

ЭКЗОГЕННЫЕ И ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА. РЕЦЕПТОРНАЯ ТЕОРИЯ АТЕРОГЕНЕЗА

Лиходед В.Г.*, Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва

Резюме

Суммированы материалы о роли Toll-подобных рецепторов (TLR) и их лигандов в атерогенезе. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) могут взаимодействовать с TLR4 и индуцировать превращение макрофагов в пенистые клетки и формирование атеросклеротических повреждений в артериальной стенке. Риск развития атеросклероза снижается при мутационном посреждении TLR4. Другие микробные лиганды и белки теплового шока также могут принимать участие в индукции атерогенеза. Предложена единая теория атерогенеза, согласно которой индукция и прогрессирование атерогенеза является побочным эффектом взаимодействия экзогенных и эндогенных лигандов с TLR.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы (TLR), липополисахариды (ЛПС), лиганды TLR, атерогенез.

Заболевания атеросклеротического генеза представляют одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Традиционно атеросклероз ассоциируется с пожилыми людьми, однако в последнее время наблюдается определенное омоложение больных с атеросклеротическими поражениями сердечно-сосудистой системы. Несмотря на целый ряд значительных достижений в области хирургии сердца и сосудов, смертность, вызванная атеросклерозом, остается очень высокой. Такая ситуация в значительной мере обусловлена недостатком знаний о причинах и механизмах развития атеросклеротических поражений.

До сих пор нет единой теории атеросклероза, хотя известно немало количество предложений, объясняющих различные отдельные аспекты процесса атерогенеза. Не вдаваясь в их детальное рассмотрение, отметим лишь общепринятые в настоящее время положения. Прежде всего, о холестериновой концепции атерогенеза. Еще в 1915 г. Н.Н.Аничков сказал: “Без холестерина не может быть атеросклероза”. Сущностью процесса атеросклероза является проникновение и накопление холестерина (ХС) в артериальной стенке. В холестериновую концепцию атерогенеза хорошо вписывается общепринятое представление о том, что высокий уровень содержания ХС в плазме крови повышает риск развития атеросклероза, хотя атеросклероз может развиваться и при нормальном уровне общего ХС. При этом важное значение имеет содержание ХС в различных фракциях липопротеинов (ЛП) крови, являющихся переносчиками ХС. ЛП низкой удельной плотности (ЛПНП) и ЛП очень низкой удельной плотности (ЛПОНП) являются атерогенными, в то время как ЛП высокой плотности (ЛПВП) антиатерогенны. При повышенном содержании ЛПВП риск развития атеросклероза снижается. Наоборот, при повышенном содержании ЛПНП и ЛПОНП и при повышенной их перекисной модификации риск развития атеросклероза увеличи-

вается. Перекисно-модифицированные формы ЛП образуются при воздействии активных форм кислорода, что обусловило формирование перекисной теории патогенеза атеросклероза. Источником ХС при атерогенезе могут также являться комплексы модифицированных ЛП с антителами, в связи с чем была сформулирована аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза.

В процессе образования атеросклеротических бляшек принимают участие клетки эндотелия, гладких мышц, макрофаги/моноциты, лимфоциты, тромбоциты, соединительнотканые элементы а также провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли TNF α , факторы роста, адгезины и другие биоактивные молекулы. На основании этих данных было сформировано общепринятое представление об атеросклерозе как о хроническом воспалительном процессе.

Атерогенез является очень сложным процессом и включает целый ряд событий, в том числе повреждения эндотелия, отложение ЛП в интиму артерий, активация и пролиферация клеток эндотелия и гладких мышц, активация макрофагов интимы артерий, образование пенистых клеток, перенасыщенных ХС, и соединительно-тканной капсулы. Все эти процессы завершаются образованием фиброзной атеросклеротической бляшки.

Развитию атеросклероза может способствовать целый ряд так называемых факторов риска — злоупотребление жирной пищей, богатой холестерином, диабет, курение, стрессовые состояния и другие неблагоприятные факторы.

