

МАРЧЕНКО
Николь Алекс

специалитет, Петрозаводский государственный университет
(Петрозаводск, Россия),
nikolmarch17@gmail.com

ОБЗОР НОВЫХ АСПЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА КАК ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Научный руководитель:
Корнева Виктория Алексеевна

Рецензент:
Ившин Александр
Анатольевич

Статья поступила: 11.11.2023;
Принята к публикации: 28.11.2023;
Размещена в сети: 01.12.2023.

Аннотация. Ведущая причина смертности в мире – сердечно-сосудистые заболевания. Несмотря на успех современных методов лечения атеросклероза (АС), остаются пациенты с остаточным риском. Для разработки новых методов лечения АС стал рассматриваться как воспалительное заболевание, в котором ключевую роль играет инфламасома. Цель данной статьи – выполнить обзор литературы, которая посвящена роли инфламасомы в АС и новому методу лечения АС. Сейчас клинические исследования показывают эффективность новых методов лечения, но требуются дополнительные исследования для полного рассмотрения данной концепции.

Ключевые слова: атеросклероз, инфламасома, интерлейкин 1 β , NLRP-3, канакинумаб, остаточный риск

Для цитирования: Марченко Н. Обзор новых аспектов лечения атеросклероза как воспалительного заболевания // StudArctic Forum. 2023. Т. 8, № 4. С. 110–117.

Введение

Несмотря на успех современных методов лечения, сердечно-сосудистые заболевания все еще являются самой частой причиной смертности и заболеваемости в Российской Федерации и в мире. В группу сердечно-сосудистых заболеваний входит ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные болезни и заболевания периферических артерий. ИБС характеризуется формированием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и клинически проявляется стенокардией, а в худшем случае – острыми коронарными событиями, главным образом – острым инфарктом миокарда (ОИМ) [Silvis : 23].

Атеросклероз (АС) - прогрессирующее заболевание, характеризующееся аккумуляцией липидов, воспалительных клеток и фиброзных элементов в атеросклеротических бляшках. Эти нестабильные атеросклеротические бляшки - основная причина смертности от ИБС. Следовательно, вмешательства, которые проводятся с целью замедления прогрессирования атеросклероза и предотвращения осложнений атеросклероза, крайне важны. Более того, неотъемлемой частью лечения и профилактики АС является контроль факторов риска, которые способствуют прогрессированию АС (курение, малоподвижный образ жизни, неправильное питание, артериальная гипертензия, сахарный диабет), что приводит к уменьшению осложнений АС и смертности от ИБС. Но ключевым компонентом первичной и вторичной профилактики является контроль дислипидемии, в частности, снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л уменьшает риск сердечных событий на 20 % [Silvis : 23].

Несмотря на изменение образа жизни и приверженности к терапии, направленной на контроль дислипидемии, у достаточно значимого количества пациентов все равно развиваются сердечно-сосудистые события. Эта проблема в современном лечении АС суммируется в концепции «остаточного риска», который может быть обусловлен воспалительным компонентом, в связи с чем предлагается терапия моноклональными антителами против провоспалительного интерлейкина 1-бета (ИЛ-1 β). Предполагается, что лечение иммунопрепаратами является эффективной альтернативой стандартной статиновой терапии АС, замедляет прогрессирование АС и уменьшает риск сердечно-сосудистых событий, однако остаются вопросы об оптимальных дозировках и побочных действиях [Ketelhuth : 1386, 1389].

Цель данной статьи заключается в проведении обзора основы концепции данного лечения и обзора существующих клинических исследований эффективности данного нового лечения АС путем анализа ключевых исследований.

Атеросклероз и воспаление

Воспаление является ключевым механизмом атерогенеза и рассматривается как процесс реакции на эндотелиальное повреждение. Вклад воспаления в развитие АС опосредован компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы и включает в себя сложное взаимодействие циркулирующих и резидентных клеток, в частности нейтрофилов и макрофагов. Данное взаимодействие приводит к развитию и росту бляшки, ее дестабилизации и последующим сердечно-сосудистым событиям, к примеру, к тромбозу коронарных артерий и соответственно к ОИМ [Sylvia : 24].

