

ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ДЕРЕВЯНЧУК Олеся Дмитриевна

студент

Медицинский институт

Пензенский государственный университет

г. Пенза, Россия

Данная статья посвящена атеросклерозу – хроническому заболеванию артериальных сосудов. В результате формирования атеросклеротических бляшек, происходит стеноз сосудов, что ведёт к ишемии жизненно важных органов, что может привести к тяжёлым осложнениям. В ходе работы рассматриваются стадии формирования атеросклеротической бляшки, что обеспечивает её стабильность и дестабилизацию, а также какие возможны осложнения данного заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, теория, атеросклеротическая бляшка, эндотелиальная дисфункция, инфильтрация.

Введение. Атеросклероз – это одно из наиболее распространенных заболеваний в современном мире, вызывающем сердечно-сосудистые заболевания. Он проявляется как хроническое заболевание артериальной стенки, достигающее кульминации в клинических проявлениях через частичную или полную обструкцию кровеносного сосуда из-за сужения просвета или локализованного тромбоза. Характеризуется развитием бляшек в атеросклеротических артериях, происходящих из интимы и включающих аномальное накопление липидов, сложные воспалительные реакции, некроз, пролиферацию фиброзной ткани и отложение кальция. Постепенное развитие поражения до поздних стадий заболевания может вызвать вторичное кровоизлияние бляшки, разрыв, смещение и локальное образование тромба, что в свою очередь может привести к полной обструкции кровотока [17]. Заболевание возникает в сосудах по всему телу и влияет на функции почти всех органов, включая лимфоидную систему, костный мозг, сердце, головной мозг, поджелудочную железу, жировую ткань, печень, почки и желудочно-кишечный тракт [11]. Атеросклеротические обструкции эпикардальных коронарных артерий, ограничивающие кровоток, являются одной из основных причин стенокардии и ишемии миокарда. Коронарные стенозы могут приводить к региональной ишемии и могут в острых условиях вызывать острый ин-

фаркт миокарда (ИМ) [4]. Кроме того, атеросклероз может стать причиной цереброваскулярных заболеваний, транзиторных ишемических атак, заболеваний периферических артерий, аневризм брюшной полости и стеноза почечной артерии [3].

1. Морфология нормальной сосудистой стенки артерий. Внутренняя стенка артерий состоит из монослоя эндотелиальных клеток (ЭК), которые соединены плотными и щелевыми контактами и расположены на базальной мембране. ЭК происходят из мезенхимальных клеток и могут быть охарактеризованы как плоский эпителий. Их цитоплазма тонкая, приблизительно 0,2–0,4 мкм, и содержит многочисленные транспортные пузырьки, которые могут образовывать трансэндотелиальные каналы. Плотный слой гликокаликса отделяет ЭК от крови, и его толщина может достигать нескольких микрон. В нормальных физиологических условиях эндотелий стабилен, медленно обновляется и не имеет значительного количества провоспалительных маркеров. Под эндотелиальной выстилкой находится интима, которая представляет собой слой рыхлой соединительной ткани, в основном состоящий из коллагеновых волокон, гликозаминогликанов основного вещества и иногда стромальных макрофагов. Медиальный слой является следующим слоем и состоит в основном из сосудистых гладкомышечных клеток. Наружный слой артерий называется адвен-

тицей, которая состоит из волокнистых структур и различных соединительнотканых клеток, включая стромальные макрофаги. Средняя оболочка зажата между внутренней и внешней эластичными пластинами. Интима расположена внутри внутренней эластичной пластины, а адвентициальный слой – снаружи внешней эластичной пластины. Микроциркуляторная сеть обеспечивает кислородом и питательными веществами средний слой и адвентицию [7].

2. Роль дислипидемии в развитии атеросклероза. Дислипидемия является одним из основных факторов риска, способствующих заболеваемости и прогрессированию атеросклероза. Она является распространенным состоянием, характеризующимся высоким уровнем холестерина, триглицеридов или обоих в плазме [12]. Триглицериды и холестерин являются основными липидами в крови, которые транспортируются липопротеинами и имеют различные физиологические функции. Триглицериды являются ключевым источником калорий (энергии) во всем организме, а также сохраняют избыточное тепло. Холестерин является важным структурным компонентом клеточных мембран и является важным компонентом некоторых гормонов (например, стероидных гормонов). У здоровых людей, когда уровни глициридов/холестерина в крови повышаются, гепатоциты, секретируют липопротеины, которые играют важную роль в транспорте, метаболизме и хранении липидов. Связывание липидов с липопротеинами способствует восстановлению баланса липидного метаболизма и возвращает циркулирующие уровни несвязанных глициридов/холестерина к более нормальным уровням [15].

