

И.А. ЛАТФУЛЛИН

АТЕРОСКЛЕРОЗ



И.А.ЛАТФУЛИН

АТЕРОСКЛЕРОЗ

**(КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ, ПРИЧИНЫ,
ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА,
ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ)**

КАЗАНЬ

2015

УДК 616.1

ББК 54.10

Л 27

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор Ю.А. Чельшев,

Кандидат медицинских наук, доцент З.Ф. Ким

Латфуллин И.А.

Л27 Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики) / И.А. Латфуллин. – Казань.: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – 144 с.

ISBN 978-5-00019-567-3

Монография отражает известные на сегодня положения по рассматриваемой проблеме. Охвачены история и современные представления о развитии атеросклероза, вопросы патогенеза, роли обмена холестерина в организме человека, возможные/известные пути коррекции патологии – немедикаментозные (образ жизни, питание) и современные медикаментозные средства терапии.

Материал изложен в сжатой и доступной для восприятия форме, хорошо иллюстрирован, имеет обширный список литературы.

Монография предназначена для аспирантов, научных работников и преподавателей, специализирующимся в области исследований сердечно-сосудистой системы, а также может быть использована в образовательном процессе, в том числе и в области биомедицины.

Автор благодарит за помощь в оформлении работы инженера кафедры медицинской физики Н.Ф. Галиуллину.

УДК 616.1

ББК 54.10

ISBN 978-5-00019-567-3

© Латфуллин И.А., 2015

© Издательство Казанского университета, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ .	8
1.1 Атеросклероз – общее собирательное понятие поражения артериальных сосудов, в основе которого лежит морфологический субстрат болезни	8
1.2 Холестерин и другие основные компоненты плазмы крови ...	13
1.2.1 О холестерине	13
1.2.2 Триглицериды, фосфолипиды, липопротеины	24
1.2.3 Структура и функции аполипопротеинов	35
1.2.4 Метаболизм липопротеинов	37
1.3 Развитие атеросклероза	44
1.3.1 Патогенез атеросклероза	47
1.3.2 Патогенетические аспекты атеросклероза	60
1.3.2.1 Нарушения липидного обмена	61
1.3.2.2 Дисфункция эндотелия сосудов	64
1.3.2.3 Генетические факторы	68
1.3.2.4 Иммунные нарушения	70
1.3.3 Поражение сосудов по отношению к их калибру и локализации	71
ГЛАВА 2 ДИАГНОСТИКА. ФАКТОРЫ РИСКА. ПРОФИЛАКТИКА. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ	76
2.1 Диагностика атеросклероза	76
2.2 Факторы риска атеросклероза и коррекция атерогенных дислипидемий	77
2.3 Основные аспекты сердечно-сосудистой профилактики	80
2.3.1 Прекращение курения (!) – отказ от курения	80
2.3.2 Адекватная физическая активность	81
2.3.3 Здоровая диета	82
2.3.4 Снижение избыточной массы тела	102

2.3.5 Нормализация давления	102
2.3.6 Нормализация состава липидов плазмы	104
2.4 Стратегия профилактики. Медикаментозная терапия	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
Приложение	121
ЛИТЕРАТУРА	123

ПРЕДИСЛОВИЕ

В Казанском федеральном университете в числе основных утверждено научное направление «Физические методы в медико-биологических исследованиях», координация которых осуществляется кафедрой медицинской физики Института физики. В рамках этого направления изучаются, в том числе, и аспекты развития атеросклероза, а результатом являются квалификационные работы разного уровня. Всё более расширяющиеся исследования медико-биологических объектов с применением современной физической аппаратуры вызвали необходимость пополнения медицинских знаний у физиков, как для выполнения своих задач, так и для свободного общения и профессионального сотрудничества с врачами.

Эта монография – одна из возможностей ознакомить читателя с вопросами эволюции развития атеросклероза, патогенеза и, не углубляясь в клинику, показать, какие ещё перспективы исследований открываются для медиков при тесном сотрудничестве с физиками. В то же время книга может быть полезной для студентов и аспирантов медико-биологических специальностей.

Автор с благодарностью воспримет все возможные замечания и советы по улучшению представленной работы.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз - единственная болезнь человека, генетически предназначенная каждому

*Подобно тому, как существует болезнь тела,
существует также и болезнь образа жизни.*

Демокрит

Сегодня без сомнений можно сказать, что **атеросклероз** – процесс, поражающий стенки артерий от эластического до мышечного типов и лежащий в основе большинства заболеваний системы кровообращения [ишемическая болезнь сердца (ИБС) и её формы: стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть; цереброваскулярные заболевания или поражения сосудов мозга: транзиторные ишемические атаки, тромбоишемический инсульт; поражение нижних конечностей: перемежающаяся хромота, трофические язвы мягких тканей голени, гангрена и др.], смертность от которых уже давно занимает первое место в мире и, несмотря на все достижения медицины, эта печальная статистика остаётся пока неизменной. Атеросклероз встречается у мужчин в 2–3 раза чаще, нежели у женщин. Эта разница в значительной мере объясняется «защитным» в отношении развития липоидоза действием женских половых гормонов; у женщин в постклимактерическом периоде она сглаживается.

Заболевания, обусловленные атеросклерозом и до недавнего времени преимущественно характерные для населения экономически развитых стран, в настоящее время всё чаще регистрируются и в государствах, стремящихся к улучшению жизненного уровня своих граждан.

Распространённость этих заболеваний увеличивается в связи с постарением населения, изменением образа жизни. Они имеют огромную социальную значимость, ибо являются основной причиной как инвалидизации взрослого населения, так и наиболее частой смерти лиц пожилого и старческого возраста в большинстве экономически развитых

стран Западной Европы, США и России. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожидают, что к 2020 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире будет умирать приблизительно 25 млн. человек в год, причём в половине случаев от ишемической болезни сердца (ИБС). Вклад различных факторов, ответственных за формирование здоровья человека, представлен на рис. 1.



Рис. 1. Вклад различных факторов в формирование здоровья человека [1]

В Российской Федерации (РФ), как и во всём мире, ССЗ - главная причина смертности и в общей структуре смертности населения составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями. Этому способствуют несвоевременное обращение за медицинской помощью, её неправильная организация и низкая приверженность лечению пациентов. И хотя в РФ в последние десятилетия наметилась тенденция уменьшения смертности от ССЗ (на 23%), а ожидаемая продолжительность жизни увеличивается, составляя у мужчин 64 года, у женщин - 75,6 лет [2], данные Росстата за январь-март 2015 г. настораживают: смертность от ССЗ в России выросла на 5,2 процента по сравнению с тем же периодом прошлого года. А в Европе количество подобных смертей неуклонно снижается из года в год.

ГЛАВА 1

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

1.1 Атеросклероз – общее собирательное понятие поражения артериальных сосудов, в основе которого лежит морфологический субстрат болезни [3]

Сведения о заболеваниях артерий, напоминающих по своей морфологической структуре атеросклеротические изменения, встречаются ещё в старинных медицинских трактатах. Название *атеросклероз* (болезнь Маршана–Аничкова), происходит от греч. *athere* – каша и *sklerosis* – уплотнение или *skleros* – твёрдый. Эти слова удачно описывают природу повреждений, характерных для этого дегенеративного заболевания сосудов. *Атеросклероз* – самостоятельная нозологическая патология, т.е. заболевание, имеющее свои этиологию, патогенез и достаточно чётко очерченную клиническую картину, которая зависит от стадии и преимущественной локализации атеросклеротического процесса. На рис. 2 представлены основные области локализации атеросклеротического поражения сосудов человека.



Рис.2. Основные области локализации атеросклеротического поражения сосудов человека

Атеросклеротический процесс, как видно из рис. 2, ведёт к поражению нескольких сосудистых бассейнов.

В зависимости от локализации и степени выраженности процесса в сосудистой системе, атеросклероз является основой таких заболеваний, как:

1. Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, аритмии, сердечная недостаточность). Атеросклероз коронарных артерий, в зависимости от выраженности атеросклероза, имеет множество симптомов, проявляясь стенокардией или острой коронарной недостаточностью, характеризуясь развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Почти все формы ишемической болезни сердца (по данным морфологов до 96%) протекают на фоне атеросклероза. На кардиальные проявления атеросклероза приходится примерно половина всех атеросклеротических поражений.

2. Цереброваскулярные заболевания (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт). При перенесённом инсульте вероятность развития инфаркта миокарда у таких пациентов выше в 3 раза.

3. Атеросклероз аорты. Как правило, проявляется после 60 лет. При атеросклерозе грудного отдела аорты появляются интенсивные жгучие боли за грудиной, отдающие в шею, спину, верхнюю часть живота. При физической нагрузке и на фоне стресса боль усиливается. В отличие от стенокардии (при ишемической болезни сердца) боль продолжается сутками, периодически усиливаясь и ослабевая. Отмечаются нарушения глотания, охриплость голоса, головокружения, обморочные состояния. Для атеросклероза брюшного отдела аорты характерны боли в животе, вздутие живота, запоры. При атеросклеротическом поражении бифуркации аорты (место разделения аорты на ветви) развивается синдром Лериша с такими проявлениями как: перемежающаяся хромота, похолодание нижних конечностей, импотенция, язвы пальцев стоп. Серьёзным осложнением атеросклероза аорты является аневризма (расслоение) и разрыв аорты.

4. Атеросклероз мезентериальных артерий (сосуды брюшной полости) проявляется резкими, жгучими, режущими болями в животе во время приёма пищи, боли продолжаются 2–3 часа, характеризуются вздутием живота, нарушением стула. Может развиваться инфаркт кишечника.

5. Атеросклероз периферических артерий (например, артерий нижних конечностей) проявляется слабостью и повышенной утомляемостью мышц ног, ощущением зябкости в конечностях, перемежающейся хромотой (боль в конечностях появляется во время ходьбы, вынуждая больного остановиться). Может развиваться гангрена стоп или голеней. Поражение периферических артерий увеличивает риск развития инфаркта миокарда в 4 раза, инсульта – в 3 раза.

6. Атеросклероз почечных артерий. Для такой патологии характерны стойкое повышение артериального давления и изменения в анализе мочи.