Считается, что воспаление на ранней стадии атеросклероза является следствием повреждения эндотелия, вследствие чего запускается свёртывающая система крови, затем - вырабатываются молекулы адгезии, которые захватывают воспалительные клетки, мигрирующие в стенку артерии. Моноциты дифференцируются в макрофаги и фагоцитируют частицы ЛПНП, после чего образуются пенистые клетки. Пенистые клетки способствуют накоплению атеромы в бляшке и секретируют провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и ИЛ-1 β . Благодаря этим цитокинам усиливается развитие ранних морфологических элементов АС – жировых полосок. Более того, инфильтрация гладкомышечных клеток воспалительными клетками, привлеченных цитокинами, способствует развитию ранних атеросклеротических бляшек. Это приводит к более сложным поражениям эндотелия с фиброзной покрышкой. По мере роста бляшки в ней формируются новые сосуды. Данная неоваскуляризация может привести к кровоизлиянию в бляшку, усиливающему приток воспалительных клеток и липидов. Цитокины способствуют увеличению выработки и активации матриксных металлопротеаз, которые разрушают коллагеновые волокна в фиброзной покрышке. Разрыв фиброзной покрышки и последующий тромбоз может привести к окклюзии коронарной артерии и развитию серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как ОИМ [Getz : 1–2]; [Hansson : 483].

Поскольку воспаление является ключевым процессом в возникновении и прогрессировании атеросклероза до образования нестабильных атеросклеротических бляшек, которые склонны к разрыву, воспалительные пути являются потенциальными мишенями в лечении атеросклероза в дополнение к липидснижающим препаратам [Silvis : 24-25].

Что такое инфламмосома?

Центром воспалительного процесса при атеросклерозе является комплекс инфламмосомы. Для начала необходимо обозначить, что из себя представляет это

относительно новое понятие. Термин "инфламмосома" был впервые использован в 2002 году для обозначения мультибелкового комплекса, участвующего в активации каспазы-1, впоследствии приводящий к образованию ИЛ-1 β . ИЛ-1 β является хорошо изученным провоспалительным цитокином, играющим центральную роль во многих воспалительных заболеваниях. Инфламмосомы - это внутриклеточные белковые комплексы, которые объединяются после того, как рецепторы распознавания (PRR) связывают сигнальные молекулярные паттерны (DAMPs) или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). DAMPs можно определить как эндогенные молекулы, высвобождающиеся после повреждения или стресса, такие как внеклеточный АТФ и холестерин (ХС). PAMP имеют экзогенное происхождение, например токсины, экспрессируемые бактериями и вирусами, которые выделяются при повреждении или стрессе. Идентифицировано несколько инфламмосом, а именно: the nucleotide-binding oligomerization domain (NOD); семейство leucine-rich repeat (LRR)-containing protein (NLR), NLRP1, NLRP3, NLRC4; proteins absent in melanoma 2 (AIM2) и рупin инфламмосома. Каждая инфламмосома активируется различными стимулами и путями. Инфламмосома NLRP3 является наиболее изученной и охарактеризованной инфламмосомой [Broz : 410]. В целом, структура инфламмосомы NLRP3 представляет собой высокомолекулярный протеиновый комплекс, локализующийся в цитозоле и содержащий паттерн-распознающие рецепторы, сигнальные молекулы, ферменты (включая каспазы) и другие компоненты [Клинов].

Роль инфламмосомы в развитии атеросклеротического поражения

Считается, что возникновение АС является фактором, который активирует инфламмосому NLRP3, под действием которой образуются ХС и ЛПНП в тканях. Кроме того, в качестве факторов, активирующих NLRP3 инфламмосому, есть еще несколько активаторов, таких как мононатрий урат, внеклеточный АТФ, АФК. Zhang et al. сообщили, что ХС может нарушать функцию эндотелиальных клеток, способствуя их агрегации и затем активации NLRP3 инфламмосомы, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек [Shao : 38]; [Zhang : 1084].

