

Исаков Абдурашид Абдурауфович

Ассистент кафедры факультетской терапии

Андижанский государственный медицинский институт

**АТЕРОГЕННАЯ РОЛЬ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ СЕМЕЙНОЙ
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ.**

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — аутосомно-доминантное заболевание обмена липопротеинов, возникающее преимущественно вследствие мутаций в гене рецептора липопротеинов низкой плотности и характеризующееся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, приводящее к ускоренному атерогенезу и преждевременной ишемической болезни сердца . Накопление кристаллов холестерина и ЛПНП в сосудах у пациентов с Семейной Гиперхолестеринемией особенно велико, что приводит к аномальной мобилизации иммунных клеток и секреции различных провоспалительных молекул и хемокинов. Темы, рассмотренные в этом обзоре, могут обеспечить более конкретное внимание к изменениям иммунной системы при Семейная Гиперхолестеринемия и открыть новое понимание иммунных клеток как потенциальных терапевтических мишеней при СГ.

Ключевые слова: иммунные клетки, атеросклероз, макрофаги, семейная гиперхолестеринемия.

Isakov Abdurashid Abduraufovich

Assistant at the Department of Faculty Therapy

Andijan State Medical Institute

**ATHEROGENIC ROLE OF IMMUNE CELLS IN FAMILY
HYPERCHOLESTEROLEMIA.**

Abstract. Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disease of lipoprotein metabolism, resulting primarily from mutations in the low-density lipoprotein receptor gene and characterized by increased levels of low-density lipoprotein cholesterol, leading to accelerated atherogenesis and premature coronary heart disease. The accumulation of cholesterol and LDL crystals in the vessels of patients with Familial Hypercholesterolemia is particularly high, leading to abnormal mobilization of immune cells and the secretion of various proinflammatory and chemokines. The topics covered in this review may provide more specific attention to changes in the immune system in Familial Hypercholesterolemia and provide new insights into immune cells as potential therapeutic targets in FH.

Key words: immune cells, atherosclerosis, macrophages, familial hypercholesterolemia.

В настоящее время атеросклероз рассматривается как воспалительное заболевание низкой степени тяжести, при котором дисрегуляция иммунной системы играет решающую роль. Было показано, что липидный обмен и реакции иммунной системы модулируют друг друга у пациентов с СГ.С одной стороны, интерлейкины оказывают глубокое влияние на метаболизм всего организма, а с другой стороны, липиды индуцируют иммунные функции против патогенов и регулируют системные реакции. В условиях гиперхолестеринемии окисленный липопротеин низкой плотности (ЛПНП) рассматривается как эндогенный антиген, индуцируя воспалительные молекулы, такие как белки острой фазы. Согласно исследованию Ван Вейка и его коллег, артериальная стенка у пациентов с Семейная Гиперхолестеринемия выглядит более воспаленной. Кроме того, ЛПНП и кристаллы холестерина взаимодействуют с врожденными иммунными рецепторами, усиливают повреждение тканей и инициировать воспалительные реакции посредством секреции интерлейкина (IL)-1 и IL-6. Кроме того, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 и TNF- α описаны как основные медиаторы

для липид-индуцированных кардиометаболических заболеваний. Интересно, что гиперхолестеринемия, как было показано, связана с экспансией нейтрофилов.

