

Новые направления фармакотерапии атеросклероза

Дутова С. В., Саранчина Ю. В., Килина О. Ю., Польща Н. Г., Кулакова Т. С., Ханарин Н. В.

ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова». Абакан, Россия

В обзоре представлена современная информация о возможных мишенях для лекарственных средств специфического патогенетического действия при атеросклерозе. Описаны результаты использования некоторых препаратов в комплексной терапии атеросклеротических поражений сосудов. Приведенные сведения могут быть использованы для направленной разработки антиатеросклеротических лекарственных средств с целью профилактики прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов и развития тромбозно-эмболических осложнений.

Ключевые слова: атеросклероз, цитокины, ферменты, лекарственные препараты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6): 148–154
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-148-154>

Поступила 24/10-2017

Принята к публикации 01/11-2017

New directions in atherosclerosis pharmacotherapy

Dutova S. V., Saranchina Yu. V., Kilina O. Yu., Polishcha N. G., Kulakova T. S., Khanarin N. V.

FSBEI HE N. F. Katanov Khakassky State Medical University. Abakan, Russia

In the review, recent data presented, on possible targets for medications of specific pathogenetic action in atherosclerosis. The results described, of application of some drugs in complex treatment of atherosclerotic vessels lesions. The data can be applied for target development of antiatherosclerotic drugs with the aim of prevented progression of atherosclerosis and thromboembolic complications.

Key words: atherosclerosis, cytokines, enzymes, medications.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(6): 148–154
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-148-154>

АП — атеросклеротические поражения, АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛС — лекарственные средства, ММФ — микрофенолата мофетил, МФ — макрофаги, ФДТ — фотодинамическая терапия, ХС — холестерин, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, ApoA-I — Apolipoprotein A-I, ApoE — Apolipoprotein E, ApoE-KO — apolipoprotein E knockout, BAFF — B cell-activating factor, Ben-PCL-mPEG — Benzyl Poly(caprolactone)-b-Methoxy Polyethylene Glycol, CETP — cholesterol ester transfer protein, CTB — Cholera toxin B, FGF 21 — fibroblast growth factors, GLP-1 — Glucagon-like peptide 1, HMG-CoA reductase — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HSP60 — Heat shock proteins, Ig — immunoglobulin, IgM — иммуноглобулин класса M, IL — Interleukin, INF- γ — Interferon, IRE 1 — Inositol-requiring enzyme 1, IRF3 — Interferon regulatory factor, LDLR — Low Density Lipoprotein Receptor, Lp-PLA2 — Lipoprotein-associated phospholipase A2, MMP-1 — Matrix metalloproteinase-1, mTHPC — meso-tetra(hydroxyphenyl) chlorine, OPG — osteoprotegerin, острепотергин, PCS K9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PON — paraoxonase, RANKL — Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, SOCS 3 — Suppressor of cytokine signaling 3, Th — T helper cells, TLR 4 — toll-like receptor 4 MyD88 — Myeloid differentiation primary response gene 88, TNF- α — tumor necrosis factor, TTFrC — tetanus toxin fragment C, VSMC — Vascular Smooth Muscle Cell.

Введение

Спор о патогенетических механизмах развития атеросклеротических поражений (АП) сосудов ведется уже >100 лет. В настоящее время одновременно сосуществует несколько различных теорий атерогенеза: холестериновая, липидная — патология эссенциальных полиеновых жирных кислот, воспалительная, окислительного стресса, инфекционная, моноклональная, метаболическая как следствие метаболического синдрома и др. [1, 2]. Это объясняется разнообразием синдромов у пациентов с атеросклерозом (АС), описываемых в различных сочетаниях. Наличие нескольких теорий

атерогенеза основано также на некоторых противоречиях, которые постоянно возникают при анализе клинических наблюдений и экспериментальных данных: стереотипность процесса, не зависящая от характера дислипидемий; очаговость процесса; его локальность (крупные артерии); возможность развития АС в условиях нормального липидного обмена; одновременное наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) разной степени зрелости; подэндотелиальное расположение АСБ; продолжение развития АС после аортокоронарного шунтирования; волнообразное течение АС [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 775-23-65

e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru

[Дутова С. В. — д.фарм.н., профессор кафедры фундаментальной медицины и гигиены, Саранчина Ю. В.* — к.б.н., доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, Килина О. Ю. — д.м.н., директор медико-психолого-социального института, Польща Н. Г. — к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, Кулакова Т. С. — ординатор кафедры внутренних болезней, Ханарин Н. В. — к.м.н., доцент кафедры общепрофессиональных дисциплин].