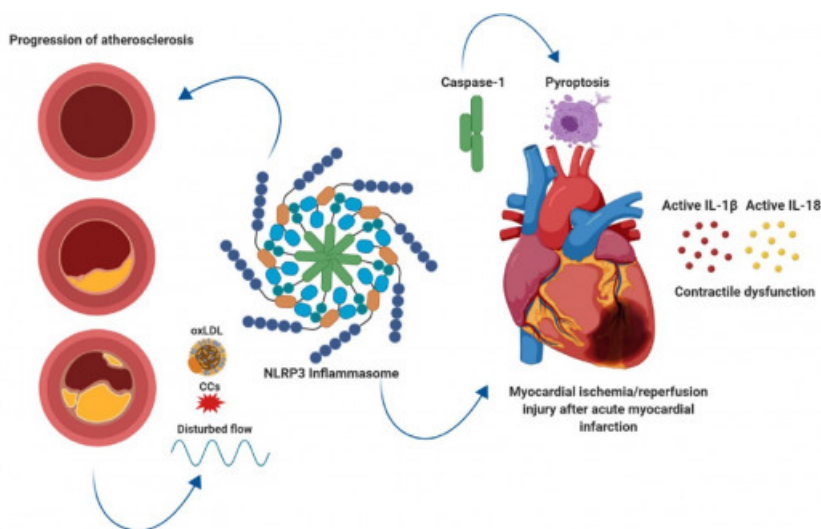


Рис. 1. Роль NLRP3 инфламмосомы в ИБС: прогрессирование АС и ишемия миокарда (реперфузионное повреждение) [Silvis : 30].

Ключевой момент пересечения АС и инфламмосом – это способность NLRP3 инфламмосомы активировать ИЛ1 β [Karasawa : 446]. Роль ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами, в частности, прокоагулянтная активность, усиление

адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию и роста сосудистых гладкомышечных клеток (см. рисунок 1). Было показано, что формирование атеросклеротических бляшек отсутствует при дефиците ИЛ1 β у лабораторных животных. Более того, введение экзогенного ИЛ1, приводит к утолщению комплекса интима–медиа сосудистой стенки. В молекулярных механизмах развития атеросклероза, связанных с ИЛ1 β , лабораторные исследования свидетельствуют о способности кристаллов ХС и других проатерогенных факторов индуцировать синтез ИЛ1 β путем активации сборки NLRP3-инфламмосомы. Таким образом, NLRP3-инфламмосома и ИЛ1 β – это потенциально эффективные мишени для новых препаратов, направленных на лечение АС [Насонов : 466].

Применение моноклональных антител в качестве лечения атеросклероза – опыт CANTOS

Подход к АС как к воспалительному заболеванию и, соответственно, применение этого тезиса в базовой терапии АС, привело к исследованию эффектов иммунотерапии на маркеры и прогрессирование АС. В 2017 году Ridker et al. опубликовали результаты применения моноклонального антитела канакинумаба для лечения АС пациентов с остаточным риском – CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study). Данное клиническое исследование является самым масштабным и ключевым в новой концепции АС, так как дало начальное развитие применения противовоспалительной терапии для лечения АС. Ridker et al. провели рандомизированное, двойное-слепое клиническое исследование эффективности канакинумаба [Ridker, 2017 : 1119].

Канакинумаб - это полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ-1 β , обладающее противовоспалительным действием. Он одобрен для клинического применения при ревматологических заболеваниях. Ранее, в другом клиническом испытании канакинумаба, Ridker et al. провели исследование для пациентов с ревматологическими заболеваниями и с участием пациентов с диабетом, имеющих высокий сосудистый риск. Они обнаружили, что ингибирование ИЛ-1 β с помощью канакинумаба заметно снизило плазменные уровни ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) без снижения уровня ЛПНП [Ridker, 2012 : 2739–2740]. Таким образом, они предположили, что требуется проверка канакинумаба в воспалительной гипотезе атеротромбоза - то есть, насколько канакинумаб эффективен в лечении осложнений АС.

