероза, генетические факторы, транскрипционный фактор AP-1.

Atherosclerosis and its complications as infarction and apoplectic attack are going to be the main cause of mortality in the whole world, especially in Russia. Pharmacological and surgical treatment of atherosclerosis is symptomatic. The explanations of the pathogenesis could be given by genetic researches. The researching of AP-1 system transcription factors may give us the understanding of transcription system role in the disease pathogenesis. Further molecular researches will promote for pharmaceutical protocol development.

Key words: atherosclerosis, pathogenesis of atherosclerosis, genetic factors, transcription factor AP-1.

Эпидемиология и патогенез атеросклероза

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда и инсульт) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности во многих странах мира. В России инфаркт миокарда и ин-

сульт, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимают первое место среди причин смертности, которая составляет 1 млн человек в год (более 700 человек на 100 тыс. населения), что в 2 раза выше, чем в странах бывшего соцлагеря и в 3 раза выше, чем в Западной Европе и США [32].

* E-mail: marina_sarkisova@mail.ru

Атеросклероз – хроническое заболевание, характеризующееся специфическим поражением артерий эластического и мышечно-эластического типов, разрастанием соединительной ткани в сочетании с липидной (жировой) инфильтрацией внутренней оболочки, приводящее к органным и общим нарушениям кровообращения [3]. Впервые термин «атерома» был предложен Цельсием две тысячи лет назад и обозначал жировую опухоль. Термин «атеросклероз» предложен Ф. Маршаном в 1904 г. (от греч. «*atherē*» – «кашица» и «*sklerosis*» – «уплотнение», «затвердение») [13].

Среди множества теорий возникновения атеросклероза, начиная от теории липопротеидной инфильтрации, выдвинутой Н. Н. Аничковым и С. С. Халатовым в середине прошлого века, наиболее популярной считается теория возникновения патологических изменений в ответ на повреждение сосудистой стенки.

Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезивности, а также увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов [30]. Дисфункцию эндотелия могут вызвать инфекционные агенты (в частности, вирусы герпеса) [9, 26], токсические соединения (некоторые компоненты табачного дыма) [34], избыточный уровень гормонов (гиперинсулинемия при сахарном диабете) [15], гемодинамические факторы (артериальная гипертензия) [15, 16]. Однако в качестве наиболее важного повреждающего фактора выступает гиперхолестеринемия [11]. Показано, что при гиперхолестеринемии изменяется структура эндотелия: увеличивается содержание холестерина (ХС) и соотношение ХС и фосфолипидов в мембране эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия и повышению его проницаемости для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В результате возникает избыточная инфильтрация ин-

тимы ЛПНП. Следует отметить, что при пассаже через эндотелий ЛПНП подвергаются окислению, и в интиму проникают в основном окисленные формы ЛПНП, которые сами по себе оказывают повреждающее воздействие на структурные элементы как эндотелия, так и интимы [7]. Следующим этапом атерогенеза является инфильтрация интимы циркулирующими моноцитами, которые трансформируются в макрофаги, осуществляющие захват окисленных ЛПНП с их последующей деструкцией. Вследствие этого в макрофагах накапливаются эфиры ХС, и они перерождаются в так называемые пенные клетки, которые дают начало липидным полоскам – первой морфологической стадии атеросклеротической бляшки. Однако этим роль макрофагов далеко не исчерпывается. Они секретируют биологически активные соединения, включая хемотаксины, митогены и факторы роста, которые стимулируют миграцию из меди в интиму гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, их пролиферацию, репликацию и синтез соединительной ткани [6]. Миграция из меди в интиму ГМК и фибробластов с их последующей пролиферацией под влиянием стимуляторов (факторов роста), синтезируемых макрофагами, является облигатным этапом атерогенеза. Роль фибробластов очевидна и заключается в синтезе соединительнотканного матрикса бляшки. Аналогичную роль играют и ГМК. Они способны к синтезу и секреции некоторых форм коллагена, эластических волокон и протеогликанов. Эту функцию выполняют ГМК так называемого синтетического фенотипа, для которых характерны небольшое количество миофиламентов, гипертрофия аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума. Помимо синтеза соединительной ткани ГМК способны захватывать ЛПНП и, как макрофаги, трансформироваться в пенные клетки [6].

В последнее время была выявлена связь между инфекцией и атеросклерозом.