На данном этапе развития медицины накоплено много фактов, свидетельствующих в пользу воспалительной теории патогенеза АС. Согласно концепции иммунопатогенеза АС, степень и обратимость поражения стенки сосудов, стабильность образовавшихся АСБ определяются балансом интерлейкинов (IL), интерферонов (INF), факторов некроза опухоли (TNF), колониестимулирующих факторов, регулирующих взаимодействие иммунных клеток [4]. Достоверность главной роли в патогенезе АС процесса аутоиммунного воспаления подтверждают многочисленные факты о защитных свойствах липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Установлено, что ЛНП способны связывать и инактивировать бактериальные эндотоксины, в частности стафилококковый α -токсин, и липополисахариды. Холестерин (ХС) в высокой концентрации способен стимулировать иммунный ответ. У пациентов с гипохолестеринемией отмечается уменьшение содержания в крови общего количества Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+ клеток. Напротив, мононуклеары, изолированные у лиц с гиперхолестеринемией, характеризуются большей адгезивностью, фагоцитарной активностью и спонтанной подвижностью, чем у контрольных лиц [1].

Таким образом, липидные нарушения при инфицировании и воспалении можно рассматривать в качестве одного из важнейших проявлений защитной реакции организма на внедрение инфекционных агентов. Возможно, в условиях инфицирования происходит переориентация метаболизма липопротеинов в сторону преобладания липопротеинов с провоспалительной и проокислительной активностью — липопротеинов очень низкой плотности и ЛНП, что является одним из направлений неспецифического врожденного иммунитета [1]. Это предположение позволяет объединить две основные теории атерогенеза — холестериную и воспалительную, и предложить новые подходы к фармакотерапии и фармакопрофилактике АС.

В связи с активным изучением молекулярных механизмов патогенеза АС представляется актуальным направлением поиск новых терапевтических мишеней для разработки действующих на них лекарственных средств (ЛС). Поэтому целью представленного обзора является описание современных направлений фармакотерапии АС. Для чего были проанализированы статьи из баз данных Web of Science, PubMed, РИНЦ.

Иммунопрофилактика с помощью вакцин

Результаты недавних исследований позволяют считать АС доминантным аутоиммунным заболеванием с преобладанием Т helper cells 1 (Th1) иммунного ответа. Клетки, инициирующие и осуществляющие Th2 иммунный ответ, редко обнаруживают при атеросклеротических повреждениях. Было установлено, что цитокины, обеспечивающие преиму-

щественно Th2 ответ, могут быть эффективны для уменьшения и стабилизации АСБ [5-7]. Таким образом, модуляция адаптивных иммунных реакций путем сдвига их в направлении Th2 иммунного ответа с помощью вакцин представляет собой перспективный подход для профилактики прогрессирования и тромбоэмболических осложнений АС. В настоящее время разработана новая мультиэпитопная вакцина (на основе химерного белка) для модуляции иммунного ответа при АС. Химерный белок состоит из 6 новых IL-4-индуцирующих эпитопов белков теплового шока — Heat shock proteins (HSP60) и калретикулина, а также вспомогательных эпитопов, представленных фрагментом столбнячного токсина С — tetanus toxin fragment С (ТТFrС) для индуцирования ответов Т-хелперов2 и холерного токсина В — Cholera toxin В (СТВ) в качестве адьюванта. Эффективность вакцины была проанализирована *in silico* [8].

Установлено, что природные антитела, продуцируемые В1-лимфоцитами, могут нейтрализовать модифицированные частицы ЛНП. Это, также может быть использовано для профилактики АП сосудов. В настоящее время разработана вакцина для профилактики АС на основе модифицированных частиц ЛНП [9, 10].

Использование иммунодепрессантов

Традиционным при аутоиммунных состояниях является использование иммунодепрессантов. Микофенолата мофетил (ММФ) — иммунодепрессант антиметаболического типа, вначале был предложен для использования в практической медицине в качестве противоопухолевого средства. ММФ в эксперименте подавлял пролиферацию Т-лимфоцитов, снижал постоянное обновление пула иммунных клеток, сохраняя при этом регуляторные функции Т-хелперов. Препарат влияет на основные звенья атерогенеза: подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, снижает обновление пула иммунокомпетентных клеток, сохраняет функции Т-регуляторных клеток, уменьшает окислительный стресс и активность молекул адгезии, подавляет пролиферацию и продукцию антител В-лимфоцитами, что приводит к снижению способности иммунных комплексов к отложению в сосудистой стенке и уменьшает воспалительный ответ [11].