3. Дисфункция эндотелия при атеросклерозе. Атеросклероз начинается с эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся задержкой липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и их модификацией в интима. Модифицированные ЛПНП вместе с дополнительными атерогенными факторами приводят к рекрутированию моноцитов в интиму. Модифицированные ЛПНП активно захватываются дифференцированными моноцитами, что способствует образованию пени-

стых клеток. Кроме того, активируются несколько воспалительных сигнальных путей, что позволяет формировать жировые полосы, что является первым признаком атеросклероза и характеризуется значительным накоплением липидов как внутри клеток (макрофагов), так и во внеклеточной среде [9].

Сосудистый эндотелий играет решающую роль в преобразовании факторов риска в сердечно-сосудистые заболевания. У здоровых людей эндотелий обладает противовоспалительными и антитромботическими свойствами и регулирует проницаемость для циркулирующих молекул и сосудистый тонус посредством баланса между высвобождением вазодилатирующих веществ, таких как оксид азота (NO), и констрикторов, полученных из эндотелия, таких как эндотелин [8]. Кроме того, он помогает поддерживать баланс между ингибированием и стимуляцией пролиферации ГМК. Неповрежденный эндотелий, испытывающий ламинарное напряжение сдвига, вызывает сигнальные пути для поддержания слоя гликокаликса, пролиферации и коаксиального выравнивания эндотелиальных клеток. Кроме того, за счет синтазы оксида азота (NOS) катализируется выработка оксида азота (NO), что дополнительно помогает сохранению нормальной структуры эндотелия [13].

В артериальной сосудистой системе есть области (точки разветвления, бифуркации и основные изгибы – артериальная геометрия), которые гораздо более подвержены атеросклеротическим поражениям [5]. Эти области содержат чувствительный слой гликокаликса с нерегулярным выравниванием. Следовательно, низкая продукция оксида азота и антиоксидантных ферментов нарушает целостность эндотелия. При воздействии определенных предрасполагающих факторов риска, таких как гипертония, гипергликемия, диабет, старение, гиперхолестеринемия и механические стимулы из-за низкого напряжения сдвига, эндотелий претерпевает определенные изменения, которые характерны для процесса инициации атеросклероза [10]. Механические силы, такие как турбулентный поток, который связан с геометрией и формой сосудов, также влияют на эндотелиальные клетки. Атеросклероз возникает в этих

регионах в результате различий в потоке, который присутствует в местах низкого напряжения сдвига, турбулентности и осциллирующего потока. Эти факторы «подготавливают почву», в которой начинают развиваться поражения [6]. Морфологическая модификация эндотелиальных клеток и повышенная проницаемость для частиц ЛПНП, таким образом, позволяют проникать (транцитозу) и накапливаться ApoB, хиломикронам и остаткам липопротеинов очень низкой плотности в субэндотелиальном пространстве, где они подвергаются окислительным изменениям под действием цитокинов [13].

4. Формирование жировых полос. Избыточное удержание или окисление ЛПНП в артериальном субэндотелиальном слое провоцирует генерацию моноцитов из клеток-предшественников и их последующий выброс в кровоток. Под влиянием хемокинов циркулирующие моноциты мигрируют в воспалительные атеросклеротические поражения/бляшки [2]. Моноциты в субэндотелиальном пространстве поглощают окисленные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Это первая стадия – жировая полоса [16].

5. Формирование фиброзной бляшки.

Воспалительные макрофаги выделяют хемокины/цитокины, которые способствуют воспалению бляшек. Макрофаги изначально помогают снизить нагрузку ЛПНП, однако при чрезмерном поглощении окисленных ЛПНП они превращаются в пенистые клетки, которые дополнительно выделяют цитокины/хемокины, тем самым усиливая воспаление или откладываясь в бляшке, что приводит к росту бляшки [2]. Происходит репликация гладкомышечных клеток и увеличение плотности внеклеточного матрикса. Конечным результатом поражения является субэндотелиальная фиброзная бляшка состоящая из липидного ядра, окруженного гладкомышечными клетками и соединительнотканными волокнами [1].

6. Разрыв бляшки: тромбоз. Атеромы или атеросклеротические бляшки, образованные из фиброзно-жировых стержней, впоследствии кальцифицируются и развиваются в более выраженные поражения, которые затрудняют кровоток в артериальном

просвете, что часто приводит к ишемическому повреждению. Во вторичном механизме атеросклеротические бляшки, которые не блокируют кровоток, провоцируют воспалительные реакции и накапливают атеротромботические комплексы, что, в свою очередь, затрудняет артериальную функцию. Оба этих основных пути артериальной закупорки представляют собой разнообразный, но фатальный набор нисходящих воздействий в различных артериальных местах, тем самым приводя к ишемическому инсульту, инфаркту миокарда, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, сосудистой аневризме [16].