В атеросклеротических бляшках обнаружены бактерии: *Chlamydia pneumoniae* [31], *Helicobacter pylori* [29] и вирусы: герпес и цитомегаловирус [25]. Если они являются причиной продолжительной инфекции в сосудистой стенке, это содействует созданию провоспалительного, прокоагулянтного и проатерогенного окружения. Наибольшее значение имеет *Chlamydia pneumoniae* [20, 22, 28]. В 1999 г. G. I. Вугне, M. V. Kalayoglu сообщили о том, что хламидийный протеин HSP60 (Heat Shock Protein – белок теплового шока) активирует процесс внутриклеточного окисления ЛПНП [12]. HSP60 представляет собой высокостабильный стрессовый белок, обладающий широким спектром свойств. Он образуется в клетках при неблагоприятных условиях, таких, как лихорадка, острые и хронические инфекции, и помогает клеткам справляться с этими состояниями [27, 33]. Более того, согласно результатам исследований, и хламидийный, и человеческий HSP60 содержатся в макрофагах атеросклеротических бляшек. Оба вида HSP60 активируют вырабатываемые макрофагами фактор некроза опухоли (ФНО) и цитоплазматические металлопротеиназы, которые способны нарушать структуру соединительной ткани и разрушать атеросклеротические бляшки [18]. Таким образом, хламидийные протеины HSP60 могут способствовать развитию процессов атерогенеза и атеротромбоза двумя способами: в качестве антигенов или межклеточных сигналов, активирующих макрофаги.

В настоящее время патогенетические механизмы возникновения атеросклероза представляются воспалительно-аутоиммунными, когда окисленные ЛПНП являются результатом воздействия инфекционных агентов, вследствие чего запускаются аутоиммунные процессы [21]. Большое количество исследований, направленных на изучение первопричины участия в возникновении атеросклеротической бляшки таких инфекций, как

Chlamydia pneumoniae, однако, являются противоречивыми [14, 19, 23]. В заключение следует констатировать, что трудно назвать какую-либо другую патологию, столь длительное изучение которой позволило бы выдвинуть такое количество теорий и гипотез и которая, несмотря на это, продолжала бы оставаться загадкой [1].

Патологическая анатомия и морфогенез сосудов

Различают артерии эластического, мышечного и смешанного (или мышечно-эластического) типов. Классификация основывается на соотношении количества мышечных клеток и эластических волокон в средней оболочке артерий [5]. Так как атеросклеротические изменения происходят в артериях мышечного и мышечно-эластического типов, рассмотрим строение сосудистой стенки на примере строения аорты, самого крупного эластического сосуда в организме человека [5]. В норме стенка сосуда состоит из трех слоев: внутренней, средней и наружной оболочки. Внутренняя оболочка, называемая также интимой или интимальным слоем сосуда, состоит из эндотелия, базальной мембраны, подэндотелиального слоя и внутренней эластиновой мембраны. Патологические изменения, происходящие при атеросклерозе, затрагивают именно интимальный слой с последующим вовлечением среднего, мышечного слоя. Стадии морфологического процесса атеросклероза известны и подробно описаны. Различают следующие стадии морфогенеза атеросклероза [5]: долипидная, липоидоз, липосклероз, атероматоз, изъязвление, атерокальциноз.

Экспрессия гена

Ген – функциональная единица наследственности. Из оплодотворенного яйца в результате последующих клеточных делений образуются тысячи типов клеток и разные ткани. Фенотипическое разнообразие клеток обеспечивается избирательной

экспрессией специфических генов в определенных клетках или тканях на строго определенном этапе развития организма. Однако существуют гены, экспрессируемые во всех или почти во всех клетках. Это так называемые «гены домашнего хозяйства», которые синтезируют ферменты, транспортные рибонуклеиновые кислоты (РНК) и т. д. [2]. Экспрессия гена – реализация генетической информации – выражается в процессах транскрипции и трансляции.

Транскрипцией называется процесс переноса генетической информации с дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) на РНК. Матрицей для синтеза РНК служит только одна из двух цепей ДНК, названная смысловой цепью.

Процесс транскрипции проходит в три этапа. На первичном этапе к участку гена на цепочке ДНК присоединяется комплекс ферментов, называемый РНК-полимеразой. Это процесс инициации. Во время второго этапа, называемого элонгацией, происходит последовательное присоединение свободных нуклеотидов к «смысловой цепи» ДНК по принципу комплиментарности (А-У, Г-Ц) и соединение их при помощи РНК-полимеразы в одну полирибонуклеотидную цепочку. Третий этап – терминация – завершение синтеза РНК (рис. 1) [2].