Исследовано также влияние двух других иммунодепрессантов, используемых при трансплантации органов — ММФ и рапамицина, на апоптотический ответ моноцитов, индуцированных ЛНП. Доказан проапоптотический эффект этих двух препаратов через два различных сигнальных пути, особенно выражен синергический эффект рапамицина на апоптоз клеток, вызванный окисленными ЛНП. Иммунодепрессивная терапия с использованием ММФ и рапамицина, как считают авторы, может предотвращать развитие АС, т.к. трансплантацион-

ную васкулопатию можно рассматривать как ускоренную форму АС, приводящую к хроническому отторжению васкуляризированных аллотрансплантатов [12].

В качестве компонента иммунодепрессивной терапии АС предложено еще одно ЛС — ребамипид, производное хинолинового класса антибиотиков, цитопротектор и гастропротектор. При пероральном использовании ребамипида у мышей линии с нокаутированным ApoE (ApoE-KO) в течение 8 нед. констатировали уменьшение образования АСБ, снижение уровня провоспалительных цитокинов, снижение числа Т-хелперов, продуцирующих IL-17; увеличение числа Т-супрессоров в селезенке. Исследователи пришли к выводу, что ребамипид уменьшает прогрессирование АС путем контроля баланса между Th17 и Treg клетками [13].

Ингибирование белков-переносчиков липопротеинов

Использованием в качестве ЛС ингибиторов белков-переносчиков липопротеинов, например, ингибитора белка-переносчика эфира ХС — cholesteryl ester transfer protein (СЕТР) можно достигнуть повышения уровня ХС в составе липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Также можно разрабатывать ЛС на основе пептидов-миметиков ApoA1, которые не только обеспечивают высвобождение ХС из клеток, но и обладают противовоспалительным действием [14]. В рамках этого направления было разработано три ЛС (торцетрапиб, дальцетрапиб и анацетрапиб), способных ингибировать белки-переносчики эфира ХС. Торцетрапиб был исключен из терапевтической практики в связи с наблюдаемым увеличением смертности пациентов, связанной с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, получавших этот препарат в рамках клинического исследования ILLUMINATE (investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events). Исследование эффективности и безопасности использования дальцетрапиба и анацетрапиба для лечения пациентов с острым коронарным синдромом продолжается в настоящее время, опасения вызывает низкая эффективность препаратов. Но, были идентифицированы фармакогенетические детерминанты кардиоваскулярных эффектов дальцетрапиба, описана их зависимость от полиморфизма генов пациентов [15].

Угнетение/индукция эффектов цитокинов

Другим перспективным направлением фармакотерапии АС является модификация эффектов цитокинов.

Известно, что одну из ключевых ролей в патогенезе АС и ишемической болезни сердца играет важнейший провоспалительный цитокин — TNF α . Атерогенные ЛНП в 2 раза более активно стимулируют синтез TNF α макрофагами (МФ), чем другие

активирующие эти клетки соединения [5]. TNF α угнетает синтез apolipoprotein A-1 (ApoA1) в гепатоцитах, что приводит к снижению содержания в крови ЛВП [1]. TNF α индуцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, ингибируя экспрессию коннексинов, что приводит к дестабилизации АСБ [16]. В нескольких источниках описана взаимосвязь уровня TNF α с характером и выраженностью повреждения комплекса интима-медиа при АС [17-19]. Увеличение его сывороточного уровня при острых и хронических воспалительных процессах сочетается с проатерогенными нарушениями липидного профиля липидов [20]. Многие авторы непосредственно связывают повышенный сывороточный уровень TNF α с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и предлагают их использовать в качестве маркеров развития АС, нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда [21-23]. Поэтому угнетение эффектов этого цитокина должно оказывать благоприятный патогенетический эффект при АС. В результате кратковременного применения препарата на основе моноклональных антител к TNF α инфликсимаба у 33 пациентов с ревматоидным артритом привело к увеличению содержания ЛВП в плазме на 0,12 ммоль/л через 2 нед. и достоверному уменьшению индекса атерогенности [24].

IFN- γ является важной сигнальной молекулой, стимулирующей поглощение МФ модифицированных липопротеинов и образование пенистых клеток. В эксперименте при скрещивании IFN- γ -дефицитных с LDLR-дефицитными мышами (с дефицитом рецепторов ЛНП) на фоне холестериновой диеты зафиксировали достоверное снижение уровня IFN- γ , что приводило к уменьшению размера АП в нескольких областях аорты, с относительным снижением числа МФ и гладкомышечных клеток в ранее сформировавшихся АСБ. Авторы считают, что блокада эффектов IFN- γ -продуцирующих Т-клетки в стенке сосуда является потенциально полезной стратегией контроля течения АС [25].