Итак, атеросклероз – это распространённое хроническое заболевание крупных и средних артерий, характеризующееся специфическим отложением в их интиме (внутреннем слое) единичных и множественных очагов накопления липидов* (главным структурным элементом которых считается холестерин), других компонентов крови с последующим разрастанием в этих сосудах соединительной (фиброзной) ткани, сопровождаемое изменениями в меди (среднем слое) сосудистой стенки (*склероз*), что приводит к деформации и сужению просвета сосуда вплоть до полной закупорки. Эти изменения являются результатом влияния компонентов крови и гемодинамических воздействий на структурные и метаболические свойства артериальной стенки [4]. Именно здесь (в артериальной стенке) разворачиваются самые важные в атеросклерозе процессы. Повышенный уровень липидов (оцениваются по холестерину и его фракциям) в плазме крови и высокое артериальное давление – два основных (но не исчерпывающих проблему) фактора, определяющих возникновение атеросклероза. Поэтому заболевание редко развивается у лиц, имеющих

* Липиды (греч. *lipos* – жир).

уровень холестерина не более 4 ммоль/л, что, в частности, характерно для японцев, и атеросклероз не поражает вены, если только они не контактируют с артериальным давлением, как это бывает при использовании подкожных вен в качестве шунтов коронарных артерий. Другие факторы (опять-таки не все), «ответственные» за возникновение атеросклероза – это возраст и пол, которые соответственно влияют на концентрацию в плазме и распределение холестерина между фракциями липидов низкой и высокой плотности (об этом ниже) [5]. Атеросклероз – естественный возрастной процесс, который начинается в детстве и которого не миновать никому [6, 7]. Статистика атеросклероза весьма неутешительна: уже после 30–35 лет атеросклерозом болеет 75% мужчин и 38% женщин, а в возрасте 55–60 лет эти цифры приближаются к 100%.

Клинически рассматриваются три варианта процесса: обратное развитие, сохранение в неизменном виде, прогрессирование и формирование атероматозной бляшки (атеромы). Н.Стару и соавт. [8–10] рекомендуют подразделять липидные пятна на устойчивые - медленно растущие (в этом случае течение болезни принято рассматривать как стабильное), и прогрессирующие – относительно быстрый прирост атероматозной бляшки (атеромы) – *[для клиники имеет значение скорость прироста бляшки – она нестабильна, подвержена разрыву и с этим связывают обострение болезни, например, появление острого коронарного синдрома (ОКС), встречается часто как осложнение ИБС]* с последующим влиянием на просвет (диаметр) сосуда, но последний перекрывается не самой бляшкой, а тромбом (рис. 3) – одной из стадий патогенеза атеросклероза, – формируя либо хроническую медленно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа [11], либо её острое проявление (ОКС) с резким осложнением течения заболевания. *При этом внешние признаки заболевания – боли, нарушение функционирования органов – начинают проявляться лишь тогда, когда просвет сосуда закрыт на 75% и более.*

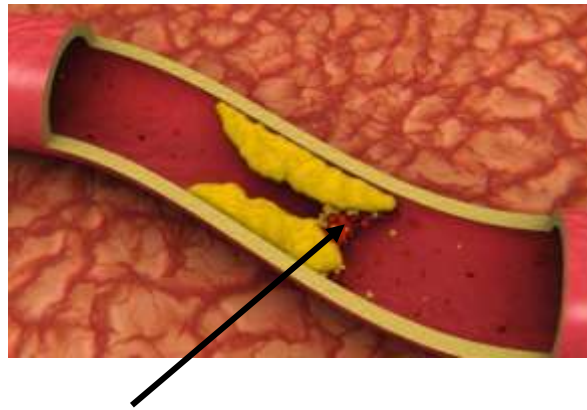


Рис. 3 (схема). Бляшки разрастаются (выделены жёлтым цветом) и перекрывают сосуд тромбом (выделены красным цветом и отмечено стрелкой) (Холестериновые бляшки лечение // Heal-cardio.ru. Дата обновления 18.09.2015. URL: <http://heal-cardio.ru/2015/08/17/holesterinovye-bljashki-lechenie/> (дата обращения: 12.11.2015))

Изменения стенки артерий, ныне квалифицируемые как атеросклеротическое поражение (рис. 4 а, б), описаны более 200 лет назад.

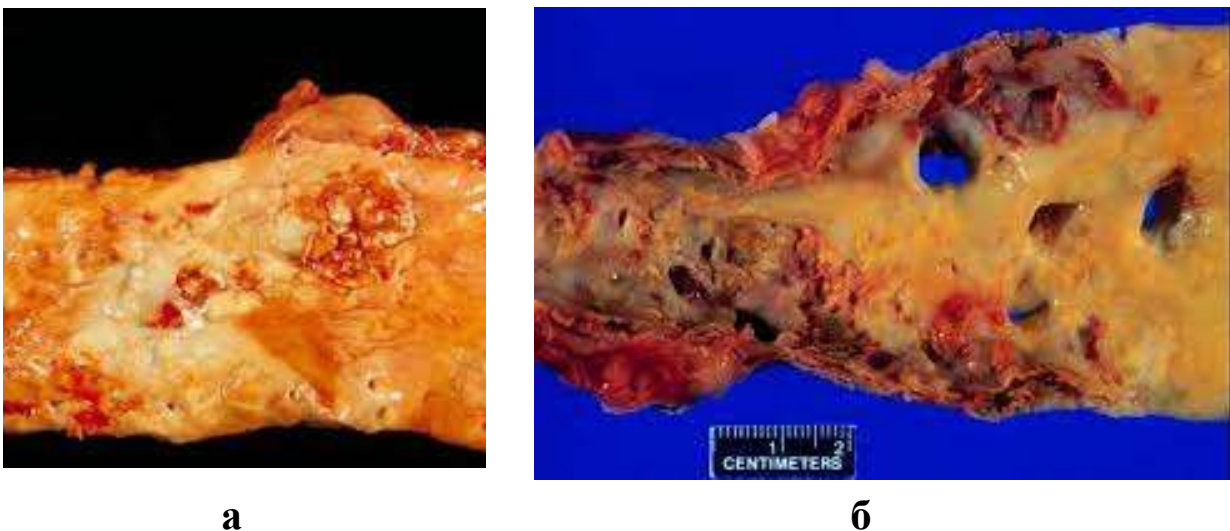


Рис. 4. На рисунках а и б представлены фрагменты макропрепаратов артерий человека, поражённых атеросклерозом

В 1829 г. Lobstein ввёл понятие «артериосклероз», а в 1833 г. – «атеросклероз», объединив внешние морфологические признаки уплотнения стенок кровеносных сосудов человека. В те же годы появи-

лись первые две гипотезы развития атеросклероза: теория К. Rokitansky (австрийский патологоанатом) – выпадение на стенках артерий «кровяного фибрина за счёт нарушения гуморальной системы организма» – основы будущей тромболипидной теории, и теория R. Virchow (немецкий учёный) – нарушение питания интимы сосуда и её набухание с дальнейшей белковой и жировой дегенерацией, т.е. дегенеративно–воспалительная теория или «хронический деформирующий эндартериит» (1856 г.) [12]. Позднее, в 1889 г., положение Р. Вихерта об инфекционной природе атеросклероза поддержали Gilbert и Lion [цит. по 13]. Но отметим, что первым о связи атеросклероза и воспаления высказался Rayer ещё в 1825 г. Примерно в эти же годы Thoma (1833) считал главным признаком атеросклероза утолщение интимы сосуда вследствие расслабления его мышечной оболочки, а десятилетия спустя W. Osler (1908) сформулировал инфекционную гипотезу атеросклероза. Затем Aschoff (1908, 1910) показал, что изменение эластической ткани стенки сосуда проходит в три этапа: возникновение эластических волокон, стабильный период и разрастание соединительной ткани (на примере артерий лиц пожилого возраста), причём присоединение к этим процессам «липоидной дегенерации» объясняло формирование жировых (атеросклеротических) очагов. Последующий биохимический анализ этих очагов обнаружил в них холестерин (ХС) и его эфиры (цит. по [14]).

Так появилось основание для масштабного изучения развития атеросклероза: выявился зримый причинный фактор – жировые очаги в стенке артерий содержали холестерин!

1.2 Холестерин и другие основные компоненты плазмы крови

1.2.1 О холестерине

Пальма первенства открытия холестерина всецело принадлежит французским химикам. В 1769 году Пулетье де ла Саль получил из

желчных камней плотное белое вещество («жировоск»), обладавшее свойствами жиров. В чистом виде холестерин был выделен в 1789 году А.Фуркруа, химиком, членом национального Конвента и министром просвещения Франции. И лишь в 1815 году Мишель Шеврель, также выделивший это соединение, неудачно окрестил его холестерином («холе» – желчь, «стерол» – жирный). В 1859 году Пьер Бертло доказал, что холестерин принадлежит к классу спиртов. Это обязывало иметь в химическом названии вещества суффикс «-ол», поэтому в 1900 году холестерин был переименован в холестерол. Однако в России осталось прежнее название – «холестерин». С тех пор началось изучение роли холестерина в организме. Ниже (рис. 5) представлены структуры холестерина и триглицерида.

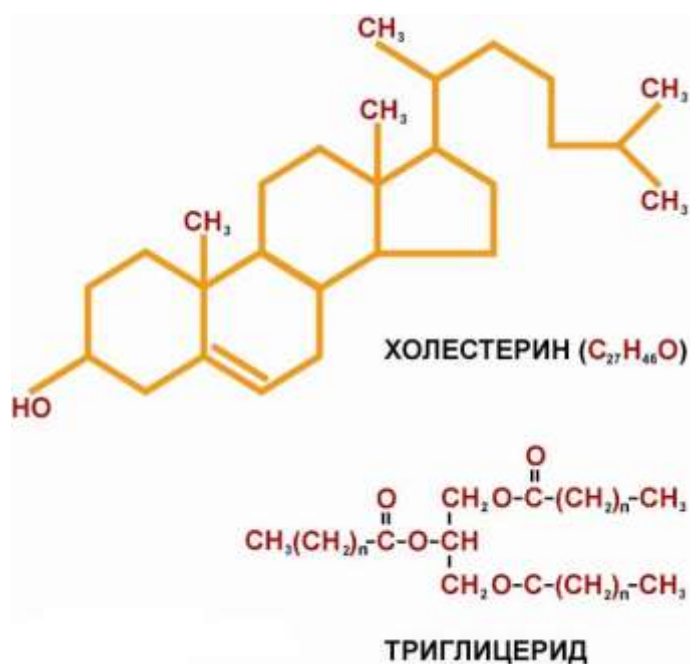


Рис.5. Структуры холестерина и триглицерида

Биохимик Конрад Блох и его сотрудники в 1942 г. показали, что синтез холестерина начинается с уксусной кислоты, и выявили основные звенья биосинтеза холестерина: ацетат – холестерин – жирные кислоты – половые гормоны. Благодаря этому открытию стало ясно, что холестерин является необходимым компонентом

всех клеток организма, и что все стероидные вещества в организме человека вырабатываются из холестерина. В 1964 г. К. Блох и его сподвижник Ф. Линен (немецкий учёный, биохимик, известен фундаментальными исследованиями метаболизма жирных кислот и холестерина в организме) стали лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытия, касающиеся механизмов и регуляции обмена холестерина и жирных кислот. Холестерин (ХС) – стерин, содержащий стероидное ядро из четырёх колец и гидроксильную группу (см. рис. 5). В организме обнаруживается как в виде свободного холестерина, так и в форме сложного эфира с одной из длинноцепочечных жирных кислот. Свободный холестерин – компонент практически всех клеточных мембран и та основная форма, в которой холестерин присутствует в большинстве тканей. Исключение – кора надпочечников, плазма и атероматозные бляшки, где преобладают эфиры холестерина. Кроме того, значительная часть холестерина в кишечной лимфе и в печени тоже этерифицирована. Большинство тканей обладает способностью к синтезу холестерина, но в норме практически весь холестерин синтезируется в печени (более 50%) и в дистальной части тонкого кишечника (15-20%). В организме в сутки синтезируется около 1 г ХС; с пищей поступает 300–500 мг. На рис.6 представлено образование фонда ХС в организме.