Среди разнообразия этапов атерогенеза следует выделить, пожалуй, два ключевых — это образование в интиму артерий пенистых клеток, перенасыщенных ХС, и наличие хронического воспалительного процесса. Образование пенистых клеток с массивным накоплением ХС является одним из первых признаков развития процесса атерогенеза, а повышенные

уровни С-реактивного белка и других маркеров воспаления могут свидетельствовать о повышенном риске развития осложнений атеросклероза, например, инфаркта миокарда при ишемической болезни сердца.

Участие в патогенезе атеросклероза воспалительного процесса позволяло предположить, что в иницировании атерогенеза важную роль могут играть инфекционные агенты, которые, как известно, являются широко распространенной причиной развития воспаления. Имеющиеся в настоящее время материалы свидетельствуют о справедливости такого предположения. Среди микроорганизмов, вовлекаемых, по всей вероятности, в процесс атерогенеза, наибольшее внимание привлекли бактерии *Chlamydia pneumoniae*. Роль этих бактерий как одного из возбудителей атеросклероза более подробно рассмотрена ранее [4]. Связь между *C.pneumoniae* и атеросклерозом прослеживается довольно четко, причем очевидно, что патогенетическим фактором является хламидийный липополисахарид (ЛПС) [20]. ЛПС, входящий в состав клеточной стенки хламидий, может вызывать альтерацию и пролиферацию клеток эндотелия и гладких мышц, а также активировать макрофаги интимы артерий, индуцируя их трансформацию в пенные клетки, насыщенные эфирами холестерина, которые активированные макрофаги отнимают у липопротеинов низкой удельной плотности. Пролиферация клеток эндотелия и гладких мышц и активация макрофагов с образованием пенных клеток приводят, в конечном итоге, к формированию атеросклеротических бляшек.

Подтверждение важной роли ЛПС в патогенезе атеросклероза было получено затем в ходе изучения функций образующих рецепторов (ОРР). Сейчас известны несколько семейств ОРР. Из них наиболее полно изучены Toll-подобные рецепторы (TLR), функции которых очень важны для обеспечения процессов врожденного и адаптивного иммунитета, а также для поддержания гомеостаза и регенерации тканей [11,26,29]. Они играют ведущую роль в защите хозяина от инвазивных микроорганизмов и обеспечивают распознавание микробных консервативных молекулярных структур (паттернов), связанных с патогенностью. TLR функционируют как молекулярные сенсоры, которые распознают микробные компоненты, а затем запускают ответные защитные реакции, включая секрецию цитокинов и хемокинов, необходимых для повышения резистентности к инфицирующим агентам и для мобилизации иммунных клеток, ограничивающих распространение микроорганизмов — бактерий, вирусов, грибов и простейших.

В настоящее время описаны 11 TLR, которые могут распознавать различные молекулярные структуры, относительно специфичные для каждого TLR.

Установлено, что TLR1 формирует гетеродимеры с TLR2 и распознает триацilloвые липопептиды [33]. TLR2 совместно с TLR1 и TLR6 распознает пептидогликан, липопептиды и липопротеины грамположительных бактерий, липопептиды микоплазм и зимозан грибов [31]. TLR3 распознает двунитевую РНК [10]. TLR4 вместе с внеклеточными белками MD2, CD14 и LBP (LPS binding protein) распознает бактериальные липополисахариды [27,29]. TLR5 распознает бактериальные флагеллины [17]. TLR6 в ассоциации с TLR2 узнает диацilloвые липопептиды [32]. TLR7 и TLR8 распознают однонитевую РНК, а TLR9 — метилированные дезоксицитидил-фосфат-дезоксигуанозин (CpG) структуры [18,22]. Структуры, распознаваемые TLR10 и TLR11, пока не идентифицированы.

Таким образом, различные TLR взаимодействуют с разными лигандами, однако дальнейший сигнальный путь после распознавания разных структур одинаков для большинства рецепторов. На этом пути осуществляется взаимодействие с протеином MyD88, отвечающим за дифференциацию миелоидов. Для мобилизации MyD88 рецепторы TLR используют домен TIR (Toll/interleukin-1 receptor), являющийся рецептором интерлейкина 1. Дальнейшая передача сигнала происходит через киназу IRAK, ассоциированную с IL-1R, и через фактор TRAF6, ассоциированный с рецептором туморнекротизирующего фактора TNF. Далее сигнал вызывает активацию ядерного фактора NFkB и MAP-киназы, что в итоге ведет к экспрессии различных провоспалительных цитокинов и других биоактивных структур [9].