Проатерогенное действие установлено для IL-17, т.к. он стимулирует выработку растворимого рецептора IL-1 и противовоспалительного IL-10 [26, 27]. Экспериментального подтверждения прямой корреляции сывороточного уровня IL-17 со степенью АП сосудов нет. По мнению исследователей, значительные колебания содержания IL-17 у пациентов с АС могут быть обусловлены недостаточностью продукции IL-2 и нарушением рецепции IL-6, т.к. эти цитокины являются активаторами синтеза IL-17 [28]. В настоящее время разработано ЛС — моноклональные антитела к IL-17А секукинумаб, позволяющее расширить терапевтические возможности при АС. Результаты исследований показали, что секукинумаб обладает низкой имму-

ногенностью, и его профиль безопасности практически не отличается от такового плацебо [29].

Некоторые факты свидетельствуют о противовоспалительной роли IL-13 при АС. Положительная роль IL-13 (и IL-4) заключается в усилении поляризации МФ к фенотипу M2, стимулирующего регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции [5-7]. Известные эффекты IL-13 убедительно доказывают результаты экспериментов на моделях АС у животных. У мышей, подверженных атеросклерозу (неспособных секретировать IL-13), развивались значительно более крупные и зрелые АСБ. Дефицит IL-13 ускорял развитие атеросклеротических поражений сосудов у LDLR-дефицитных мышей без влияния на уровень ХС в плазме. Введение животным IL-13 ограничивало хемотаксис МФ и способствовало продукции коллагена в очагах АС. Введение IL-13 также благоприятно модулировало морфологию существующих АСБ, увеличивая содержание в них коллагена и снижая содержание МФ. В экспериментах *in vitro* было доказано, что активированные IL-13 МФ (M2) обладают большим клиренсом в отношении к окисленным ЛНП, по сравнению с МФ (M1), активированными IFN- γ [30].

Перспективным терапевтическим агентом для предотвращения кальцификации сосудов при АС является фактор роста фибробластов (FGF21). Изучали влияние FGF21 на кальцификацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (линии VSMC) путем культивирования крысиных VSMC в кальцифицирующей среде в течение 9 сут. FGF21 заметно ослаблял минеральное осаждение и апоптоз клеток. В присутствии FGF21 уровни экспрессии остеобластического белка были нормализованы, а экспрессия остеопротегрина (OPG) увеличивалась. Таким образом, FGF21 ингибировал кальцификацию VSMC через систему OPG/RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [31].

Угнетение/индукция ферментативной активности

Следующим возможным направлением для создания антиатерогенных препаратов является регуляция активности ферментов, играющих важную роль в регуляции метаболизма иммунных клеток и синтеза цитокинов.

Метаболически индуцированное хроническое аутоиммунное воспаление играет важную роль не только в развитии АС, но и метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. Одной из основных причин этого процесса служит постоянная метаболическая перегрузка эндоплазматического ретикула (ЭПР) клеток, приводящая к нарушению его функций. Активация развернутого ответа белка гомеостатической регуляторной сети, которая отвечает на стресс ЭПР, является отличительной чертой всех стадий образования АСБ. Наиболее консервативным регулятором активности этого

белка считается киназный — эндорибонуклеазный инозитол-регулирующий фермент 1 (IRE1). Он также является одним из важнейших регуляторов экспрессии проатерогенных генов [32]. Это важный элемент сигнальной системы клетки, активирующейся при накоплении в ЭПР белков с нарушенной четвертичной структурой, выполняет цитопротективную и проапоптотическую функции [33]. IRE1 активируется в МФ, насыщенных липидами, регулирует экспрессию цитокинов и хемокинов. Методом секвенирования рибонуклеиновой кислоты в МФ было установлено, что IRE1 регулирует экспрессию многих проатерогенных генов, включая несколько важных цитокинов и хемокинов. Поэтому ЛС — ингибиторы IRE1, могли бы предотвращать активацию МФ воспалительного процесса в эндотелии сосудов под действием липид-индуцированного стресса. При экспериментах *in vivo* на мышах линии ApoE-KO было установлено, что введение ингибиторов IRE1 значительно снижает продукцию у животных IL-1 β и IL-18, уменьшает активность Th1 иммунного ответа, сокращает размеры АСБ без изменения липидного профиля плазмы. По мнению авторов фармакологическая модуляция активности IRE1 могла бы способствовать уменьшению прогрессирования АС [32]. В настоящее время получено несколько субстанций с активностью ингибиторов фермента IRE1 на основе ароматических или гетероароматических гидроксильдегидов [33].