Перечисленные осложнения атеросклероза чаще всего возникают вследствие тромбоза, что подтверждается многими исследованиями. Так, на основании аутопсийных исследований большое внимание было уделено разрыву фиброзной покрышки бляшки как триггеру большинства коронарных тромбозов. Действительно, перелом или трещина фиброзной покрышки бляшки позволяет крови с ее скрытыми коагуляционными белками контактировать с тромбогенным материалом в липидном ядре, включая мощный прокоагулянтный тканевой фактор, тем самым вызывая образование тромба. Такие события чаще всего происходят в бляшках с тонкой фиброзной покрышкой, покрывающей липидное ядро. Бляшки с такой морфологией были обозначены как фиброатеромы с тонкой покрышкой, часто называемые «уязвимыми бляшками». Исследования аутопсий последовательно идентифицировали бляшки с такой морфологией как причину большинства фатальных инфарктов миокарда [14].

Таким образом, существует разделение бляшек на стабильные и уязвимые. Последняя, соответственно, более часто подвержена разрыву. Активные формы кислорода разрушают фиброзную стенку бляшки посредством высвобождения матриксных металлопротеиназ, вызывая образование тромба. Недавние исследования предполагают существенное различие в липидных профилях стабильной и нестабильной бляшки, считая первую более восприимчивой к окислению [13].

Несколько характеристик человеческих коронарных бляшек тесно связаны с нестабильностью и подверженностью разрыву.

Основными из них являются: (1) тонкая воспаленная фиброзная капсула (толщиной < 50 мкм, как было задокументировано в разорванной виновной бляшке у пациентов с ОКС) с низкой прочностью на разрыв, обедненная интерстициальным коллагеном и гладкомышечными клетками; (2) обильные пенистые клетки, происходящие из макрофагов и гладкомышечных клеток, нагруженные липидами, часто локализующиеся в областях плеч бляшки и на вершине некротического липидного ядра; смерть этих клеток напрямую способствует формированию некротического ядра; (3) мягкое, обогащенное липидами некротическое ядро (>30% объема бляшки), состоящее из кристаллов моногидрата холестерина, эфиров холестерина, окисленных липидов и клеточного детрита; (4) наличие внеклеточных липидных пулов в областях внеклеточного матрикса с низким содержанием коллагена, такие области могут быть в равной степени связаны с внутрибляшечным кровоизлиянием, еще одним фактором, способствующим дестабилизации бляшки, (5) пятнистыми микрокальцификациями в нескольких местах внутри бляшки, включая фиброзную покрывку; (6) неоваскуляризацией из *vasa vasorum* и (7) обширным артериальным ремоделированием [10].

Заключение. Таким образом, атеросклероз – это актуальная проблема современности, существенно снижающее уровень жизни

и ведущее к серьезным сосудистым катастрофам. При развитии данной патологии происходит накопление липидов в интиме сосудов, формирование бляшек и, как следствие, сужение просвета артерии, что ведёт к ишемии тканей и органов. Например, атеросклероз коронарных артерий ведет к ишемической болезни сердца, сонных артерий – к ишемии головного мозга, бифуркации аорты – синдрому Лериша, проявляющемуся перемежающейся хромотой. Все эти заболевания не только существенно ухудшают уровень жизни пациентов, но и могут привести к полной окклюзии вследствие роста бляшки или при её дестабилизации – возникновение тромбоза. В результате у больных будут такие осложнения как: острый инфаркт миокарда (ОИМ), острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), гангрена нижних конечностей. Учитывая широкое распространение атеросклероза и его серьезные последствия, изучение данной патологии занимает важное место в клинической практике. Лечение этого заболевания направлено на предотвращение развития ССЗ и их осложнений, снижение уровня инвалидизации и смертности населения, улучшение качества жизни пациентов. Актуальность темы подчеркивается растущей заболеваемостью атеросклерозом и необходимостью разработки новых методов лечения для повышения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельдеханов Т.Т., Есиргенова С.Р., Пиржанов Б.Т., Эльхенди Т.Н., Уразаева М.Т., Кабдыгалиев Е.А., Табанова Р.А., Елешева К.К. Патогенез атеросклероза // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 4. – С. 22-29. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2021-42128>.
2. Ajoolabady A., Pratico D., Lin L., Mantzoros C.S., Bahijri S., Tuomilehto J., Ren J. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024 Nov 11; 15(11): 817. doi: 10.1038/s41419-024-07166-8. PMID: 39528464; PMCID: PMC11555284.
3. Blagov A.V., Churov A.V., Golovyuk A.L., Lee A.A., Kashtalap V.V., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N. The role of metabolic disorders in the development of atherosclerosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2024 Oct 8; 70(9): 148-155. doi: 10.14715/cmb/2024.70.9.21. PMID: 39380265.
4. Boden W.E., Marzilli M., Crea F., Mancini G.B.J., Weintraub W.S., Taqueti V.R., Pepine C.J., Escaned J., Al-Lamee R., Gowdak L.H.W., Berry C., Kaski J.C. Chronic Myocardial Ischemic Syndromes Task Force. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Feb 7; 81(5): 505-514. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.814. PMID: 36725179; PMCID: PMC10561495.