Как уже было показано, патогенетическим фактором хламидий, способным индуцировать развитие атеросклероза, является ЛПС. Сделанное ранее заключение об участии ЛПС в патогенезе атеросклероза нашло свое подтверждение в ходе интенсивного изучения функций TLR. Определенная специфичность реакций TLR со своими лигандами позволила определить их возможную роль в патогенезе некоторых патологических процессов, в частности, атеросклероза. Показано, что при утрате распознающего ЛПС рецептора TLR4 вследствие мутации в гене *tlr4* отменяется ответ на ЛПС, резко возрастает чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными бактериями, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда [14,15,19,27,28]. При этом наблюдается снижение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, вовлекаемых в формирование атеросклеротических бляшек и прогрессирование атеросклероза. Следовательно, роль ЛПС и TLR4 в атерогенезе подтверждена на генетическом уровне.

Необходимо отметить, что наблюдения, указывающие на возможное участие бактериальных ЛПС

в инициировании атеросклеротических повреждений, были сделаны еще раньше. В частности, было показано, что ЛПС вызывает повреждения эндотелия у экспериментальных животных. Было установлено также, что ЛПС энтеробактерий вызывают накопление липидов в макрофагах при их культивировании в присутствии нативных ЛПНП. Были получены также первые клинические данные, показавшие, что у пациентов с ишемической болезнью сердца при высоком содержании эндотоксина в кровотоке частота развития инфаркта миокарда возрастала в несколько раз [39]. Кроме того, эндотоксин в высоких концентрациях обнаруживался в кровотоке больных хронической ишемией нижних конечностей, причем клиническое течение заболевания было более тяжелым при более высокой концентрации эндотоксина в крови [7].

Есть все основания полагать, что в этих случаях речь шла об эндотоксине кишечной микрофлоры. Проникновение бактериальных ЛПС из кишечника в системный кровоток с развитием системной эндотоксинемии встречается весьма часто. Это имеет место не только при острых и хронических бактериальных и вирусных инфекциях, но и при ряде других процессов, в том числе при нарушении функций интестинального барьера, при поражениях печени, при травмах, ожогах, оперативных вмешательствах, стрессовых ситуациях, сопровождающихся транслокацией микроорганизмов из кишечника в кровоток [16]. Особого внимания при этом заслуживают дисбактериозы кишечника, которые в настоящее время получили весьма широкое распространение и могут обнаруживаться у 80-90% обследованных людей. Нужно отметить при этом, что дисбактериоз кишечника, как правило, характеризуется довольно длительным течением и сопровождается развитием эндотоксинемии и снижением показателей антиэндотоксинового иммунитета [2,6]. О высокой частоте проникновения эндотоксина в системный кровоток могут свидетельствовать также данные о том, что у большинства обследованных людей на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов обнаруживается эндотоксин, связанный с Fc-рецепторами [3]. Все эти данные позволили в свое время сформулировать гипотезу о том, что в патогенезе атеросклероза важную роль играет ЛПС кишечной микрофлоры [5,8].

Таким образом, совокупность имеющихся материалов показывает, что в патогенезе атеросклероза важное значение имеет взаимодействие ЛПС и TLR4. Однако следует отметить, что в инициировании атерогенеза могут принимать участие не только ЛПС, но и другие компоненты кишечной микрофлоры. Об этом свидетельствует обнаружение в атеросклеротических бляшках повышенной экспрессии не только рецепторов TLR4, взаимодействующих с ЛПС, но и рецепторов TLR2, распознающих пептидогли-

кан и другие биологически активные компоненты грамположительных бактерий. В атеросклеротических бляшках обнаружен в высоких концентрациях также сам пептидогликан, продолжительное действие которого может способствовать хронизации воспалительного процесса [21,35].

Хотя пептидогликан и другие бактериальные компоненты так же, как и ЛПС, могут взаимодействовать с TLR и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов и других медиаторов, биологическая активность пептидогликана значительно ниже, чем активность ЛПС, который может вызывать целый ряд патологических процессов вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и эндотоксинового шока с развитием полиорганной недостаточности.