В эксперименте с линией мышей аполипопротеин Е нокаутные с невозможностью синтеза регуляторного фактора интерферона IRF3 (IRF3-/- ApoE-/-) установлено влияние IRF3 на секрецию молекул адгезии эндотелиальными клетками и последующую инфильтрацию МФ при АС. IRF3 необходим для индукции провоспалительных цитокинов и пролиферации эндотелиальных клеток. Дефицит IRF3 подавляет секрецию молекул адгезии сосудистых клеток и экспрессию молекул межклеточной адгезии, что впоследствии ослабляет инфильтрацию МФ поврежденной стенки артерий. IRF3 можно использовать в качестве потенциальной мишени для разработки препаратов для лечения АС [34].

Предполагают, что глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) может ингибировать развитие АС аорты и образования АСБ. С использованием биологической модели АС (наследственных гиперлипидемических кроликов линии Watanabe) было выполнено исследование возможности использования агониста рецептора GLP-1 для повышения стабильности АСБ. Гистологический анализ образцов брахиоцефальных артерий подтвердил снижение кальцификации и инфильтрация макрофагами АСБ, иными словами, агонист рецептора GLP-1 снижает риск прогрессирования АС и способствует

стабилизации АСБ путем ингибирования роста и модификации их клеточного состава [35].

Увеличение экспрессии и/или активности ферментов семейства параоксоназ (PON), может способствовать метаболизму ХС в МФ и ослаблять воспалительный процесс в эндотелии сосудов. Известно, что PON1 обладает антиатерогенными свойствами, играет главную роль в ослаблении образования АСБ, препятствуя окислению липидов в ЛНП путем их гидролиза, дифференцировке моноцитов в МФ, захвату окисленных ЛНП и превращению их в пенные клетки, а также путем усиления оттока ХС. Семейство PON также регулирует несколько аспектов функции МФ: стабилизирует их митохондрии, способствует дифференцировке МФ на противовоспалительный фенотип, предотвращает индукцию апоптоза [36].

Стали известны новые факты о регуляции экспрессии на поверхности гепатоцитов рецепторов к ЛНП, которые обеспечивают клиренс частиц ЛНП из кровотока. Была идентифицирована ключевая молекула в разрушении рецепторов к ЛНП — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), повышающая содержание ЛНП в сыворотке крови [37]. Недавно было проведено клиническое исследование возможности снижения уровня ХС ЛНП на $\geq 70\%$ при использовании эволокумаба (Evolocumab), ингибитора PCSK9. По сравнению с аферезом ЛНП, двухнедельная инъекционная терапия этим препаратом оказалась более эффективной, менее дорогостоящей и менее инвазивной без серьезных побочных эффектов [38].

Был разработан еще один препарат дарапладиб — ингибитор фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2), который секретируется преимущественно МФ. Этот фермент в плазме крови связывается с ЛНП и гидролизует фосфатидилхолин на их поверхности. Повышение активности Lp-PLA2 приводит к интенсивному высвобождению продуктов перекисного окисления, и как следствие — к усилению воспалительного процесса в измененной стенке сосуда [39]. Согласно результатам исследований, обнародованных компанией GlaxoSmithKline, дарапладиб не сильно (на 6%) относительно уменьшал риск развития инфаркта миокарда или инсульта у пациентов. Исследование эффективности препарата продолжается [40].

Стимуляция/угнетение функций иммунных клеток, селективная элиминация

Известно, что лимфоциты субпопуляции В2 являются проатерогенными, т.к. они продуцируют IgG, TNF α и активируют Th1 иммунный ответ. Истощение пула В2-клеток, например, у мышей линии BAFF-дефицитных, лишенных зрелых В-лимфоцитов, снижает развитие АС. В отличие от этого, перитонеальные В1а лимфоциты проявляют антиатерогенный эффект путем секреции низкоафинного

иммуноглобулина класса М (IgM). Предположительно, стимуляция В1а-лимфоцитов возможна путем введения апоптотических клеток, липосом фосфатидилсерина (обильных на поверхностях апоптотической клетки) и активацией TLR4-MyD88 (Толл-подобных рецепторов, участвующих в реализации реакций врожденного иммунитета). Экспериментальные исследования на моделях АС показывают, что снижение числа атерогенных В2-клеток и/или активация атеропротекторных В1а-клеток защищает животных от развития АС [41].