5. *Frąk W., Wojtasińska A., Lisińska W., Młynarska E., Franczyk B., Rysz J.* Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022 Aug 10; 10(8): 1938. doi: 10.3390/biomedicines10081938. PMID: 36009488; PMCID: PMC9405799.
6. *Frąk W., Wojtasińska A., Lisińska W., Młynarska E., Franczyk B., Rysz J.* Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022 Aug 10; 10(8): 1938. doi: 10.3390/biomedicines10081938. PMID: 36009488; PMCID: PMC9405799.
7. *Gusev E., Sarapultsev A.* Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 26; 24(9): 7910. doi: 10.3390/ijms24097910. PMID: 37175617; PMCID: PMC10178362.
8. *Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F.* The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 26;23(21):12906. doi: 10.3390/ijms232112906. PMID: 36361701; PMCID: PMC9658900.
9. *Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandebroeck K., Benito-Vicente A., Martín C.* Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 20; 23(6): 3346. doi: 10.3390/ijms23063346. PMID: 35328769; PMCID: PMC8954705.
10. *John Chapman M., Preston Mason R.* Cholesterol crystals and atherosclerotic plaque instability: Therapeutic potential of Eicosapentaenoic acid. *PharmacolTher*. 2022 Dec; 240: 108237. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108237. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772589.
11. *Keeter W.C., Ma S., Stahr N., Moriarty A.K., Galkina E.V.* Atherosclerosis and multi-organ-associated pathologies. *SeminImmunopathol*. 2022 May;44(3): 363-374. doi: 10.1007/s00281-022-00914-y. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238952; PMCID: PMC9069968.
12. *Kemal A., Teshome M.S., Ahmed M., Molla M., Malik T., Mohammed J., Abate K.H.* Dyslipidemia and Associated Factors Among Adult Patients on Antiretroviral Therapy in Armed Force Comprehensive and Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)*. 2020 Jul 2;12:221-231. doi: 10.2147/HIV.S252391. PMID: 32753977; PMCID: PMC7342468.
13. *Khatana C., Saini N.K., Chakrabarti S., Saini V., Sharma A., Saini R.V., Saini A.K.* Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 15; 2020: 5245308. doi: 10.1155/2020/5245308. PMID: 33014272; PMCID: PMC7512065.
14. *Libby P.* Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 22;117(13):2525-2536. doi: 10.1093/cvr/cvab303. PMID: 34550337; PMCID: PMC8783385.
15. *Lu Y., Cui X., Zhang L., Wang X., Xu Y., Qin Z., Liu G., Wang Q., Tian K., Lim K.S., Charles C.J., Zhang J., Tang J.* The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging Dis*. 2022 Apr 1; 13(2): 491-520. doi: 10.14336/AD.2021.0929. PMID: 35371605; PMCID: PMC8947823.
16. *Salekeen R., Haider A.N., Akhter F., Billah M.M., Islam M.E., Didarul Islam K.M.* Lipid oxidation in pathophysiology of atherosclerosis: Current understanding and therapeutic strategies. *Int J CardiolCardiovasc Risk Prev*. 2022 Aug 4; 14: 200143. doi: 10.1016/j.ijcrp.2022.200143. PMID: 36060286; PMCID: PMC9434419.
17. *Xu D., Xie L., Cheng C., Xue F., Sun C.* Triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 May 31;15:1409653. doi: 10.3389/fendo.2024.1409653. PMID: 38883601; PMCID: PMC11176465.

PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

DEREVYANCHUK Olesya Dmitrievna

Student

Medical Institute

Penza State University

Penza, Russia

This article is devoted to atherosclerosis, a chronic disease of the arterial vessels. As a result of the formation of atherosclerotic plaques, vascular stenosis occurs, which leads to ischemia of vital organs and can cause severe complications. The article discusses the stages of atherosclerotic plaque formation, which ensures its stability and destabilization, as well as the possible complications of this disease.

Keywords: atherosclerosis, theory, atherosclerotic plaque, endothelial dysfunction, infiltration.