Участки ДНК состоят из активных и неактивных фрагментов. Участки неак-

тивных фрагментов, так называемые интроны, встроены между участками активных фрагментов, экзонах. После окончания транскрипции происходит процесс вырезания интронов и «сшивания» экзонов в единую цепь, называемый сплайсингом. Далее формируется «шапочка» РНК – место начала синтеза белка (кэпирование), процесс присоединения полиаденилового участка (поли-А), защищающего РНК от ферментативного разрушения во время транспортировки к рибосомам, полиаденилирование. Процесс формирования РНК, готового к синтезу белка, включающего процессы сплайсинга, кэпирования и полиаденилирования, называется процессингом. Явление процессинга происходит только у эукариот (рис. 2) [2].

Образовавшаяся после процессинга, готовая к синтезу белка молекула РНК (так называемая матричная РНК, м-РНК, или информационная РНК, и-РНК) покидает ядро и направляется к рибосомам [2]. Далее происходит синтез белка. Этот процесс, называемый трансляцией, происходит на рибосомах. Рибосомы, состоящие из большой и малой субъединиц, содержат так называемые рибосомальные РНК (р-РНК). Это миниатюрные клеточные «фабрики белка». Фактически, трансляция представляет собой процесс «переписывания» языка нуклеотидов на язык

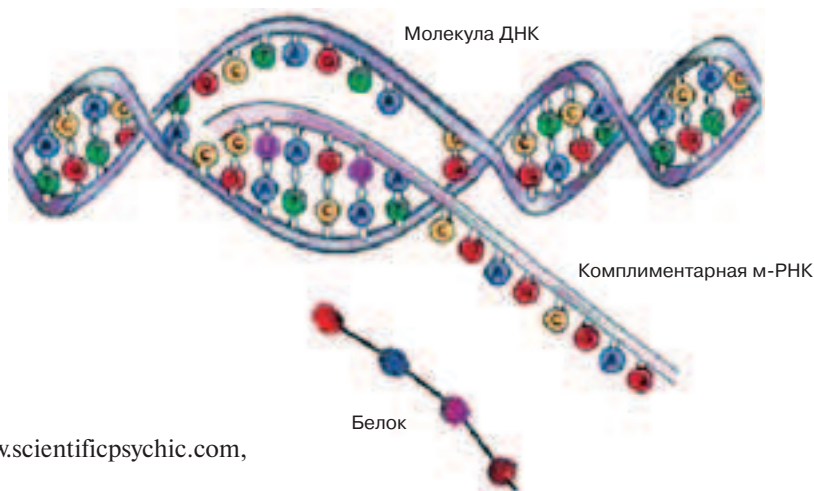


Рис. 1. Экспрессия гена [www.scientificpsychic.com, адаптировано]

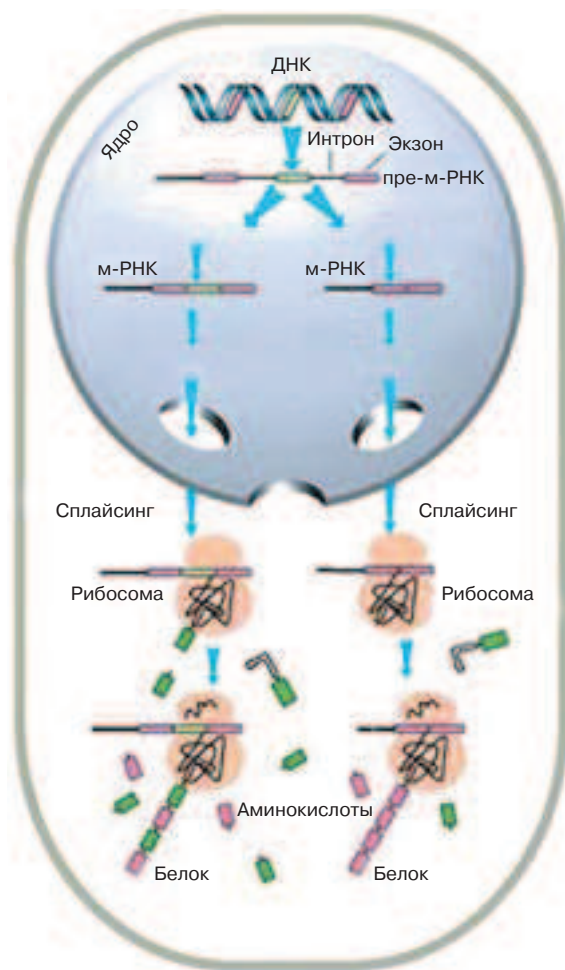


Рис. 2. Экспрессия гена [www.newchemistry.ru, адаптировано]