Новым и перспективным направлением в терапии АС является селективная элиминация МФ с помощью фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизатора может быть использован m-Tetra (гидроксифенил) хлорин (mTHPC или Теморогфин), используемый в настоящее время в клинике для лечения рака методом фотодинамической терапии. mTHPC инкапсулировали в полимерные мицеллы на основе бензил-поли(ϵ -капролактон)-b-метоксиполиэтиленгликоля (Bep-PCl-mPEG). В МФ повышена активность липазы, в них полимеры быстро разрушались, что приводило к высвобождению фотосенсибилизатора и их гибели в экспериментах *in vitro*. В эксперименте *in vivo* авторы наблюдали накопление mTHPC в АП аорты мышей, что, вероятно, является результатом связывания активной субстанции с липопротеинами после высвобождения из мицелл. Будущие эксперименты будут направлены на повышение стабильности и накопление mTHPC в МФ в составе АП сосудов [42].

Применение природных (растительных) антиоксидантов

Установлена возможность использования для уменьшения эндотелиальной дисфункции при АС природных антиоксидантов — полифенолов, обладающих дополнительно противовоспалительным, антипролиферативным и антигипертензивным действием. Кверцетин, широко распространенный в растительных тканях и проявляющий доказанные в экспериментах антиоксидантную и противоопухолевую активности, был протестирован для лечения АС. Эффекты кверцетина изучены на модели АС с использованием культуры мышечных клеток RAW264.7В. Установлены следующие эффекты: снижение количества провоспалительных цитокинов на уровне транскрипции: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-10, макрофаг-хемоаттрактантного белка-1 и циклооксигеназы-2, в условиях стимуляции липополисахарида; подавление экспрессии других факторов, способствующих развитию АС — матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) и супрессора цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3), индуцированных окисленными ЛНП, снижение уровня активных форм кислорода, блокирование экспрессии лектиноподобного окис-

ленного ЛНП-рецептора-1 в культивируемых МФ. Авторы считают, что кверцетин может быть использован в качестве терапевтического средства для профилактики и лечения АС [43].

В эксперименте *in vitro* иными исследователями установлено, что другие представители растительных фенольных соединений — катехины — угнетают активность NO-синтетазы, снижают агрегацию тромбоцитов, содержание С-реактивного белка, TNF α , IL-6. Кверцетин снижает уровень ЛНП и С-реактивного белка, куркумин является антагонистом гомоцистеина [44].

Таргетная доставка препаратов

С оригинальным предложением использовать наносомы для таргетной доставки ЛС из группы статинов в область АП сосудов выступил коллектив ученых из Нидерландов, США и Германии. Ими был выполнен анализ антиатеросклеротического действия ингибитора HMG-CoA-редуктазы симвастина в форме нанотерапевтических средств с использованием мицелл из ЛВП, полимерных мицелл и липосом на ApoE/-мышинной модели АС. Оцениваемые наночастицы накапливались в АСБ, более высокий уровень поглощения МФ выявили для наночастиц — мицелл из ЛВП и полимерных мицелл. Среди трех исследованных типов наносом

полимерные мицеллы с симвастином проявили наивысшую эффективность в снижении нагрузки на МФ в зрелых АСБ и являются многообещающей целевой системой доставки ЛС [45].

Заключение

Таким образом, основными возможными направлениями фармакотерапии АС являются: применение вакцин, влияние на синтез и эффекты цитокинов, активность ферментов, регуляция (активация или угнетение) функций иммунных клеток, селективная элиминация иммунных клеток, ингибирование белков-переносчиков липопротеинов, применение иммунодепрессантов и растительных антиоксидантов.

Фармакотерапия АС возможна в двух направлениях: влияния на реализацию адаптивных и врожденных иммунных реакций. В настоящее время проводятся широкомасштабные исследования, проверяющие предположение, что вмешательство в пути врожденного иммунитета может уменьшить риск осложнений АП сосудов [10].

Благодарности. Результаты получены в рамках выполнения гос. задания Минобрнауки России (задание № 17.9545.2017/БЧ).