Об активном участии TLR в патогенезе атеросклероза могут свидетельствовать данные о том, что у больных при острой коронарной недостаточности, при инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде выявлена повышенная активность рецепторов TLR4 и TLR2/6 на моноцитах и повышенная активность провоспалительных цитокинов [1, 12]. При этом необходимо учитывать, что бактериальные лиганды могут взаимодействовать не только с рецепторами на моноцитах, но и с рецепторами, расположенными на кардиомиоцитах, вследствие чего могут возникать повреждения сердечной мышцы. В экспериментах на мышах было показано, что активация рецептора TLR2 и последующее нарушение сократимости сердечной мышцы были обусловлены бактериальным липопроотеином, ассоциированным с пептидогликаном клеточной стенки [13,40].

Функции Toll-подобных рецепторов при острых патологических процессах могут реализоваться при помощи двух механизмов, один из которых связан с активацией клеток врожденного иммунитета и с высокой экспрессией этих рецепторов, а другой обусловлен активацией рецепторов, локализованных на клетках органа-мишени (сердца, почек и др.). Второй механизм может приводить к деструкции тканей. [1]. Этот механизм может вызывать, в частности, повреждения клеток эндотелия при действии бактериальных и других экзогенных лигандов Toll-подобных рецепторов.

К сказанному очень важно добавить, что такое же действие могут оказывать и эндогенные лиганды рецепторов TLR, например, белки теплового шока, фибриноген, компоненты фибронектина, β -дефенсин и некоторые другие [34,38]. Особый интерес в этом плане вызывают белки теплового шока. Эти белки представляют собой довольно обширное семейство так называемых стрессовых белков, обладающих высокой степенью гомологии у различных видов организмов — от бактерий до человека. Синтез этих белков индуцируется через Toll-рецепторы, поэтому

белки теплового шока не синтезируются у животных при мутационном дефекте адапторной молекулы MyD88, через которую передаются сигналы от всех рецепторов TLR [29]. Как уже было отмечено, сами эти белки являются лигандами Toll-рецепторов. В частности, рецептор TLR4 распознает белок р60, а рецептор TLR2 взаимодействует с белком р70. Кроме того, известно, что иммунизация животных белком теплового шока приводит к возникновению атеросклеротических повреждений [36]. Антитела к белкам теплового шока в присутствии комплемента вызывают повреждения клеток эндотелия [25]. Выявлена также корреляция между наличием антител к белкам теплового шока и атеросклеротическими поражениями [37]. При сердечной недостаточности, развившейся после инфаркта миокарда, были выявлены высокие показатели содержания белка теплового шока р70 в плазме крови, что было связано с системной воспалительной реакцией, опосредованной моноцитарным TLR2-сигналом [30]. Все эти данные убедительно показывают, что белки теплового шока играют важную роль в патогенезе атеросклероза.

Анализ имеющихся публикаций показывает, что взаимодействие лигандов с TLR может приводить к альтерации (повреждению) или активации клеток с возможной их последующей пролиферацией. В связи с этим рассмотренные материалы позволяют сделать заключение о том, что в основе патогенеза атеросклероза лежат реакции, запускаемые вследствие взаимодействия Toll-подобных рецепторов с их экзогенными и эндогенными лигандами. После активации Toll-подобных рецепторов соответствующими экзогенными и эндогенными лигандами осуществляется передача сигнала к ядру клетки и активация транскрипционного фактора NF- κ B, что ведет к экспрессии целого ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, протективных факторов и других биоактивных молекул, в том числе факторов адгезии. Альтерация, активация и пролиферация клеток эндотелия и гладких мышц, активация макрофагов интимы артерий и их превращение в пенистые

клетки, насыщенные эфирами ХС, активация и пролиферация соединительнотканых элементов ведут к формированию атеросклеротических бляшек, а повторяющееся поступление в кровоток экзогенных лигандов Toll-рецепторов и активный выброс в кровоток при стрессовых состояниях эндогенных лигандов TLR способствуют прогрессированию атеросклероза. К тому же, поступление в кровоток некоторых бактериальных лигандов TLR, в частности, ЛПС, может приводить к нарушениям метаболизма липопротеинов. ЛПВП интенсивно связывают ЛПС, вследствие чего происходит детоксикация и выведение части ЛПС [23,24]. Между ЛПС и ХС развивается конкуренция за связывание с ЛПВП, и это может приводить к уменьшению соотношения между ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, что способствует атерогенезу. Процессу атерогенеза также способствуют различные факторы риска, начиная с повышения уровня холестерина плазмы крови, усиленного образования перекисных форм липопротеинов и т. д.