Ранней стадией синтеза холестерина является превращение ацетата в мевалоновую кислоту. Ферментом, определяющим скорость этого процесса, является 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Активность фермента регулируется по принципу обратной связи с помощью конечного продукта реакции холестерина и основные этапы синтеза холестерина схематично представлены на рис. 7. Последующие метаболиты холестерина – это основа структуры желчных кислот, которые синтезируются исключительно в печени.



Рис. 6. Фонд холестерина в организме [14а]

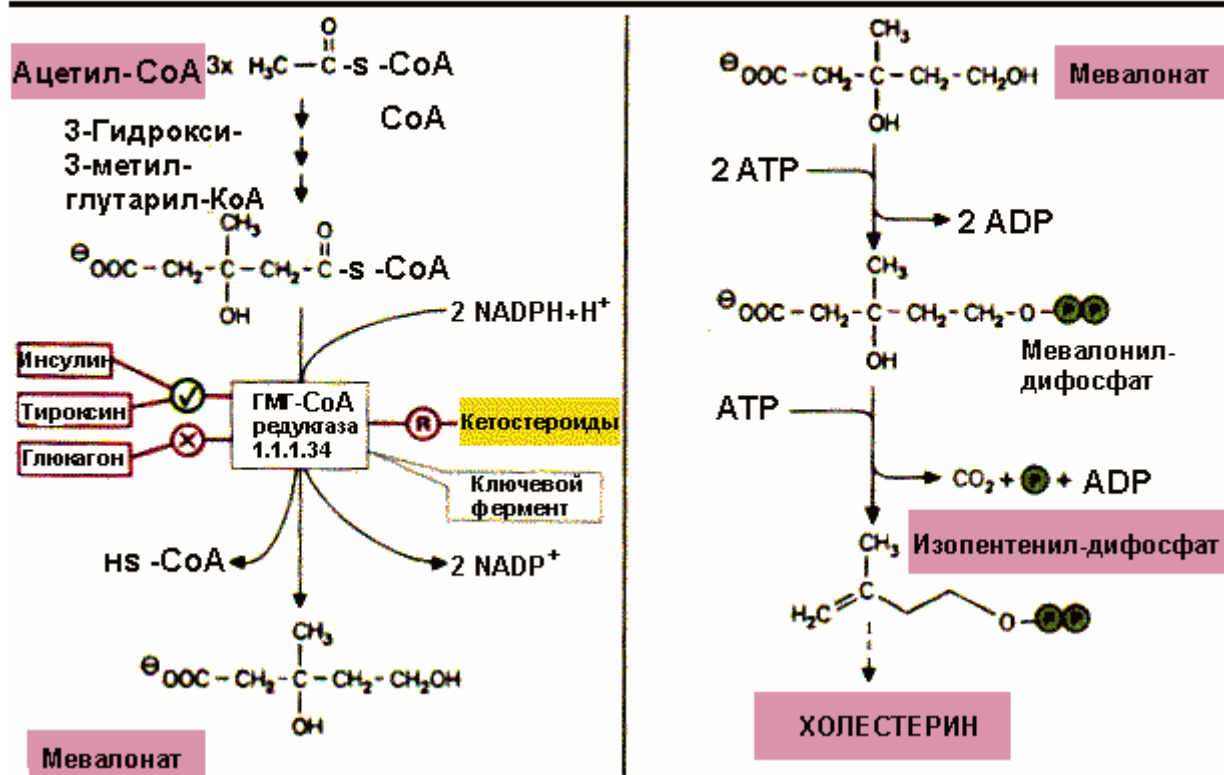


Рис. 7. Основные этапы синтеза холестерина (схема) (Vmqbaraslj // Дата обновления 12.03.2014. URL: http://vmqbaraslj.clan.su/blog/osnovnye_ehrapy_sinteza_kholesterina_na_pervom_ehtape_ehтого_processa_iz/2014-03-12-38 (дата обращения: 12.11.2015))

Представленная схема позволяет рассмотреть механизм холестеринового гомеостаза, который весьма сложен и его биосинтез можно разделить на 4 основных этапа: образование мевалоната, затем изопентиенилдифосфата, сквалена и собственно холестерина.

На первом этапе этого процесса из трёх молекул ацетата и коэнзима А синтезируется 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА). Далее в результате воздействия фермента ГМГ-КоА-редуктазы образуется мевалоновая кислота, которая примерно через 20 последующих этапов превращается в холестерин.

Несмотря на всю сложность и многоэтапность этих процессов, ключевым ферментом, определяющим скорость синтеза холестерина,

выступает именно ГМГ-КоА-редуктаза. Работу этого фермента и подавляют статины – широко пропагандируемые гиполипидемические препараты, о которых речь ниже.

Внутриклеточное содержание холестерина регулируется двумя механизмами. Первый из них контролирует продукцию холестерина по механизму отрицательной обратной связи. Вторым механизмом контроля уровня холестерина в клетке связан с регуляцией его транспорта через клеточную мембрану из межклеточного пространства. Этот транспорт осуществляется при участии рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

В обмене холестерина принимают участие десятки ферментов, и мутация в каждом из кодирующих их генов может привести к нарушению работы всей системы. Известны, например, так называемые семейные – передающиеся по наследству – формы гиперхолестеринемии (избытка холестерина). Эти нарушения липидного обмена связаны с мутацией генов, кодирующих рецептор липопротеинов низкой плотности. Если мутантный ген присутствует только в одной из пары хромосом возникает гетерозиготная (дефект у одного из родителей) форма наследственной гиперхолестеринемии (в Америке и Европе она встречается у одного из 500 человек), если же мутантных генов два (страдают оба родителя), то говорят о гомозиготной гиперхолестеринемии (встречается у одного человека из миллиона). В обоих случаях страдают рецепторы к ЛПНП, расположенные на поверхности гепатоцитов – клеток печени. Эти рецепторы играют важную роль в метаболизме холестерина, так как именно ЛПНП являются одним из его переносчиков.

Изучением обмена холестерина при наследственной семейной гиперхолестеринемии – генетическом заболевании, наследуемом по доминантному типу и характеризующимся чрезвычайно высоким уровнем в крови ЛПНП и отложением холестерина в тканях, – занимались Майкл Браун и Джозеф Голдстайн. В 1985 году им была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за

выдающиеся открытия, касающиеся обмена холестерина и лечения нарушений уровня холестерина в крови [15].

Следует подчеркнуть, что сегодня изучены не только гены, кодирующие рецепторы ЛПНП, но и гены, кодирующие, например, белковую часть липопротеинов, – белки А и В, играющие важную роль в способности этих молекул по переносу холестерина.

Кстати, гены, управляющие синтезом холестерина в человеческом организме, играют важную роль и в определении продолжительности жизни. Мутации одного из генов встречаются у 25% пожилых людей и всего лишь у 8,6% людей моложе 30 лет. Иными словами, они накапливаются с возрастом, то есть инициируют развитие старческих изменений.

Холестерин – гидрофобное соединение, т.е. нерастворим в воде и плазме крови и переносится с током крови только в составе так называемых транспортных форм – липопротеинов (белково-липидных комплексов, ЛП), которые представляют собой сферические частицы, имеющие электрический заряд (рис. 8). Наружный (гидрофильный) слой образуют белки-апопротеины (или просто «апо»), а ядро составляют триглицериды (попросту говоря, жиры) и холестерин (гидрофобный слой). Получаются липосомы – мембранные микрокапсулы, которые могут путешествовать по кровеносным сосудам, перенося в себе холестерин (в одной капсуле может находиться до 1500 молекул холестерина).