Макрофаги играют роль не только как иммунные эффекторные клетки, но и как модуляторы динамического липидного метаболизма. Макрофаги могут активироваться по-разному, что является критерием классификации их подмножеств. При невоспалительных состояниях наиболее частая субпопуляция (до 90%) моноцитов, генерирующих макрофаги, способные указывать на провоспалительную активность, называемую «классической» активацией (макрофаги M1 CD16-CD14⁺⁺), развивающиеся в ответ на гамма-интерферон (IFN γ). Макрофаги M2 CD16⁺⁺CD14^{dim} содержат незначительную популяцию моноцитов, а цитокины IL-4 и IL-13 контролируют их созревание. Число моноцитов CD16⁺⁺ CD14⁺ резко увеличивается в воспалительном микроокружении, способность которых генерировать цитокины значительно снижается при сравнении с классическими моноцитами. Стареющие CD16⁺ CD14⁺ моноциты обладают мощной способностью взаимодействовать с эндотелиальными клетками и секретировать воспалительные цитокины по сравнению с субпопуляцией CD16-CD14⁺⁺. Имеются данные о наличии смешанных фенотипов макрофагов, распознаваемых при хронических патологиях, включая СГ. Макрофаги способны чтобы производить рецепторы-мусорщики для удаления охЛПНП, что приводит к образованию пенистых клеток и накоплению липидов. Частицы ЛПНП способствуют дисфункции эндотелия, что означает увеличение их адгезивности и проницаемости, а также рекрутирование циркулирующих моноцитов. Первоначально макрофаги защищают сосуд, удаляя модифицированные ЛПНП. Когда емкость макрофагов перегружена каплями эфиров холестерина, они погибают и способствуют образованию жировой полосы с ядром, полным некротических остатков. Ксантомы являются одним из признаков Семейная

Гиперхолестеринемия и состоят из скоплений макрофагов, содержащих эфиры холестерина, триглицериды и фосфолипиды. Они развиваются в окружающих веках, а также внутри сухожилий локтей, кистей, коленей и стоп.⁴ Эти нагруженные липидами макрофаги, известные как пенистые клетки, играют ключевую роль на всех стадиях заболевания.¹ Пенистые клетки экспрессируют активные формы кислорода. (АФК), воспалительные цитокины и другие медиаторы.² Их гибель вызывает образование некротического ядра и, таким образом, в определенных тканях локальное воспаление и, наконец, ксантомы. Некоторые исследования у пациентов с Семейная Гиперхолестеринемия с ксантомой сухожилия также показали повышение системных концентраций воспалительных молекул, таких как CRP, TNF- α , неоптерин, IL-1, IL-2R, IL-6, IL-8 и IL-10.⁴³ Неоптерин является продуктом деградации гуанозинтрифосфата (ГТФ) и потенциальным маркером гиперактивности системы моноцитов/макрофагов.¹ Таким образом, высокие уровни воспалительных цитокинов экспрессируются макрофагами, подвергающимися воздействию ЛПНП, и эти провоспалительные изменения способствуют дисфункцию и, вероятно, вызывать воспаление.⁴ Холестерин может регулировать функцию гемопоэтических стволовых клеток посредством эпигенетического перепрограммирования посредством повышения или понижения регуляции различных эпигенетических ферментов (таких как деметилазы и метилазы гистонов) или повышения регуляции рецептора GM-CSF и их индукции. дифференцироваться в сторону моноцитов и других иммунных клеток .

Семейная Гиперхолестеринемия значительно ускоряют образование атеросклеротических бляшек и ксантом, непосредственно модулируя функции иммунных клеток. Хотя знания весьма ограничены, высокие уровни холестерина и других липидных соединений непосредственно активируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет на всех стадиях атерогенеза. Иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, ДК, Т-клетки и В-клетки) могут

быть интересной терапевтической мишенью для селективного противовоспалительного лечения, направленного на снижение FN-опосредованного ускорения атерогенеза. Таким образом, не только снижение уровня холестерина, но и устранение воспаления может быть перспективным для лечения атеросклероза и его осложнений у пациентов с СГ. С клинической точки зрения раннее лечение и диагностика Семейная Гиперхолестеринемия имеют решающее значение для снижения ускорения атерогенеза и острых ишемических осложнений. Использование противовоспалительных методов лечения в дополнение к стратегиям снижения липидов при Семейная Гиперхолестеринемия может быть многообещающим для снижения атеросклеротической нагрузки. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования на людях для выявления более специфических воспалительных механизмов при СГ.

Литература.

1. Prajapati R, Agrawal V. Familial hypercholesterolemia supravalvular aortic stenosis and extensive atherosclerosis. *Indian Heart J.* 2018; 70(4): 575–577.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J.* 2013; 34(45): 3478–3490
3. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(3): S9–S17.
4. Abdolmaleki F, Gheibi Hayat SM, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: A perspective. *Trends Cardiovasc Med.* 2019; 29(6): 363–371.