Изложенные выше представления позволяют, на наш взгляд, объединить различные точки зрения в единую, так называемую рецепторную, теорию атеросклероза, объясняющую причины и механизмы развития атерогенеза и роль так называемых факторов риска, способствующих развитию атеросклероза.

Несмотря на проведенное к настоящему времени интенсивное изучение Toll-подобных рецепторов, механизмы регуляции процессов, запускаемых взаимодействием этих рецепторов с их лигандами, практически не известны. Мы не знаем, почему, в каких ситуациях эти механизмы нарушаются, воспалительные процессы своевременно не разрешаются, и происходит их хронизация. Основные функции Toll-подобных рецепторов заключаются в обеспечении процессов врожденного и адаптивного иммунитета и поддержании гомеостаза и регенерации тканей. Постепенное развитие атеросклероза является своего рода побочным эффектом постоянного взаимодействия Toll-подобных рецепторов с экзогенными и эндогенными лигандами.

Литература

1. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда// Журн.микробиол. 2008, 4, 64-68.
2. Кочурко Л.И., Лиходед В.Г., Лобова Е.А. Показатели иммунитета к эндотоксину грамотрицательных бактерий при кишечном дисбактериозе// Журн.микробиол., 1998, 5, 25-27.
3. Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Аполлонин А.В. и др. Fc-зависимое связывание эндотоксина грамотрицательных бактерий поли-морфноядерными лейкоцитами// Журн.микробиол., 1996, 2: 76-79.
4. Лиходед В.Г., Мартынова В.Р. Роль Chlamydia pneumoniae в этиологии атеросклероза. Журн.микробиол. 2000, 4 (прилож.), 117-121
5. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза// Журн.микробиол., 2001, 6: 105-109.
6. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А. и др. Бактериальная эндотоксинемия у детей с кишечными дисбактериозами// Журн. микробиол. 1999, 3, 67-70.
7. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин Ф.Ы. и др. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002, 1-169
8. Шварц Я.Ш., Душкин М.И. Эндотоксинемия и атеросклероз. Росс. кардиол. журн. 2001, 30, 83-92.
9. Akira S., Takeda A. Toll-like receptor signaling// Nat.Rev.Immunol., 2004, 4, 499-511.
10. Alexopoulou L., Holt A.C., Medzhitov R. Flavell R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3// Nature, 2001, 413, 732-738.
11. Armant M.A., Matthew E.J. Toll-like receptors: a family of pattern-recognition receptors in mammals// Genome boil. 2002, 31, 3011-3020.
12. Aukrust P., Gullestad L., Ueland T. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications// Annab.Med.2005, 37, 74-85.
13. Boyd J.H., Mathur S., Wang T. et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreased contractility and initiates an NF- κ B