Литература

- Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus' VV. Cholesterol and atherosclerosis: traditional views and modern ideas. Ukrainian Cardiological Journal 2010; 3: 7-35. (in Russ.) Коваленко В. Н., Талаева Т. В., Братусь В. В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. Украинский кардиологический журнал 2010; 3: 7-35.
- Jur'eva JeA, Sukhorukov VS, Vozdvizhenskaja ES, Novikova NN. Atherosclerosis: hypotheses and theories. Russian herald of perinatology and pediatrics 2014; 3: 6-16. (in Russ.) Юрьева Э. А., Сухоруков В. С., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 3: 6-16.
- Kilessa VV. Atherosclerosis in the aspect of recapitulation. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012; 2 (3-4): 7-22. (in Russ.) Килесса В. В. Атеросклероз в аспекте рекапитуляции. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2012; 2 (3-4): 17-22.
- Karagodin VP, Bobryshev JuV, Orekhov AN. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines — a role in atherogenesis. Pathogenesis 2014; 12 (1): 21-35. (in Russ.) Карагодин В. П., Бобрышев Ю. В., Орехов А. Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе. Патогенез 2014; 12 (1): 21-35.
- Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, et al. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. BioMed Research International 2016; 2016: 1-13.
- Zhao XN, Li YN, Wang YT. Interleukin-4 regulates macrophage polarization via the MAPK signaling pathway to protect against atherosclerosis. Genetics and molecular research 2016; 15 (1): 2-9.
- Chen Y, Liu W, Wang Y, et al. Casein kinase 2 interacting protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization. Cellular signaling 2017; 33: 107-20.
- Karkhah A, Saadi M, Nouri HR. In silico analyses of heat shock protein 60 and calreticulin to designing a novel vaccine shifting immune response toward T helper 2 in atherosclerosis. Computational biology and chemistry 2017; 67: 244-54.
- Klingenberg R, Lebens M, Hermansson A, et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 946-52.
- Libby P, Hansson GK. Inflammation and Immunity in Diseases of the Arterial Tree Players and Layers. Circulation research 2016; 116 (2): 307-11.
- Alekberova ZS, Popkova TV, Nasonov EL. Mycophenolate mofetil and atherosclerosis. Scientific and Practical Rheumatology 2009; 5: 48-51. (in Russ.) Алекберова З. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Микофенолата мифетил и атеросклероз. Научно-практическая ревматология 2009; 5: 48-51.
- Maxime N, Sylviane T, Nguyen-Khoa Th, et al. Mycophenolate Mofetil and Rapamycin Induce Apoptosis in the Human Monocytic U937 Cell Line Through Two Different Pathways. Jo cellul biochem 2017; 118 (10): 3480-7.
- Jhun JY, Kwon JE, Kim SY, et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. PloS One 2017; 12 (2): 1-14.
- Pojakov LM, Panin LE. High-density lipoproteins and apolipoprotein A-I: regulatory role and new therapeutic strategies for the treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis 2013; 9 (1): 42-53. (in Russ.) Поляков Л. М., Панин Л. Е. Липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза. Атеросклероз 2013; 9 (1): 42-53.
- Tardif JC, Rhéaume E, Lemieux Perreault LP, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. Circ Cardiovasc Genet 2015; 8 (2): 372-82.
- Tang M, Fang J. TNF-alpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions. Molecular medicine reports 2017; 15(3):1407-11.
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clinical Chemistry 2008; 54 (1): 24-38.
- Alekperov JeZ, Nadzharov RN. Modern concepts on the role of inflammation in atherosclerosis. Kardiologija 2010; 6: 88-91. (in Russ.) Алекперов Э. З., Наджаров Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Кардиология 2010; 6: 88-91.
- Bespalova ID, Rjazanceva NV, Kaljuzhin VV, et al. Systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases. Siberian Medical J 2013; 2: 5-9. (in Russ.) Беспалова И. Д., Рязанцева Н. В., Калюжин В. В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сибирский медицинский журнал 2013; 2: 5-9.
- Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. Pharmacotherapy 2005; 25: 963-76.
- von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation cytokine. Growth factor Rev 2010; 21 (6): 463-9.
- Ershova OB, Belova KJu, Novikova IV, et al. The role of cytokines in the development of cardiovascular osteoporosis and osteoporosis (review of the literature). Osteoporosis and osteopathy 2011; 3: 33-5. (in Russ.) Ершова О. Б., Белова К. Ю., Новикова И. В. и др. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы). Остеопороз и остеопатия 2011; 3: 33-5.
- Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis — from theory to practice. Atherosclerosis and dyslipidemia 2013; 1: 4-19. (in Russ.) Арабидзе Г. Г. Клиническая иммунология атеросклероза — от теории к практике. Атеросклероз и дислипидемии 2013; 1: 4-19.