аминокислот, причем генетический словарь универсален, то есть конкретная последовательность нуклеотидов задает одинаковую для всех живых организмов аминокислотную последовательность [2]. В процессе трансляции выделяют следующие стадии:

1. Стадия активации аминокислот. Для начала синтеза белка аминокислота должна активироваться. Происходит это при помощи особых ферментов – аминоацил-т-РНК-синтетаз. Далее должна произойти транспортировка аминокислоты к рибосомам. Этот процесс осуществляется при помощи транспортных РНК (т-РНК), причем для каждой аминокислоты существует свой фермент, активирующий ее, и своя т-РНК.

2. Стадия инициации. Эта стадия представляет собой процесс запуска синтеза белка при помощи так называемых факторов инициации.

3. Стадия элонгации – стадия синтеза белка, то есть постепенное перемещение рибосомы по м-РНК с последовательным присоединением аминокислот.

4. Стадия терминации – завершение синтеза полипептидной цепочки, происходит при помощи определенных нуклеотидных последовательностей, узнаваемых рибосомой. Это так называемые стоп-кодоны [2].

На одной молекуле и-РНК может располагаться несколько рибосом, так называемая полисома, что позволяет осуществлять синтез нескольких полипептидных цепей одновременно [2]. Процесс биосинтеза белка происходит при помощи большого количества специфических биохимических взаимодействий. Он представляет собой фундаментальный процесс природы. Несмотря на чрезвычайную сложность данного процесса, синтез одной молекулы белка длится 3–4 с [2].

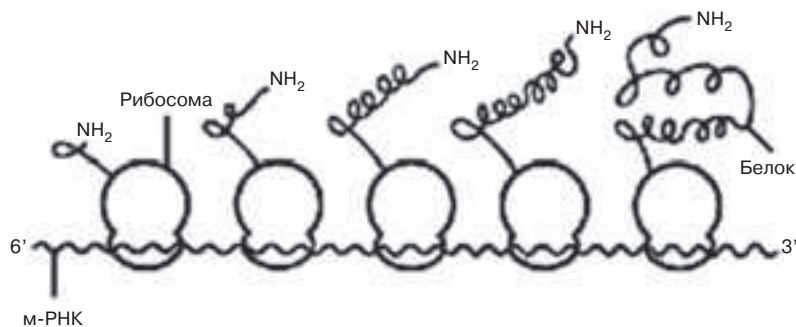


Рис. 3. Синтез белка [www.newchemistry.ru, адаптировано]

Центральная догма молекулярной биологии

Путь переноса генетической информации лежит в основе представлений, которые Ф. Крик назвал «центральной догмой молекулярной биологии». Она строится на модели двуспиральной ДНК, открытой в 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком. Основным порядком переписывания генетической информации в живой природе (ДНК → РНК → белок) получил название «общий перенос». Надо отметить важное положение о запрещенном переносе — передаче информации от белков к нуклеиновым кислотам. Это значит, что модификационные изменения белков не наследуются. Единство генетического кода и общность потока генетической информации в живой природе показывают, что эти явления возникли на самом раннем этапе развития жизни [2].

Обратная транскрипция

При обратной транскрипции на РНК-матрице последовательно синтезируются 2-нитчатая структура ДНК. Процесс осуществляется ретровирусами и катализируется ферментом обратной транскриптазой (или РНК-зависимой-ДНК-полимеразой).

Синтезированная молекула ДНК может встроиться в хромосому клетки-хозяина и при делении передаваться дочерним клеткам. В таком встроенном виде геном вируса может существовать в геноме хозяина долгое время и активизироваться при определенных обстоятельствах, образуя воспроизведение ретровируса и экспрессируя белки. При этом может захватываться часть генетического материала хозяина и передаваться другим организмам, минуя межвидовые барьеры. В связи с этим в настоящее время вирусам отводится определенная роль в процессе передачи генетической информации между организмами разных систематических групп [2]. Таким образом, с учетом

явления обратной транскрипции схематическая картина передачи информации выглядит следующим образом: ДНК ↔ РНК → белок [2].