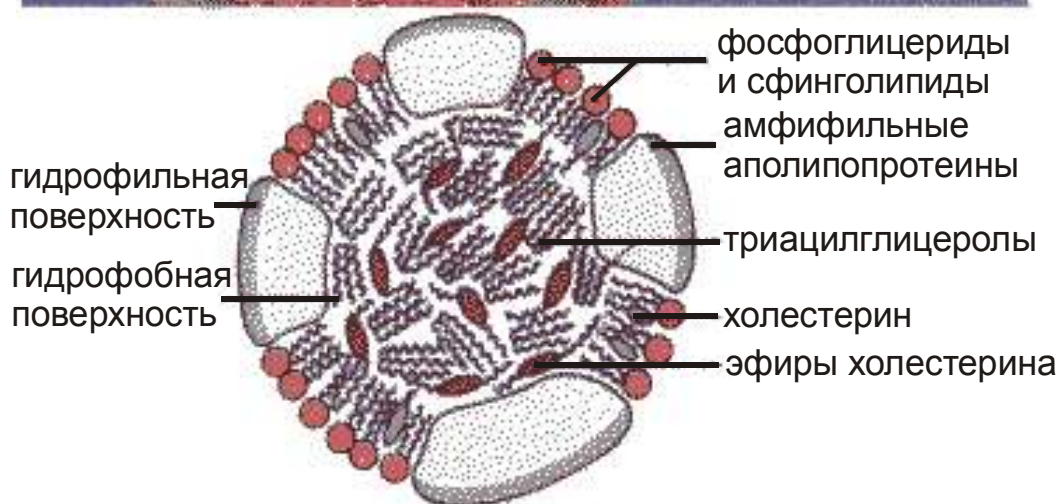
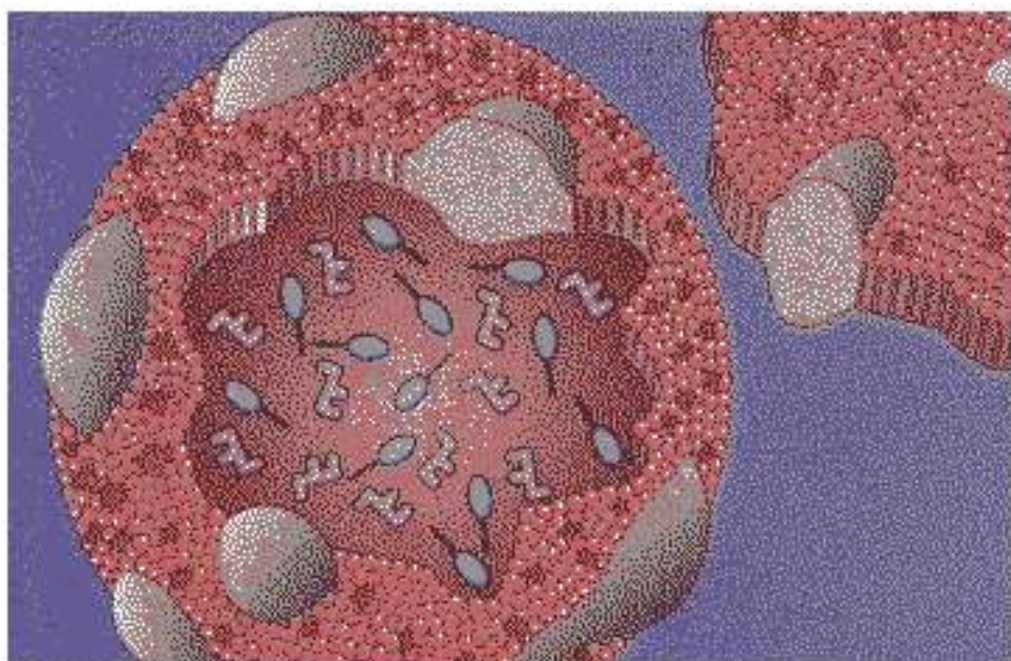


Рис. 8. Белково – липидный комплекс (микрокапсула) (Шаланда, А. О холестерине замолвите слово // Интернет-журнал «Коммерческая биотехнология» URL: <http://elt-preview.host3.elementy.ru/lib/164630/164635> (дата обращения: 12.11.2015))

В организме существуют три пула холестерина (по данным экспериментов по изучению изменений плазмаспецифической активности в течение длительного времени после введения меченого холестерина). Холестерин каждого из пулов обменивается с холестерином плазмы, причём скорости установления равновесия сильно различаются. Быстро обменивающийся пул представлен холестерином липопротеинов плазмы, эритроцитов, печени, кишечника и некоторых

других органов и содержит 50–60 ммоль (20–25 г) холестерина. Количество холестерина в промежуточном пуле (холестерин периферических тканей, таких как кожа и жировая ткань), составляет около 25 ммоль (10–12 г). Однако наибольшее количество холестерина (90 ммоль или 35–37 г) находится в медленно обмениваемом пуле (скелетные мышцы и стенки сосудов). Независимо от количества холестерина, поступающего с пищей, организмом усваивается в среднем лишь 35–40%. Хотя все клетки организма обладают способностью синтезировать ХС, в большинстве из них он используется на внутренние нужды самой клетки (например, для образования мембран) и не влияет существенно на концентрацию ХС в плазме. В норме уровень общего холестерина плазмы крови варьирует от 4 до 6,5 ммоль/л, и, в отличие от уровня триглицеридов, не возрастает резко после потребления жирной пищи. Равновесие и схема обмена ХС в организме представлены на рис. 9 и таблице 1.

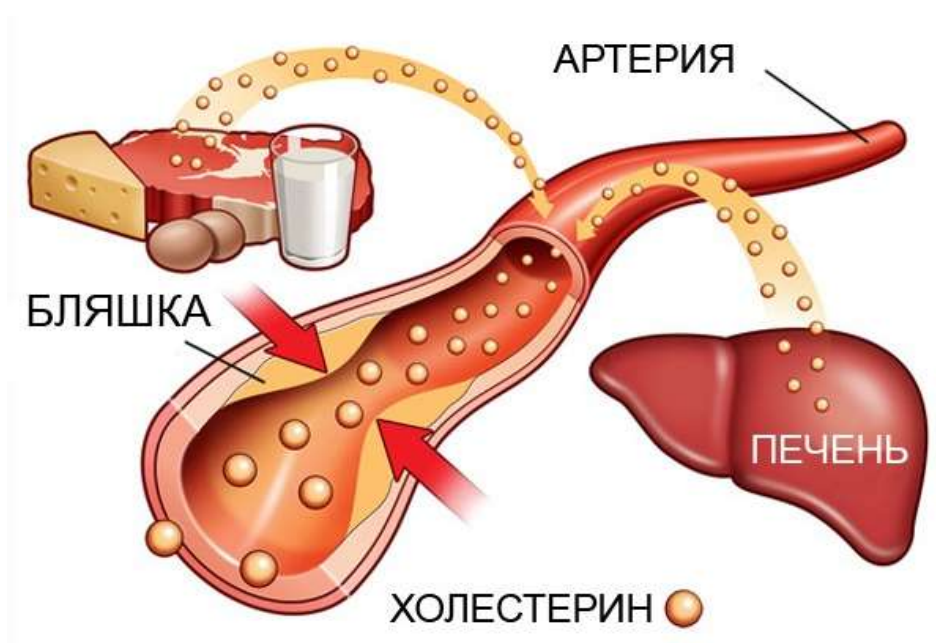


Рис. 9. Схема обмена холестерина (Все о лечении сердечно-сосудистой системы // Asosudy.ru/ URL:

<http://asosudy.ru/sosudy/chistka-sosudov-ot-xolesterina-doma> (дата обращения: 11.11.2015))

Равновесие холестерина в организме человека [16]

–	Холестерин, мг/сут
Поступление:	–
синтезируется	500–1000
всасывается в кишечнике	0–400
Расход:	500–1400
экскретируется с желчью (холестерин и желчные кислоты) и калом	400–1300
экскретируется через кожу расходуется на синтез стероидных гормонов	80–100, непостоянное количество
теряется при беременности и лактации	То же
откладывается в тканях	То же
–	500–1400

Холестерин характерен только для животных организмов. Естественно, он нужен и человеку, дело лишь в его количестве. Если бы в организме человека не было холестерина, а он в изобилии содержится в живой ткани, то смерть была бы неизбежной. Каждая клетка содержит холестерин и клеточные стенки в пределах живой ткани представляют собой смесь жиров, белков и холестерина. Без этих трёх компонентов будут происходить значительные повреждения и гибель клеток. Холестерин – это ключевой игрок во многих жизненно важных функциях организма и один из ведущих факторов, предрасполагающих к развитию атеросклероза. Высказывание основоположника учения об атеросклерозе Н.Н. Аничкова "без холестерина не может быть атеросклероза" нашло новые подтверждения в современных научных исследованиях[17].

Биосинтезу холестерина (биосинтез желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D₃) способствует ряд условий. К ним относятся избыточная калорийность диеты, содержание в ней насыщенных жиров и, вероятно, общее содержание жира. Низкокалорийная и «голодная» диеты ингибируют (тормозят) синтез холестерина. Как будет показано далее, некоторые фармакологические препараты действуют путём изменения биосинтеза холестерина, хотя ранее предложенные лекарственные средства (например, трипаранол), обладающие этой активностью, оказались слишком токсичными, чтобы их можно было использовать в терапевтических целях. Синтез холестерина может тормозиться также самим присутствием этого соединения в клетках печени, что известно под названием торможения по механизму обратной связи. В частности, по принципу обратной связи холестерин, как конечный продукт, тормозит активность или угнетает синтез регуляторного фермента метаболического пути – бета-окси-бета-метилглутарил-КоА-редуктазы, первого специфического на этом пути фермента [14а]. Подобно этому присутствие желчных кислот через аналогичный механизм тормозит дальнейший их синтез (т.е. желчных кислот) из холестерина. У человека, однако, торможение синтеза холестерина никогда не достигает такой степени, чтобы предотвратить повышение его концентрации в плазме при достаточном содержании его в диете. Отток холестерина из плазмы обуславливается его расходом не только на строительство мембран растущих клеток, куда он доставляется в виде ЛПНП, но и на синтез стероидных гормонов и желчных кислот. Главный путь экскреции холестерина из организма начинается в печени, в которой он секретируется непосредственно в желчь и в которой из него синтезируются, а затем выделяются в желчь, желчные кислоты. Таким образом, холестерин покидает организм в основном с калом, где стероидное ядро находится либо в виде холестерина, либо в изменённых бактериями продуктах: копростаноле и копростаноне, а также в виде желчных кислот. Содержание последних в кале обусловлено той их фракцией,

которая выводится с желчью и не подвергается обратному всасыванию в кишечнике. За сутки организм теряет приблизительно 600–1000 мг холестерина. Около 60% этого количества приходится на долю неизменённого холестерина (или копростанола), а остальные 40% – на долю вторичных желчных кислот. Основной формой холестерина, присутствующего в крови, являются его эфиры, которые образуются под действием лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) и составляют 70–80% от общего количества холестерина плазмы. Эти эфиры представлены в основном линолеатом холестерина, затем олеатом, пальмитатом и стеаратом холестерина. В эфирах холестерина содержится небольшое количество арахидоновой кислоты. В тканях организма холестерин присутствует преимущественно в свободной форме, за исключением запасов эфиров холестерина в надпочечниках и других синтезирующих стероиды эндокринных железах, откуда он легко высвобождается по мере необходимости. Некоторое количество эфиров холестерина присутствует и в печени, но, в целом, ткани содержат только свободный холестерин, находящийся главным образом в клеточных мембранах. Наконец, следует подчеркнуть и ещё одну особенность холестерина: однажды появившись в организме, он сохраняет свою структуру вплоть до экскреции. Ткани лишены способности разрушать стероидное ядро, как это происходит в отношении структуры других липидов, например, триглицеридов.

Однако наличием только холестерина не исчерпываются основные липиды плазмы крови человека: выделяют ещё триглицериды и фосфолипиды.