24. Popa CF, van Der Hoogen N, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1503-7.
25. Buono C, Come CE, Stavrakis G, et al. Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet induced atherosclerosis in the LDLR deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 454-60.
26. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-67.
27. Kozlov VA. Suppressor cells are the basis of immunopathogenesis of autoimmune diseases. *Medical Immunology* 2016; 18 (1): 7-15. (in Russ.) Козлов В. А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний. *Медицинская иммунология* 2016; 18 (1): 7-15.
28. Chen S, Shimada K, Zhang W, et al. IL-17A is proatherogenic in high-fat diet-induced and Chlamidia pneumonia infection-accelerated atherosclerosis in mice. *J Immunol* 2010; 185 (9): 5619-27.
29. Jerdes ShF. Interleukin 17A — a new target of anticytokine therapy of ankylosing spondylitis. *Scientific and Practical Rheumatology* 2016; 54 (S1): 60-6. (in Russ.) Эрдес Ш. Ф. Интерлейкин 17А — новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология* 2016; 54 (S1): 60-6.
30. Cardilo Reis L, Gruber S, Schreier SM. Interleukin 13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. *Molecular Medicine* 2012; 4: 1072-86.
31. Fangying C, Xiaoxiao L, Xiangrong C, et al. Fibroblast growth factor 21 plays an inhibitory role in vascular calcification in vitro through OPG/RANKL system. *Biochemical and biophysical research communications* 2017; 491 (3): 578-86.
32. Tufanli O, Akillilar PT, Acosta-Alvear D, et al. Targeting IRE1 with small molecules counteracts progression of atherosclerosis. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America* 2017; 114 (8): 1395-404.
33. Pavlova OV, Moskovtsev AA, Klement'eva TS, et al. Suppression of ribonuclease ERE1 activity - a new approach in the therapy of certain types of oncological diseases. *Successes in chemistry and chemical technology* 2014; XXVII (9): 76-9. (in Russ.) Павлова О. В., Московцев А. А., Клементьева Т. С. и др. Подавление активности рибонуклеазы IRE1 — новый подход в терапии некоторых видов онкологических заболеваний. *Успехи в химии и химической технологии* 2014; XXVII (9): 76-9.
34. Liu H, Cheng WL, Jiang X, et al. Ablation of interferon regulatory factor 3 protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Hypertension* 2017; 69 (3): 510-7.
35. Mitsumasa S, Li Y, Takafumi H, et al. Inhibition of plaque progression and promotion of plaque stability by glucagon-like peptide-1 receptor agonist: Serial in vivo findings from iMap-IVUS in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2017; 265: 283-91.
36. White CR, Anantharamaiah GM. Cholesterol reduction and macrophage function: role of paraoxonases. *Current opinion in lipidology* 2017; 28 (5): 397-402.
37. Kukharchuk VV, Bazhan SS. Proprotein convertase the family of subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is a regulator of the expression of receptors of low-density lipoprotein. *Atherosclerosis and dyslipidemia* 2013; 2 (11): 19-26. (in Russ.) Кухарчук В. В., Бажан С. С. Пропротейн конвертаза субтилизин/кесин типа 9 (PCSK9) — регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 2 (11): 19-26.
38. Masa-aki K, Nohara Atsushi, Higashikata Toshinori, et al. Impact of evolocumab treatment on low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemic patients withdrawing from regular apheresis. *Atherosclerosis* 2017; 265: 225-30.
39. Kukharchuk VV, Tararak JeM. Atherosclerosis: from A. L. Myasnikov to our days. *Cardiologic Herald* 2010; 5 (17): 1: 12-20. (in Russ.) Кухарчук В. В., Тарарак Э. М. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник* 2010; 5 (17): 1: 12-20.
40. Harvey D, White DSc, Claes Held, et al. Darapladib for Preventing Ischemic Events in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2014; 370:1702-11.
41. Kyaw T, Tipping P, Bobik A, et al. Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis. *Autoimmunity* 2017; 50: 1: 52-6.
42. Wennink JosWH, LiuYanna, Makinen Petri I, et al. Macrophage selective photodynamic therapy by meta-tetra(hydroxyphenyl) chlorin loaded polymeric micelles: A possible treatment for cardiovascular diseases. *Eur J Pharmaceutical Sciences* 2017; 107: 112-25.
43. Xue F, Nie X, Shi J, et al. Quercetin Inhibits LPS-Induced Inflammation and ox-LDL-Induced Lipid Deposition. *Front Pharmacol* 2017; 8: 40.
44. Bieganska-Hensoldt S, Rosolowska-Huszcz D. Polyphenols in preventing endothelial dysfunction. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej* 2017; 71: 227-35.
45. Alaarg Amr, Senders Max L, Varela-Moreira Aida, et al. A systematic comparison of clinically viable nanomedicines targeting HMG-CoA reductase in inflammatory atherosclerosis. *J Controll Release* 2017; 262: 47-57.