В исследовании CANTOS 10061 пациент был разделен на две группы: экспериментальная группа, получавшая канакинумаб, и контрольная группа, получавшая плацебо. Критерии включения: ОИМ в анамнезе и СРБ выше 2 мг/л. Экспериментальная группа была дальше разделена на три подгруппы. Одна подгруппа получала подкожно дозу 50 мг, вторая 150 мг, третья 300 мг, 1 раз в три месяца. Пациенты получали лечение до случившегося острого коронарного события. В промежуточном анализе через 48 месяцев после начала лечения в экспериментальной группе было выявлено значимое снижение уровня СРБ. Через 3,7 года после начала лечения количество острых коронарных событий было значительно меньше в экспериментальной группе, чем в контрольной группе. Доза 150 мг показала наилучшие результаты, так как в этой группе было самое выраженное снижение количества острых коронарных событий (по сравнению с плацебо-группой).

Следовательно, противовоспалительная терапия, направленная на путь врожденного иммунитета ИЛ-1 β , с помощью препарата канакинумаб в дозе 150 мг раз в месяц привела к значительному снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо независимо от снижения уровня липидов. Таким образом, канакинумаб потенциально является эффективным альтернативным лечением АС у пациентов с остаточным риском [Ridker, 2017 : 1119-1120, 1129].

Оставшиеся вопросы

При проведении CANTOS также было выявлено, что в группе пациентов, получавших терапию канакинумабом, наблюдалась тромбоцитопения, но осложнений в виде кровотечений не было. Также, важно отметить, что в экспериментальной группе было большее количество инцидентов смерти от фатальных инфекций [Ridker, 2017 : 1129]. Таким образом, вопрос об опасных побочных действиях канакинумаба еще требует дополнительного исследования.

Заключение

Результаты исследования CANTOS имеют колоссальное значение для совершенствования вторичной профилактики и лечения атеросклероза и его осложнений. NLRP3 инфламмосома и ее соответствующие цитокины – значимые потенциальные мишени при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что в клинических испытаниях еще не исследовалось специфическое таргетирование внутриклеточных белков NLRP3 инфламмосомы. Экспансия подобных трансляционных исследований с использованием селективных ингибиторов компонентов NLRP3 необходима для полной оценки возможностей ингибирования NLRP3 инфламмосомы при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Также необходимы более детальные исследования канакинумаба на наличие опасных побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Клинов В.В. Новые механизмы естественного иммунитета: инфламмосома NLRP3 // Кафедра иммунологии и аллергологии. Сибирский государственный медицинский университет [сайт]. URL: http://ssmu.immunology.sibhost.ru/IM/inflammasome_ru.html (дата обращения: 07 ноября 2023).

Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза - вклад и уроки ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. 2017. № 5. URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/protivovospalitel'naya-terapiya-ateroskleroza-vklad-i-uroki-revmatologii> (дата обращения: 07.11.2023).

Broz P. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling / P. Broz, V.M. Dixit // Nature Reviews Immunology. 2016. № 16 (7). P. 407-420.

Getz G.S. Use of mouse models in atherosclerosis research / G.S. Getz, C.A. Reardon // Methods in Mouse Atherosclerosis. 2015. № 1339. P. 1-16.

Hansson G.K. Inflammation and plaque vulnerability / G.K. Hansson, P. Libby, I.I. Tabas // Journal of Internal Medicine. 2015. № 278 (5). P. 483-493.

Karasawa T. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis / T. Karasawa, M. Takahashi // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2017. № 24 (5). P. 443-451.

Ketelhuth D.F. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology / D.F. Ketelhuth, E. Lutgens, M. Bäck, C.J. Binder, J. Van den Bossche, C. Daniel, I.E. Dumitriu, I. Hofer, P. Libby, L. O'Neill, C. Weber // Cardiovascular Research. 2019. № 115 (9). P. 1385-1392.