Транскрипционный фактор AP-1

AP-1 принадлежит к семейству близкородственных белков с молекулярной массой примерно 40 кДа, специфически связывающихся с определенной областью нуклеотидов (с TGANTCA, где N — любое основание). AP-1 транскрипционный фактор — это группа парных комплексов, которые составляют ДНК-связывающие белки семейств Jun (c-Jun, JunB, JunD), Fos (c-Fos, FosB, Fra1, Fra2), ATF (ATF1, ATF2, ATF3, ATF4). AP-1 комплекс вовлечен в различные патологические процессы, включая и образование опухолей [24].

Впервые транскрипционный фактор был обнаружен в капсуле сферического вируса SV40. Состоящий из 72 пар нуклеотидов (п.н.), AP-1 фактор является инициатором транскрипции определенных генов. Любопытно, что AP-1 фактор, перемещенный в клетки эукариот, также инициирует процесс транскрипции. Интерес к физиологической роли AP-1 усилился после того, как у трансформирующего вируса кур был обнаружен онкоген v-jun, кодирующий AP-1 подобный белок. Клеточная копия v-jun, называемая c-jun, относится к семейству генов AP-1 [3].

Транскрипционный фактор AP-1 участвует в поддержании базального уровня экспрессии многих генов. Он является одной из главных мишеней для соединений, вызывающих клеточную пролиферацию или дифференцировку. Его функции тесно связаны с процессами пролиферации и трансформации клеток, в том числе защиты клеток от повреждающих внешних воздействий [8]. Индукция клеточной дифференцировки вызывает активацию транскрипции генов, кодирующих компоненты комплекса AP-1 [10]. Поскольку в патогенезе атеросклероза задействован целый ряд цитокинов (например, фактор

некроза опухоли, хемоаттрактивный белок моноцитов), найдены данные относительно возможной связи транскрипционного фактора с молекулами адгезии, которые экспрессируются на обращенной в просвет сосуда поверхности поврежденных эндотелиальных клеток (VCAM-1, ICAM-1), было сделано предположение о том, что AP-1 система может принимать непосредственное участие в воспалительных процессах сосудистой стенки при атеросклерозе.

Белки AP-1 в комплексе с белками Jun, плохо связываются с узнаваемым им элементом. Чтобы связывание было прочным, AP-1 должен соединиться с другим белком, Fos [4].

Гены Fos и Jun

Одним из первых онкогенов, участие которого было показано в регуляции транскрипции, явился *c-fos*. Это ядерный протоонкоген, который вовлечен во множество клеточных функций, в том числе в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки. Он представляет собой одну из основных ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста, дифференцировки и трансформации. Кодированный им белок функционирует в сочетании с другим онкобелком – Jun. Fos и Jun являются членами семейства родственных транскрипционных факторов. Эти белки, подобно многим транскрипционным факторам, образуют друг с другом благодаря наличию структур «лейциновых молний» гетеродимерные комплексы, которые регулируют транскрипцию большой группы генов. «Лейциновая молния» – это участок из 35 аминокислот, образующий спираль, в которой каждый седьмой аминокислотный остаток – лейцин; благодаря регулярному расположению, при укладке в альфа-спираль лейциновые остатки оказываются на одной стороне, образуя гидрофобную поверхность [4].

Регуляция осуществляется путем специфического взаимодействия с регулятор-

ными элементами ДНК, известными как участки связывания активаторных белков 1 (AP-1) [17]. При связывании гетеродимера с AP-1 связывающим сайтом стимулируется или, наоборот, понижается транскрипция в близлежащих районах ДНК. В частности, *c-Fos* может, по-видимому, ингибировать промотор (инициатор транскрипции) своего собственного гена. Роль Fos/Jun семейства транскрипционных факторов заключается в том, что они являются звеном в системе передачи внешних, экстраклеточных сигналов к транскрипционной машине, в результате чего в ответ на такой сигнал происходят изменения в экспрессии специфических генов-мишеней. К таким сигналам относятся ростовые факторы, цитокины и множество других. Активация комплекса транскрипционных факторов AP-1 является одним из наиболее ранних ядерных откликов на митогенные стимулы. В частности, поскольку мы уже говорили о цитокинах, можно упомянуть, что Fos и Jun быстро индуцируются в Т-клетках и регулируют транскрипцию генов цитокинов, включая интерлейкин-2 [4].