1.2.2 Триглицериды, фосфолипиды, липопротеины

Триглицериды (триацилглицерины, рис. 5) представляют собой эфиры жирных кислот и глицерина. В печени и жировой ткани синтез триглицеридов осуществляется по глицерофосфатному пути, а в тонкой кишке – за счёт непосредственной этерификации всасываемых из

пищи моноглицеридов. Ресинтезируемые в клетках тонкого кишечника «пищевые» триглицериды (ТГ) выходят в кишечные лимфатические сосуды в форме хиломикрон (см. ниже), а затем через грудной лимфатический проток поступают в кровоток. В норме всасывается свыше 90% ТГ. Это означает, что ежедневно в кровь попадает около 80–170 ммоль (70–150 г) **экзогенных** (т.е. поступающих с пищей) ТГ. В тонком кишечнике происходит образование и так называемых **эндогенных** (синтезирующихся собственно организмом из внутренних жирных кислот) триглицеридов, однако главным источником их синтеза является печень, откуда они секретируются в форме липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [5]. Время полужизни ТГ в плазме относительно невелико – они быстро гидролизуются и захватываются различными органами, преимущественно жировой тканью. Уровень ТГ заметно повышается после приёма жирной пищи и остаётся высоким в течение нескольких часов. В норме все ТГ должны быть удалены из кровотока в течение 12 часов. Эти процессы протекают с участием липолитических ферментов. Вот почему забор крови из вены для анализов всегда проводят натощак – для последующего равноусловного сопоставления показателей и, например, определение уровня ТГ натощак отражает количество эндогенных ТГ, находящихся в плазме. Нормальное содержание ТГ у взрослых мужчин составляет 0,5–2 ммоль/л, у женщин наибольшее значение равно 1,5 ммоль/л и достигается в период, предшествующий менопаузе.

Другие основные липиды плазмы – фосфолипиды [фосфатидилхолин (лецитин) и сфингомиелин]. Их синтез происходит почти во всех тканях, но главным источником фосфолипидов плазмы служит печень. Тонкий кишечник также поставляет в плазму фосфолипиды, а именно лецитин, но в составе хиломикрон. Фосфолипиды являются неотъемлемым компонентом всех клеточных мембран. Между плазмой и эритроцитами постоянно происходит обмен фосфатидилхолином и сфингомиелином. Оба эти фосфолипида присутствуют в плазме

в качестве составных компонентов липопротеинов (об этом ниже), где они играют основную роль, поддерживая в растворимом состоянии неполярные липиды, такие как ТГ и эфиры холестерина [18]. Так же, как и в случае с ТГ плазмы, спектр остатков жирных кислот в фосфолипидах в значительной мере зависит от природы жиров пищи. *Изменения набора жирных кислот в молекулах лецитина вызывают аналогичные изменения состава эфиров холестерина, что, вероятно, объясняет связь между жировым рационом и уровнем холестерина в сыворотке крови.* У здоровых людей уровень сывороточных фосфолипидов варьирует от 2 до 3 ммоль/л; у женщин эти величины несколько выше.

В плазме крови человека вышеприведённые основные липиды (ХС и эфиры ХС, ТГ, фосфолипиды) представлены сложными макромолекулярными комплексами, включающими ещё и белки (апопротеины, рис. 8). Эти соединения представляют собой эфиры длинноцепочечных жирных кислот и в качестве липидного компонента входят в состав липопротеинов [5]. Таким образом, липопротеины (или липопротеиды) – это класс сложных белков (протеинов), в составе молекул которых могут быть свободные жирные кислоты, нейтральные жиры, фосфолипиды, холестерин и его эфиры. Общая структура липопротеинов плазмы представлена на рис. 10.



Рис. 10. Общая структура липопротеинов плазмы

Здесь имеется сходство со структурой плазматической мембраны. Некоторое количество этерифицированного ХС и ТГ – (не показано на рисунке 10) – содержится в поверхностном слое, а в ядре частицы

– небольшое количество неэтерифицированного ХС (по А.Н. Климову и Н.С. Никульчиной [33а]).

Лipoproteины подразделяют на свободные или растворимые в воде (лиipoproteины плазмы крови, молока и др.) и нерастворимые, т.н. структурные (лиipoproteины мембран клетки, миелиновой оболочки нервных волокон, хлоропластов растений).

Среди свободных лipoproteинов (они занимают ключевое положение в транспорте и метаболизме липидов) наиболее изучены лipoproteины плазмы крови, и их классифицируют по плотности. Для этого используют, главным образом, два метода: электрофорез и ультрацентрифугирование в солевых растворах, что позволило выделить из плазмы 4 класса лipoproteинов (таблица 2): хиломикроны (ХМ – наиболее крупные), лipoproteины очень низкой плотности (ЛПОНП), лipoproteины низкой плотности (ЛПНП) и лipoproteины высокой плотности (ЛПВП). Каждый класс очень неоднороден по размерам частиц и содержанию в нём аполиipoproteинов.

Под электронным микроскопом все лipoproteины имеют вид сферических частиц без чётко различимых субъединиц (рис. 11).

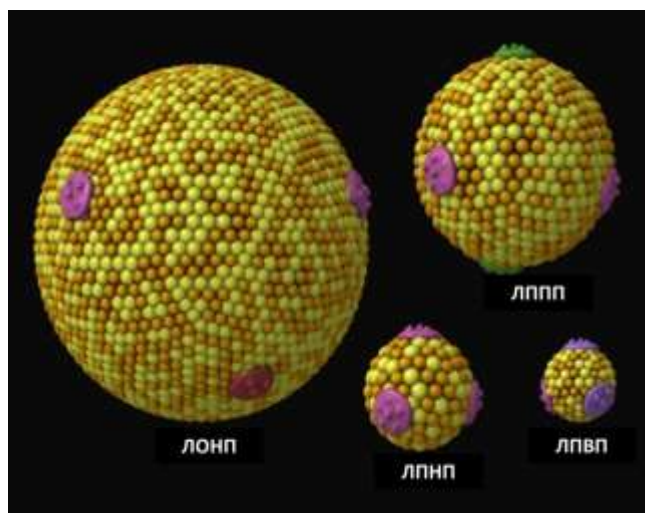
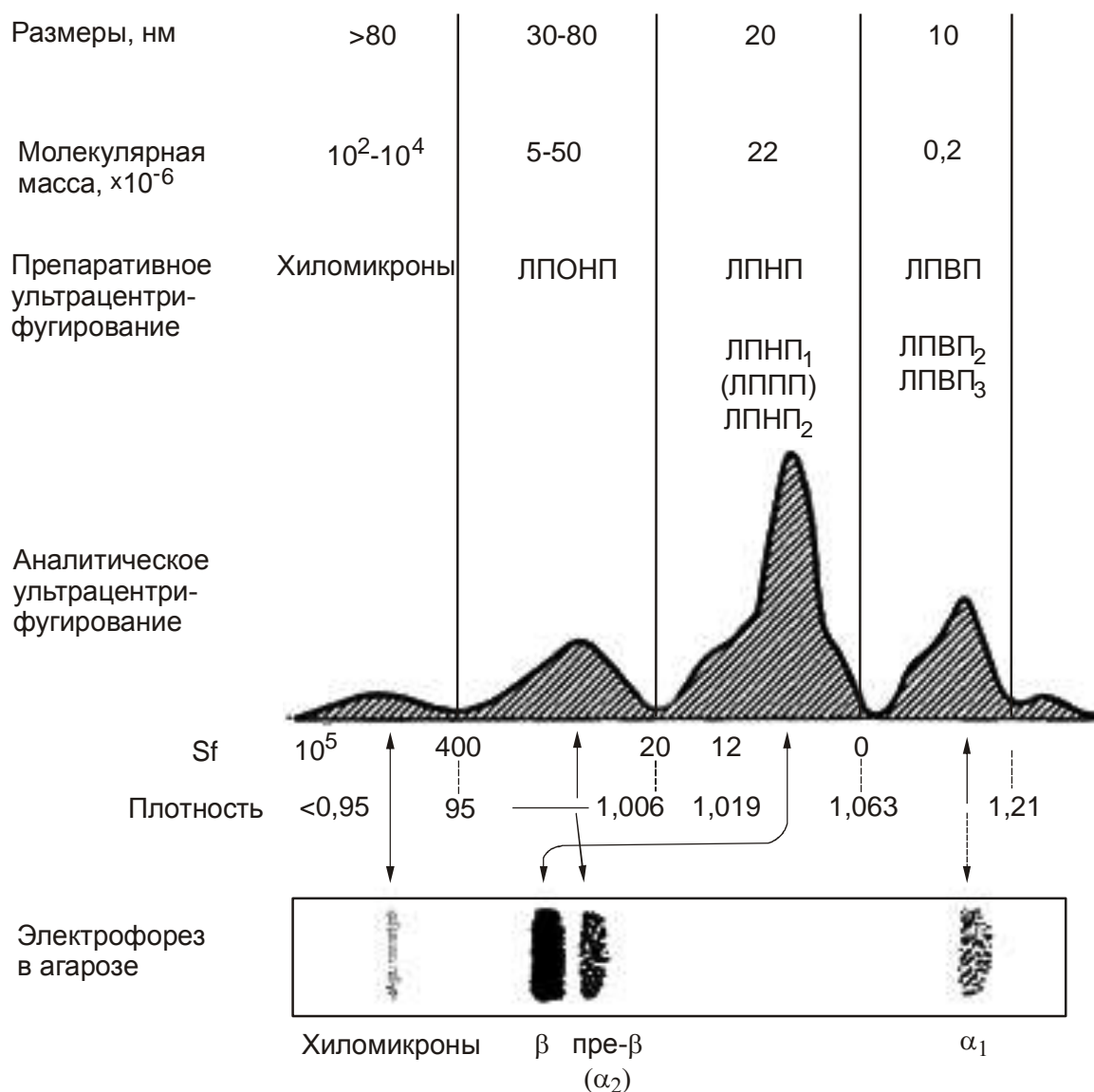


Рис. 11. Сферические частицы основных классов лipoproteинов (Гиполипидемические средства. Характеристика // Здоровых.net. URL: http://www.zdorovih.net/modules.php?name=Articles&pa=showarticle&articles_id=1751 (дата обращения: 12.11.2015))

Таблица 2

Схематическое изображение основных классов и характеристик липопротеинов человека, выделенных с помощью ультрацентрифугирования и электрофореза (Классификация липопротеинов // Helpiks.org. URL: <http://helpiks.org/2-16148.html> (дата обращения: 14.11.2015))



Неполярные триглицериды и эфиры холестерина обнаруживаются в центральном ядре липопротеиновой частицы, а более полярные фосфолипиды и свободный холестерин – на её поверхности. Все липиды (кроме свободных жирных кислот) попадают в плазму в форме макромолекулярных комплексов, называемых апопротеинами. Эти комплексы содержат специфические белковые компоненты –

аполипопротеины (апо), взаимодействующие с фосфолипидами и свободным холестерином и образующие полярную наружную оболочку, экранирующую расположенные внутри неполярные триглицериды и эфиры холестерина. Апопротеины в α -спиральной конфигурации также, по-видимому, расположены главным образом на поверхности частицы, хотя неполярные участки белковой цепи вполне могут проникать в её липидное ядро. Такая модель липидного ядра согласуется с фактом более быстрого обмена липопротеинов фосфолипидами и свободным холестерином, чем триглицеридами и эфирами холестерина.