Ridker P.M. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial / P.M. Ridker, C.P. Howard, V. Walter, B. Everett, P. Libby, J. Hensen, T. Thuren // Circulation. 2012. № 126 (23). P. 2739-2748.

Ridker P.M. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease /

P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J. Kastelein // *New England Journal of Medicine*. 2017. № 377 (12). P. 1119-1131.

Shao B.Z. NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: putting out the fire of inflammation / B.Z. Shao, H.Y. Xu, Y.C. Zhao, X.R. Zheng, F. Wang, G.R. Zhao // *Inflammation*. 2023. № 46 (1). P. 35-46.

Silvis M.J. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction / M.J. Silvis, E.J. Demkes, A.T. Fiolet, M. Dekker, L. Bosch, G.P. van Hout, L. Timmers, D.P. de Kleijn // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2021. № 14. P. 23-34.

Zhang Y. Coronary endothelial dysfunction induced by nucleotide oligomerization domain-like receptor protein with pyrin domain containing 3 inflammasome activation during hypercholesterolemia: beyond inflammation / Y. Zhang, X. Li, A.L. Pitzer, Y. Chen, L. Wang, P.L. Li // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015. № 22 (13). P. 1084-1096.

NEW ASPECTS OF TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS AS AN INFLAMMATORY DISEASE: A REVIEW

Scientific adviser:

Viktoriya A. Korneva

Reviewer:

Aleksandr A. Ivshin

Paper submitted on: 11/11/2023;

Accepted on: 11/28/2023;

Published online on: 12/01/2023.

Abstract. Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Despite the success of modern therapies for atherosclerosis (AS), there are still patients with residual risk. To develop new therapies, AS has come to be viewed as an inflammatory disease in which inflammasomes play a key role. The purpose of this article is to conduct a literature review on the importance of inflammasomes in AS and a new therapy for AS. Clinical trials are currently showing the efficacy of new treatments, but more research is needed to fully address this concept.

Keywords: atherosclerosis, inflammasome, interleukin 1 β , NLRP-3, canakinumab, residual risk

For citation: Marchenko, N. New Aspects of Treatment of Atherosclerosis as an Inflammatory Disease: A Review. *StudArctic Forum*. 2023, 8 (4): 110–117.

REFERENCES

Klinov V.V. New mechanisms of natural immunity: NLRP3 inflammasome. *Department of Immunology and Allergology. Siberian State Medical University*. URL: http://ssmu.immunology.sibhost.ru/IM/inflammasome_ru.html (Accessed: 07.11.2023) (In Russ.)

Nasonov E.L., Popkova T.V. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution of and lessons of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*, 2017, No. 55 (5), pp. 465-473. (In Russ.)

Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nature Reviews Immunology*, 2016, No. 16 (7), pp. 407-420.

Getz G.S., Reardon C.A. Use of mouse models in atherosclerosis research. *Methods in Mouse Atherosclerosis*, 2015, No. 1339, pp. 1-16.

Hansson G.K., Libby P., et al. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*, 2015, No. 278 (5), pp. 483-493.

Karasawa T., Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017, No. 24 (5), pp. 443-451.

Ketelhuth D.F., Lutgens E., et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research*, 2019, No. 115 (9), pp. 1385-1392.

Ridker P.M., Howard C.P., et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2012, No. 126 (23), pp. 2739-2748.

Ridker P.M., Everett B.M., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, 2017, No. 377 (12), pp. 1119-1131.

Shao B.Z., Xu H.Y., et al. NLRP3 inflammasome in atherosclerosis: putting out the fire of inflammation. *Inflammation*, 2023, No. 46 (1), pp. 35-46.

Silvis M.J., Demkes E.J., et al. Immunomodulation of the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis, coronary artery disease, and acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2021, No. 14, pp. 23-34.

Zhang Y., Li X., et al. Coronary endothelial dysfunction induced by nucleotide oligomerization domain-like receptor protein with pyrin domain containing 3 inflammasome activation during hypercholesterolemia: beyond inflammation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2015, No. 22 (13), pp. 1084-1096.