Заключение

На данный момент одной из первостепенных задач кардиологии является поиск новых возможностей в лечении атеросклероза, учитывая, что само заболевание служит лишь предпосылкой для возникновения необратимых изменений, таких как ишемическая болезнь сердца, стеноз почечных артерий, аневризма аорты, ишемический инсульт и многих других. В работах, опубликованных за последние три года, было приведено много фактов, свидетельствующих о значении AP-1 транскрипционного комплекса в процессах, происходящих в тканях, при воздействии экстремальных условий как внешней (ультрафиолетовое облучение), так и внутренней среды организма (гипоксия, изменение осмотического давления, тепловой шок). В связи с этим перспективным

представляется изучение возможного влияния AP-1 на процессы, происходящие в клетках при атеросклерозе, когда имеется достаточное число факторов риска, которые могут явиться триггерами заболевания и теми экстремальными условиями, в которых активируется транскрипционный фактор.

Л и т е р а т у р а

1. Информация с сайта medicine4u.ru
2. Курчанов, Н. А. Генетика человека с основами общей генетики / Н. А. Курчанов. – СПб, 2006. – С. 60–77.
3. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г. Е. Ройтберг, Ф. В. Струтинский. – М., 2003. – С. 283–344.
4. Сингер, М. Гены и геномы. В 2 томах / М. Сингер, П. Берг. – М., 1998.
5. Струков, А. И. Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов. – М., 1993. – С. 267–277.
6. Тинсли-Харрисон, Р. Внутренние болезни. Болезни сердца и сосудов / Р. Тинсли-Харрисон. – М., 2005. – С. 1638–1645.
7. Титов, В. Н. Биохимические факторы риска коронарного атеросклероза / В. Н. Титов // Кардиология. – 1991. – № 7. – С. 141–144.
8. Турпаев, К. Т. Роль фактора транскрипции AP-1 в интеграции внутриклеточных сигнальных систем / К. Т. Турпаев // Мол. биол. – 2006. – Т. 40, № 6. – С. 945–961.
9. Alibek, K. Infection as a risk factor in the atherosclerosis development: current concepts and treatment opportunities / K. Alibek, A. Pashkova // Lik. Sprava. – 2007. – Vol. 3. – P. 3–13.
10. Angel, P. The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation // Biochimica et Biophysica Acta / P. Angel, M. Karin. – 1991. – Vol. 1072. – P. 129–157.
11. Brosnan, M. Making the case for cardiovascular screening in Irish males: detection of abdominal aortic aneurysms, and assessment of cardiovascular risk factors / M. Brosnan, C. G. Collins, D. S. Moneley et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2008. – Vol. 12.
12. Byrne, G. I. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process / G. I. Byrne, M. V. Kalayoglu // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138, № 5, Pt 2. – P. S488–490.
13. Cottet, J. Two thousand years of historical study on the words atheroma, atheromatosis, atherosclerosis, arteriosclerosis / J. Cottet, M. Lenoir // Bull. Acad. Natl. Med. – 1992. – Vol. 176, № 9. – P. 1385–1390 (discussion 1390–1391).
14. Gieffers, J. Chlamydia pneumoniae infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment / J. Gieffers, H. Füllgraf, J. Jahn et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 3. – P. 351–356.
15. Hsu, C. C. Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10,113 participants in the atherosclerosis risk in communities study / C. C. Hsu, F. L. Brancati, B. C. Astor et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27, № 2. – P. 397–409.
16. Insull W. Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment /W. Insull Jr // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122. – P. S3–S14 (Suppl. 1).
17. Johnson, P. F. Eukaryotic transcriptional regulatory proteins / P. F. Johnson, S. L. McKnight // Ann. Rev. Biochem. – 1989. – Vol. 58. – P. 799–839.
18. Kalayoglu, M. V. Chlamydial heat shock protein 60 and lipopolysaccharide: potential virulence determinants in atherogenesis / M. V. Kalayoglu // Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 249–255.
19. Kern, J. M. Molecular pathogenesis of chronic Chlamydia pneumoniae infection: a brief overview / J. M. Kern, V. Maass, M. Maass // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 36–41.
20. Lamb, D. J. Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunisation / D. J. Lamb, W. El-Sankary, G. A. Ferns // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 167, № 2. – P. 177–185.
21. LaVerda, D. Chlamydial heat shock proteins and disease pathology: new paradigms for old problems? / D. LaVerda, M. V. Kalayoglu, G. I. Byrne // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 7, № 1–2. – P. 64–71.
22. Leinonen, M. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis / M. Leinonen, P. Saikku // Lancet Infect. Dis. – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 11–17.
23. Maass, M. Atherogenetically relevant cells support continuous growth of Chlamydia pneumoniae / M. Maass, J. Gieffers, W. Solbach // Herz. – 2000. – Vol. 25, № 2. – P. 68–72.
24. Malnou, C. E. Heterodimerization with Jun family members regulates c-Fos nucleocytoplasmic traffic / C. E. Malnou, T. Salem, F. Brockly et al. // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, № 42. – P. 31046–31059.
25. Nabipour, I. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study // I. Nabipour, K. Vahdat, S. M. Jafari et al. // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 5. – P. 25.
26. Pesonen, E. Dual role of infections as risk factors for coronary heart disease. Atherosclerosis / E. Pesonen, E. Andsberg, H. Ohlin et al. – 2007. – Vol. 192, № 2. – P. 370–375.
27. Ranford, J. C. Chaperonins in disease: mechanisms, models, and treatments / J. C. Ranford, B. Henderson // Mol. Pathol. – 2002. – Vol. 55, № 4. – P. 209–213.
28. Saikku, P. Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis / P. Saikku // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. 247, № 3. – P. 391–396.
29. Tamer, G. S. Helicobacter pylori Seropositivity in Patients with Acute Coronary Syndromes / G. S. Tamer, I. Tengiz, E. Ercan et al. // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 4.
30. Vanhoutte, P. M. Endothelial Dysfunction / P. M. Vanhoutte // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, №4. – P. 595–601.