- dependent inflammatory response// *Cardiovasc. Res.* 2006, 72(3), 384-393.
14. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease// *Nature Immunol.* 2004, 5 (10), 975-979.
 15. Erridge C., Stewart J., Poxton I.R. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharides signaling// *J. Exp. Med.* 2003, 197, 1787-1791.
 16. Fink M.P., Mythen M.G. The role of gut-derived endotoxin in pathogenesis of multiple organ dysfunction. *Endotoxin in health and disease/ Brade et al. (ed.). N.Y.Basel.* 1999, 854-864.
 17. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5// *Nature*, 2001, 410, 1099-1103.
 18. Heil F., Hemmi H., Hochrein H. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8// *Science*, 2004, 303, 1526-1529.
 19. Hoshino K., Takeuchi O., Kawai T. et al. Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product// *J.Immunol.*, 1999, 162, 3749-3752.
 20. Kalayoglu M.V., Byrne G.L. A Chlamydia pneumoniae component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect// Immun.* 1998, 66, 11, 5067-5072.
 21. Li Liwu. Regulation of innate immunity signaling and its connection with human diseases. *Current drug targets// Inflammation and allergy.* 2004, 3, 81-86.
 22. Lund J.M., Alexopoulou L., Sato A. et al. Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 5598-5603.
 23. Mathison J.C., Ulevitch R.J. The clearance, tissue distribution and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits// *J.Immunol.* 1979, 123, 2133-2143.
 24. Mathison J., Ulevitch R. In vivo interaction of bacterial lipopolysaccharide (LPS) with rabbit platelets: modulation by C3 and density lipoproteins// *J. Immuno-log.*, 1981, 126, 1575.
 25. Mayr M. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis// *Circulation.* 1999, 99 (12), 1560-1566.
 26. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity// *Nat. Rev. Immunol.* 2001, 1(2), 143-145.
 27. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene// *Science*, 1998, 282, 2085-2088.
 28. Qureshi S.T., Medzhitov R. Toll-like receptors and their role in experimental models of microbial infection// *Genes and Immunity.* 2003, 4, 87-94.
 29. Rakoff-Wahoum S., Paglino J., Esmali Varzanth F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis// *Cell*, 2004, 118 (2), 229-241.
 30. Satoh M., Shimoda Y., Akatsu T. et al. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction// *Eur.Soc.Cardiol.* 2006, 8, 810-815.
 31. Takeuchi J., Hoshino K., Kawai T. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components// *Immunity*, 1999, 11, 443-451.
 32. Takeuchi J., Kawai T., Muhlradi P.F. et al. Discrimination of bacterial lipopolypeptides by Toll-like receptor 6// *Int.Immunol.*, 2001, 13, 933-940.
 33. Takeuchi O., Sato S., Horiuchi T. et al. Cutting edge: role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins// *J.Immunol.*, 2002, 169, 10-14.
 34. Tsan Min-fu, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors// *J. Leuk. Biol.* 2004, 76, 514-519.
 35. Ulevitch R.J., Therapeutics targeting and innate immune system// *Nature Rev. Immunol.* 2002, 4, 512-520.
 36. Xu Q., Dietrich H. Steiner H.J. et al. Induction of arteriosclerosis in normocholesterolemic rabbits by immunization with heat shock protein// *Arterioscler. Thromb.* 1992, 12, 789-799.
 37. Xu Q., Willet J., Marosi M. et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with atherosclerosis// *Lancet*, 1993, 341, 8840, 255-259.
 38. Wallin R.P., Lundquist A., More S.H. et al. Heat-shock proteins as activators of innate immune system. *Trends Immunol.* 2002, 23, 130-135.
 39. Wiederman C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S. et al. Endotoxemia and atherosclerosis// *J.Endotoxin Research.* 2000, 6, 2, 86.
 40. Zhu X., Bagchi A., Zhao H. et al. Toll-like receptor 2 activation by bacterial peptidoglycan-associated lipoprotein activates cardiomyocyte inflammation and contractile dysfunction// *Crit.Care Med.* 2007, 35 (3), 886-892.

Abstract

The evidence on the role of Toll-like receptors (TLR) and their ligands in atherosclerosis development has been summarised. Bacterial lipopolysaccharides (LPS) could interact with TLR4 and induce macrophage transformation into foam cells, triggering atherosclerotic lesion development in the vascular wall. TLR4 mutations are associated with reduced atherosclerosis risk. Other microbial ligands and heat shock proteins could also induce atherosclerosis. A universal theory of atherogenesis is proposed, considering atherosclerosis induction and progression as an adverse effect of the interaction between exogenous and endogenous ligands and TLR.

Key words: Toll-like receptors (TLR), lipopolysaccharides (LPS), TLR ligands, atherogenesis.

Поступила 07/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (499)-193-61-18

[Лиходед В.Г. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, вед. науч. сотр. лаборатории генетики вирулентности бактерий, Бондаренко В.М. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории генетики вирулентности бактерий, Гинзбург А.Л. — д.б.н., профессор, директор НИИЭМ им. Гамалеи, академик РАМН].

Уважаемые коллеги! Мы продолжаем публиковать на страницах нашего журнала материалы по теории атеросклероза. Приглашаем вас принять участие в дискуссии по этой проблеме.

Редколлегия РКЖ