В плазме крови также присутствуют и жирные кислоты в свободной (неэтерифицированной) форме (таблица 3), местом хранения которых служит жировая ткань, а их утилизация происходит в печени и мышцах, куда они транспортируются в форме свободных жирных кислот.

Таблица 3

Состав липопротеинов плазмы человека*

	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Белок	2	8	21	50
Фосфолипиды	7	19	22	23
Свободный холестерин	2	7	8	4
Эфиры холестерина	5	13	37	18
Триглицериды	84	51	11	4
Неэтерифицированные жирные кислоты		2	1	1

*Примечание. Числа представляют собой процент от общей сухой массы липопротеинов.

Итак, есть хиломикроны (ХМ) – самые крупные липопротеины (размеры от 100 до 1000 нм), причём самые большие частицы (т.е. ближе к 1000 нм) образуются в условиях высокого содержания жира в диете. Служат они для переноса к тканям экзогенных (поступаю-

щих с пищей) липидов, преимущественно триглицеридов, в меньшей степени холестерина из кишечника в печень и периферические ткани. Частицы больших размеров содержат относительно больше ТГ и меньше полярных фосфолипидов и свободного ХС, чем более мелкие частицы. Значительные размеры ХМ и высокий уровень ТГ в них придают плазме с большим содержанием этих частиц молочно-опалесцирующий вид – лабораторно такая плазма называется хилёз и её не используют для анализов. Выявлению присутствия ХМ в плазме способствует её хранение в течение ночи при 4°C – они всплывают на поверхность. В формировании ХМ участвуют также холестерин и фосфолипиды, которые абсорбируются энтероцитами кишечника, секретируются в лимфу и затем через грудной проток попадают в кровь. Период полужизни ХМ составляет 5–20 минут. Пик хиломикронемии наблюдается через 3–6 часов после приёма пищи и длится до 12 ч, поскольку довольно быстро подвергаются липолизу (действию фермента липопротеинлипазы). Образующиеся в результате липолиза ХМ более мелкие частицы – «остатки» («ремнанты») ХМ – удаляются из кровотока печенью, при этом содержание холестерина в гепатоцитах возрастает.

Затем выделяют липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП или пре-β-липопротеины, их 10-15% от общего ХС, плотность 1,006–1,019 г/мл). Эти липиды являются транспортной формой эндогенных триглицеридов, на их долю приходится около 50-70% массы всех липопротеиновых частиц. По составу они схожи с хиломикронами, но меньше по размеру (от 25 до 100 нм), синтезируются в печени из экзогенных липидов, содержат меньшее количество ТГ. Но по размеру они больше холестерина, фосфолипидов и белка и весьма переменны, причём маленькие ЛПОНП в результате липолиза становятся ещё меньше – их называют ремнантными ЛПОНП или липопротеинами промежуточной плотности (ЛППП, их 5–10% от общего ХС, плотность менее 1,006 г/мл). Этот термин указывает на их роль как промежуточных продуктов, появляющихся в процессе превраще-

ния ЛПОНП в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). У здоровых людей концентрация ЛППП в десять раз меньше, чем концентрация ЛПНП (потому что в печени ЛППП при участии печёночной липазы превращаются в ещё более мелкие липопротеины – ЛПНП), а по составу ЛППП представляют собой нечто среднее между ЛПОНП и ЛПНП. Имеются данные (цит. по [5], с.40), что существенная часть маленьких ЛПОНП превращается в ЛПНП через ЛППП, в отличие от больших ЛПОНП, в основном превращающихся в такие ЛППП, которые удаляются из плазмы прежде, чем успевают стать ЛПНП [5a]. ЛПОНП служат для переноса эндогенных триглицеридов.

ЛПНП (β -липопротеины, обнаруживаются по соседству в «братской» близости с ЛПОНП, их 60–75% от общего ХС, плотность 1,019–0,063 г/мл) - главные из классов липопротеинов плазмы (на 20–25% состоят из белка и на 75–80% из липидов), основная функция которых – транспорт гидрофобных молекул фосфолипидов, триглицеридов и эндогенного холестерина (около 70% общего холестерина плазмы) из печени, где они синтезируются или куда они поступают после всасывания в кишечнике и подвергаются утилизации. Период полужизни ЛПНП в крови – 2,5 дня. За это время до 75% из них захватываются клетками печени, а остальные 25% попадают в другие органы. Чтобы ХС попал в печень, её клетки должны «выхватить» ЛПНП из кровяного русла. Для этого на поверхности каждой частицы находятся сигнальные апобелки, а на поверхности клетки-захватчицы – соответствующие им рецепторы. Общее количество рецепторов ЛПНП на поверхности одной клетки может достигать 40000 и более. От ЛПОНП они отличаются значительно более низким содержанием триглицеридов и присутствием только одного апо В-100 из аполипопротеинов, обнаруживаемых в ЛПОНП. Апо-В составляет более 95% от общего белка ЛПНП, причём последние содержат следы апопротеинов А, С и Е. При этом другая – более лёгкая фракция ЛПНП содержит большее относительное количество апо-Е и апо-С, но апо-В сохраняет в ней лидирующее положение и занимает более 90% от

общего количества белка. Метаболизм ЛПНП идёт двумя путями. Первый путь – связывание с апо-В/Е-рецепторами печени клеток надпочечников и периферических клеток, включая гладкомышечные клетки и фибробласты. В норме рецептор-опосредованным путём из кровеносного русла удаляется около 75% ЛПНП. После проникновения в клетку частицы ЛПНП распадаются и высвобождают свободный ХС. При избытке внутриклеточного ХС он через взаимодействие с геном рецептора ЛПНП подавляет синтез рецепторов к ЛПНП, и, наоборот, при низком уровне внутриклеточного ХС синтез рецепторов к ЛПНП возрастает. Альтернативный путь метаболизма частиц ЛПНП – окисление. Перекисно-модифицированные ЛПНП слабо распознаются апо-В/Е-рецепторами, но быстро распознаются и захватываются так называемыми скэвенджерами (англ. scavenger – мусорщик) – рецепторами макрофагов. Этот путь катаболизма (распада) ЛПНП, в отличие от рецептор-зависимого пути, не подавляется при увеличении количества внутриклеточного ХС. Продолжение этого процесса приводит к превращению макрофагов в переполненные эфирами ХС пенистые клетки – компоненты жировых пятен. Последние являются предшественниками атеросклеротической бляшки*, и за это ЛПНП называют «плохими» липопротеинами.

* Корреляция между высоким уровнем ЛПНП и атеросклерозом справедлива не только для ХС, но и для апо-В: сообщалось, что у лиц с повышенными значениями апо-В липопротеинов низкой плотности возрастает распространённость атеросклеротических проявлений, несмотря на относительно нормальный уровень ХС ЛПНП. Этот, кажущийся на первый взгляд, парадокс является следствием повышенного синтеза частиц ЛПНП, имеющих меньшие размеры и большую плотность по сравнению с нормальными, а также обеднённых эфирами ХС. Такие частицы намного легче, чем крупные ЛПНП, и легко проникают в артериальную стенку. В результате электростатического взаимодействия апо-В с глюкозаминогликанами или гидрофобного взаимодействия с эластином – составными компонентами соединительной ткани, происходит задержка частиц ЛПНП в сосудистой стенке. Недавние исследования выявили, что липопротеин (а)-[ЛП(а)] имеет даже более высокое сродство к глюкозаминогликанам, чем ЛПНП [19].

И, наконец, имеются липопротеины высокой плотности (ЛПВП или альфа-липопротеины). На их долю приходится 20-30% общего ХС крови [20,21], но из всех липопротеинов именно эти частицы содержат наибольшее количество фосфолипидов и белка. Они представляют собой наиболее тяжёлые ($d=1,063-1,21$) и наиболее мелкие (диаметр 9–12 нм) липопротеины человека и содержат примерно равные количества липидов и белка. По плотности подразделяются на ЛПВП₂ ($d=1,063-1,125$) и ЛПВП₃ ($d=1,125-1,21$). Последние имеют меньшие размеры и содержат относительно больше апо-А-I и апо-А-II и меньше апо-С и апо-Е. Хотя физиологическое значение ЛПВП₂ и ЛПВП₃ остаётся неизвестным, у женщин в пременопаузе концентрация ЛПВП₃ почти в три раза выше, чем у мужчин. Изменения уровня ЛПВП под действием таких факторов, как усиленная физическая нагрузка, по-видимому, также сказываются на концентрации именно ЛПВП₃ в плазме. ЛПВП синтезируются в печени и тонкой кишке и около 50% локализовано в кровотоке.

Основная функция ЛПВП – обеспечение обратного транспорта ХС (рис. 12), то есть возвращение его из периферических тканей в печень для дальнейшего распада. *[ЛПВП играют ведущую роль в удалении тканевого холестерина, т.к. обладают способностью забирать свободный ХС из других липопротеинов и различных тканей, включая, по-видимому, и артериальную стенку, что и обуславливает антиатерогенные свойства этих липопротеинов. Такой ХС впоследствии подвергается этерификации при участии фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) и снова направляется в кровяное русло через лимфатическую систему. Таким образом, общий поток ХС внутрь сосудистой стенки и из неё определяется соотношением частиц ЛПНП и ЛПВП в межклеточной жидкости. Гемодинамические факторы способствуют локализации атеросклероза в определённых местах (рис. 16, 19), специфически влияя на приток и отток липопротеинов].* Более 90% белка ЛПВП представлено апо-протеинами А (апо АI и апо АII: основные белковые компоненты

ЛПВП, на долю *apo-A-I* приходится 55% и *apo-A-II* – 30%; в несколько меньших количествах присутствуют *apo-C, D* и *E*).