31. Villegas, E. Chlamydomydia pneumoniae: from proteomics to arteriosclerosis / E. Villegas, A. Sorlózano, A. Camacho, J. Gutiérrez // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2008. – Vol. 26, № 10. – P. 629–627.
32. World Health Statistics 2008 (Информация с сайта www.who.int).
33. Xu, Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis / Q. Xu // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 245–252.
34. Zielińska-Danch, W. Tobacco smoke exposure levels and lipide profile / W. Zielińska-Danch, J. Czogata, A. Sobczak et al. // *Przegl. Lek.* – 2008. – Vol. 65, № 10. – P. 500–504.

Поступила 19.01.2009

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-089-092.9:616.13-004.6

Новые медицинские технологии в сердечно-сосудистой хирургии. Лечение атеросклероза и его осложнений методом Н.Е.Л.Р.-афереза

*М. Б. Ярустовский**, *М. В. Абрамян*, *М. Г. Плющ*, *Н. Н. Самсонова*,
Е. И. Назарова, *О. С. Ступченко*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

За последние годы в Российской Федерации значительно увеличилась распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а по уровню смертности от них страна находится на одном из первых мест в мире, что обуславливает необходимость внедрения и использования врачами современных технологий в кардиологии и кардиохирургии. Как известно, среди ССЗ ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозга, развитие которой обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий [9].

Лечение атеросклероза, лежащего в основе сердечно-сосудистых катастроф, является одной из приоритетных задач современной медицины [3, 4].

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний достигается устранением факторов риска или причин развития заболевания, а также адекватной коррекцией нарушений липидного обмен-

на (дислипидемии). Адекватное этиопатогенетическое лечение атеросклероза является, безусловно, первоначальной задачей врачей-кардиологов. Атеросклероз – это полиэтиологический процесс, в котором ведущая роль отведена нарушениям липидного обмена. В развитии атеросклеротического процесса в организме немаловажную роль играют такие факторы, как интенсивность синтеза и экскреции холестерина и его фракций, соотношение атерогенных и антиатерогенных субстанций. Это – повышение циркулирующих уровней холестерина и триглицеридов, увеличение атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеина (а) (Лп(а)), уменьшение антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время считается, что риск развития атеросклероза связан даже не столько с уровнем холестерина в сыворотке крови, сколько с количеством атерогенных частиц,

* E-mail: mbyar@yandex.ru