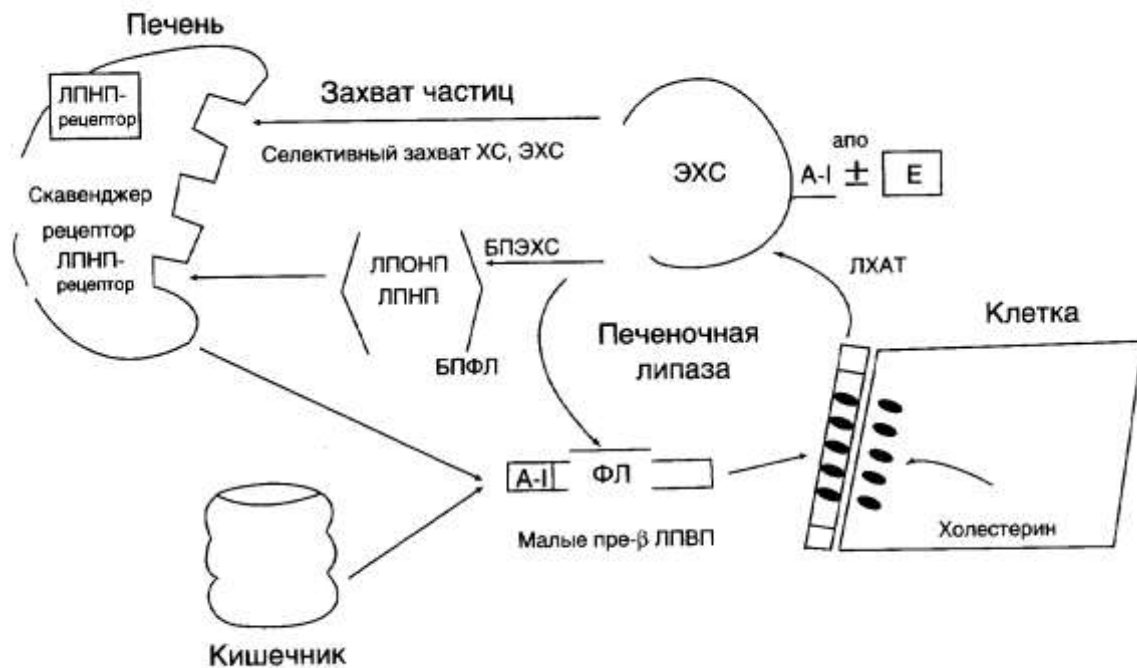


Рис. 12. Схема ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС из периферических клеток в печень [17]

Лipoproteины различаются по участию в атерогенезе – то есть по степени причастности к возникновению атеросклероза и это в определённой мере зависит от размера их частиц. Самые мелкие из них, такие как липопротеины высокой плотности, легко проникают в стенку сосуда, но так же легко её покидают, не вызывая образования атеросклеротической бляшки. За это их и называют «хорошими» липопротеинами.

Но изучение полиморфизма липопротеинов и их роли в формировании атеросклероза на этом не закончились. В последнее время идентифицирован ещё и класс липопротеинов А. В структурном отношении они идентичны ЛПНП, но содержат дополнительный аполипопротеин – *apo-A*, связанный дисульфидным мостиком с *apo-B*.

Аполипопротеины А (апо-АI и апо-АII) – основные белковые компоненты липопротеинов высокой плотности. Апопротеин В (апо-В) различается гетерогенностью и молекулярной массой. Так, апо В-100 обнаруживается в хиломикронах, липопротеинах очень низкой плотности и липопротеинах низкой плотности; апо В-48 – только в хиломикронах. Три индивидуальных апопротеина относятся к апопротеину С и являются основными компонентами ЛПОНП и минорным компонентом ЛПВП. Имеются сообщения о наличии в липопротеинах апо-белка Е. Более того, выделяются его изоформы – 1,2,3 и 4, при этом с изоформой Е2 связывают нормальный путь проникновения в клетку ХС, а с появлением изоформы Е4 – повышение риска развития атеросклероза. Апопротеин Е поступает в плазму преимущественно в составе новосинтезированных ЛПВП. Кроме того, выделяют апо-Д, апо-АI-V, апо(а).

Аполипопротеины выполняют следующие функции:

- взаимодействуя с фосфолипидами, помогают стабилизировать эфиры ХС и триглицериды;
- регулируют реакции липидов и липопротеинов с ферментами - липопротеинлипазой и печёночной липазой;
- связываются с рецепторами на поверхности клеток, определяя места захвата и скорость деградации других компонентов, в частности ХС.

1.2.3 Структура и функции аполипопротеинов

Структура и концентрация в плазме крови каждого апобелка находится под контролем, в то время как содержание липидов в большей степени подвержено влиянию диетических и других факторов. В настоящее время установлена полная аминокислотная последовательность апо-С-I, С-II, С-III, А-I и А-II [18]. Исследования связывания липидов *in vitro*, проведённые с очищенными апопротеинами и их отдельными фрагментами, доказали образование стабильных ли-

пидно-белковых комплексов и фундаментальную роль апопротеинов в структуре липопротеинов. Несмотря на высокую концентрацию апо-В в плазме, он остаётся наименее охарактеризованным из всех главных апопротеинов, что в значительной мере объясняется выраженной нестабильностью лишённого липидов апопротеина в водном растворе. Апо-Е очищен и его удаётся с помощью изоэлектрической фокусировки разделить на 5 или 6 полос с одинаковым аминокислотным составом, но предположительно разным содержанием углеводов. Одна из этих фракций, называемая апо-Е-III, по-видимому, отсутствует в плазме больных с гиперлипидемией III типа (см. ниже).

Установлено, что два апопротеина (апо-С-II и апо-A-I) помимо их структурной роли в поддержании стабильности липопротеинов, обладают отчётливыми свойствами активаторов ферментов. Так, апо-С-II является мощным активатором постпечёночной липопротеиновой липазы (ЛПЛ), высвобождаемой жировой тканью, тогда как апо-A-I активирует ЛХАТ – фермент, обуславливающий образование эфира холестерина в плазме. Транспортная функция липопротеинов показана на рис. 13.



Рис. 13. Транспортная функция липопротеинов (Метаболизм липидов // Обучение биохимии. URL: <http://www.biochemistry.ru/pub/book9.htm> (дата обращения 15.12.2015))

1.2.4 Метаболизм липопротеинов

Метаболизм липопротеинов – это динамический процесс, включающий в себя как разнообразные перемещения липидов и апопротеинов между отдельными классами липопротеинов, так и целый ряд реакций, катализируемых ферментами. Эти взаимодействия приводят в том числе к рецептор – опосредованному поступлению холестерина в клетку или его удалению из клетки. Упрощённая схема, суммирующая современные представления обо всех этих сложных взаимосвязях, приведена на рисунке 14.

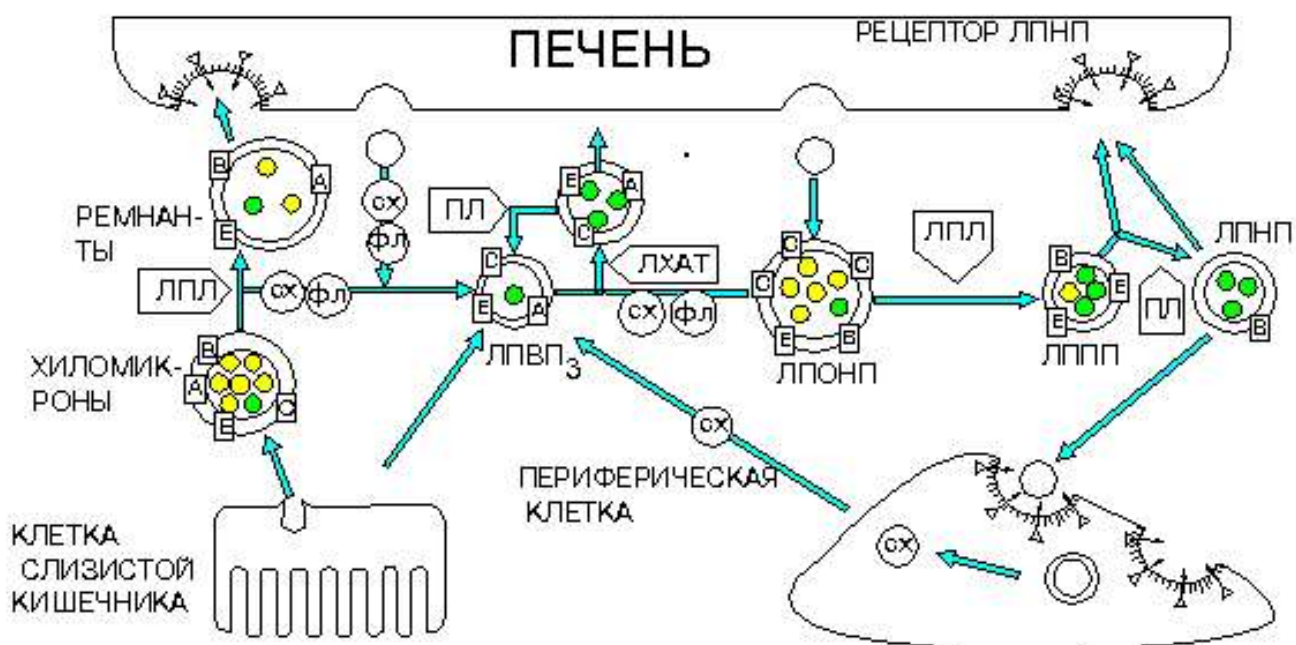


Схема внутрисосудистого и тканевого метаболизма липопротеинов разных классов.

А, В, С, Е-соответствующие апопротеины
 сх-свободный холестерин
 фл-фосфолипиды
 эх-эфиры холестерина
 тг-триглицериды

ЛПЛ-липопротеинлипаза
 ПЛ-печеночная липаза
 ЛХАТ-лецитин-холестеролацетилтрансфераза

липопротеины
 ЛПВП-высокой плотности
 ЛПНП-низкой плотности
 ЛПОНП-очень низкой плотности
 ЛППП-промежуточной плотности

Рис. 14. Схема внутрисосудистого и тканевого метаболизма липопротеинов разных классов (Липопротеины: метаболизм внутрисосудистый и тканевой // База знаний по биологии человека. URL:

<http://humbio.ru/humbio/biochem/000c6b5e.htm> (дата обращения 17.12.2015))

Основное место в схеме отведено превращениям холестерина, который находится в плазме в относительно небольших количествах. В то же время практически оставлена без внимания судьба намного большего пула триглицеридов. Тем не менее, предложенная схема может быть полезна для понимания механизмов, лежащих в основе развития определённых форм гиперлипидемии.

ЛПОНП образуются в основном в печени и являются главной транспортной формой эндогенных триглицеридов (ТГ). Однако некоторая часть ЛПОНП синтезируется в тонком кишечнике, где эти частицы опосредуют реабсорбцию (обратное всасывание) эндогенных жирных кислот и ХС печёночного происхождения, то есть ЛПОНП служат переносчиками жирных кислот и синтезируемого в печени ХС к периферическим клеткам, и, следовательно, их повышенное содержание предрасполагает к отложению ХС в периферических тканях и стенках артерий.

Основная функция ЛПНП заключается в транспорте ХС в периферические ткани, в том числе и в клетки сосудистой стенки, именно поэтому их называют атерогенными. ЛПНП образуются при катаболизме ЛПОНП, промежуточным этапом в этом процессе является образование короткоживущих ЛПНП. ЛПОНП и ЛПНП, попадая в гладкомышечную клетку артериальной меди при гиперхолестеринемии, накапливаются в интиме, вызывая тем самым структурные изменения артерий, нарушение их сократительной способности и, в свою очередь, изменение реологических свойств крови, повышение уровня фибриногена, способствуя агрегации тромбоцитов и приводя к тромбообразованию. Повышение содержания ХС в крови, которое происходит от 20 к 50 годам, связано с возрастным увеличением ХС ЛПОНП [22]. ЛПВП, наоборот, захватывают ХС из периферических клеток и транспортируют его в печень, которая осуществляет элиминацию ХС из организма с желчью с окислением его в желчные кислоты, в связи с чем и называются антиатерогенными. Дислипидемии (т.е. нарушение обмена липидов) с повышением содержания

ХС, входящего в состав ЛПНП и ЛПОНП и соответственно общего ХС и ТГ, являются факторами повышенного риска заболеваний, связанных с атеросклерозом (прежде всего сердечно-сосудистых). В развитии и прогрессировании атеросклероза также имеют значение атерогенный профиль ЛП, повышенная концентрация ЛП(а), нарушения со стороны свёртывающей и противосвёртывающей систем крови. На рисунке 15 схематично (продольно-поперечный разрез сосуда) представлено характерное для возраста нарастание атеросклеротической бляшки, постепенно приводящее к уменьшению просвета сосуда.

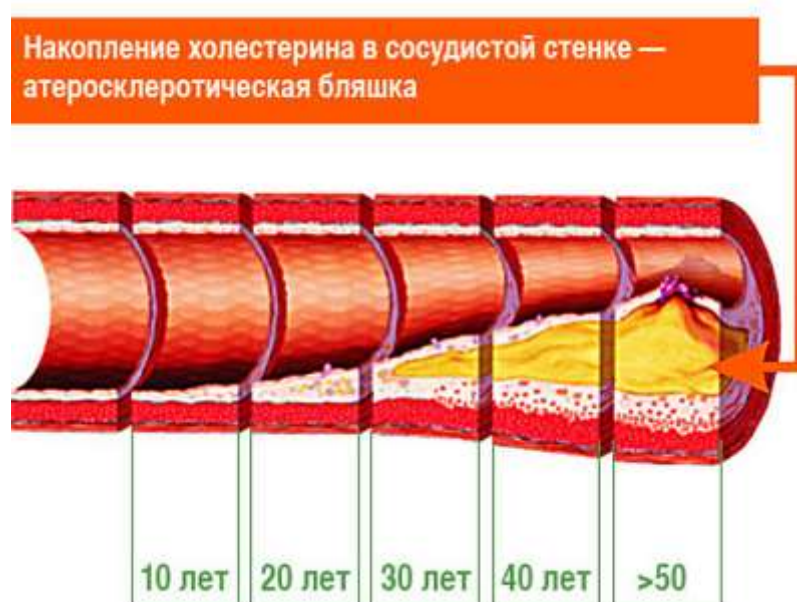


Рис. 15. Нарастание атеросклеротической бляшки (Стадии атеросклероза // Heal-cardio.ru. Дата обновления 08.12.2015. URL:<http://heal-cardio.ru/2015/12/08/stadii-ateroskleroza/> (дата обращения 16.12.2015))

Установлена причинная роль гиперхолестеринемии, обусловленной повышением содержания ЛПНП в атерогенезе, в то время как точные механизмы отрицательной корреляции ХС ЛПВП и ИБС пока остаются не до конца раскрытыми. ЛПВП, например, скорее влияют на тромбогенез, чем на собственно процесс атеросклероза (Г.Р. Томсон, 1991, [5]). Также прямая корреляционная связь выявлена между уровнем атерогенных классов липопротеинов ХС в сыворотке крови и частотой развития нарушений мозгового кровообраще-

ния. С количеством ХС связывают и прогрессирование облитерирующих артериопатий нижних конечностей (чаще лиц старшего возраста), так как доказано, что, если до 50 лет содержание липидов в сосудистой стенке верхних и нижних конечностей примерно одинаково, то к 70 годам повышается более чем в 2 раза именно в сосудистой стенке артерий нижних конечностей [22]).

Исходя из Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 4-го пересмотра (2008) и рекомендаций Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (5 пересмотр, 2012г.) [23,24], в настоящее время приняты следующие нормы содержания липидов в сыворотке крови:

- ХС – менее 5,0 ммоль/л;
- триглицериды – менее 1,8 ммоль/л;
- ЛПНП – менее 3,0 ммоль/л;
- ЛПВП – более 1,0 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин.

У больных же с атеросклеротическими поражениями периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также с тяжёлыми клиническими проявлениями ИБС и сахарным диабетом рекомендуется достижение уровня общего ХС менее 4,5 ммоль/л, что ведёт за собой и снижение уровня ЛПНП хотя бы до 2,5 ммоль/л (желательно и ниже). Эти нормы основаны на доказательствах значительного снижения уровня смертности от сосудистых катастроф, в основе которых лежит атеросклеротический процесс.

В соответствии с классификацией ВОЗ (1970) различают 5 типов гиперлипопротеинемий (табл. 4).

При I типе (гиперхиломикронемии) наблюдается постоянное и высокое содержание в крови хиломикронов, резкое повышение концентрации ТГ и нормальное или слегка повышенное количество ХС. В основе этого типа лежит недостаточность фермента липопротеин-

липазы, по-видимому, имеющей, наследственную природу. Клинически этот дефект уже в раннем детском возрасте проявляется отложением липидов в коже – ксантом (выбухающие на поверхности желтоватые пятна), в печени и селезенке (гепатоспленомегалия), приступами кишечной колики. Этот тип встречается крайне редко, носит семейный характер и для него не характерно развитие атеросклероза.

Таблица 4

Классификация гиперлиппротеинемий (ГЛП), принятая ВОЗ (1970)

Тип ГЛП	ХС плазмы	ХС ЛПНП	ТГ плазмы	Нарушения ЛП обмена
I	повышены	понижены или нормальные	повышены	Избыток хиломикрон
II А	повышены или нормальные	повышены	нормальные	избыток ЛПНП
II Б	повышены	повышены	повышены	избыток ЛПНП, ЛПОНП
III	повышены	понижены или нормальные	повышены	избыток ремнантов, хиломикрон, ЛПНП
IV	повышены или нормальные	нормальные	повышены	избыток ЛПОНП
V	повышены	нормальные	повышены	Избыток хиломикрон, ЛПОНП

II тип – гипер- β -липопротеинемия делится на 2 подтипа: II А – с высоким содержанием в крови ЛПНП и II Б – с высоким содержи-

ем двух классов ЛП – ЛПНП и ЛПОНП. При II типе отмечается высокое (иногда очень) содержание ХС в крови, иногда – отложение ХС в кожу в виде ксантом, а также в сухожилия и роговицу глаза (липидная дуга роговицы). При II А типе уровень ТГ в плазме крови нормальный, при II Б – повышенный. Ко II типу относят семейную (наследственную) гиперхолестеринемию, при этом типе развивается ИБС.

III тип – дис- β -липопротеинемия встречается редко и преимущественно у взрослых. При этом типе нарушено превращение пре- β -ЛП (ЛПОНП) в β -ЛП (ЛПНП), вследствие чего эти патологические ЛП накапливаются в крови. Содержание ХС и ТГ повышено в одинаковой степени. Нередко наблюдается патологическая толерантность к углеводам, когда углеводная диета ведет к нарастанию ТГ в крови. Часто возникают различные проявления атеросклероза, в том числе ИБС и поражение сосудов нижних конечностей.

IV тип – гиперпре- β –липопротеинемия характеризуется высокой концентрацией ЛПОНП и ТГ при нормальном или невысоком уровне ХС. У части больных отмечается такое же снижение толерантности к углеводам, как при III типе, но выраженное в меньшей степени. Клинически проявляется симптомами ишемической болезни сердца, а у ряда больных ИБС сочетается с ожирением и сахарным диабетом. При очень высокой концентрации ТГ в крови липиды могут откладываться в коже в виде ксантом. IV тип развивается преимущественно у взрослых людей и является весьма распространенным.

V тип – смешанная гиперлипидемия. Характеризуется повышенной концентрацией хиломикрон и ЛПОНП вследствие пониженной активности липопротеинлипазы. Содержание ТГ в крови повышено (иногда до очень высоких цифр), концентрация ХС в норме или умеренно повышена. Клинически V тип проявляется теми же симптомами, что и I тип, может сочетаться с умеренно выраженным сахарным диабетом. ИБС возникает редко.

Несомненным достоинством данной классификации является выделение связи нарушений обмена ЛП с развитием атеросклероза, благодаря чему не утратила своего значения и в настоящее время. Однако эта классификация не охватывает все возможные варианты отклонений от нормы в содержании липидов и ЛП в плазме крови. В частности, не учитывает изменения концентрации ЛПВП, пониженное содержание которых является независимым фактором риска развития атеросклероза и ИБС, а повышенное, наоборот, выполняет роль антириска фактора (Липопротеины // ХиМиК. URL: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2341.html> (дата обращения 19.12.2015)).

Исследования, проведённые во многих странах мира показали, что у больных ИБС содержание α -липопротеинового ХС ниже, чем у лиц без признаков ИБС. ХС ЛПВП как «предсказатель» ИБС оказался в 8 раз чувствительнее, чем ХС ЛПНП. Имеется так называемый холестеринный коэффициент атерогенности (К), представляющий собой отношение уровня ХС ЛПНП и ЛПОНП к содержанию ХС ЛПВП:

$$K = \frac{\text{холестерин ЛПНП} + \text{холестерин ЛПОНП}}{\text{холестерин ЛПВП}}.$$

В клинике более удобно рассчитывать этот коэффициент на основании определения уровня общего ХС и ХС ЛПВП:

$$K = \frac{\text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}},$$

чем выше этот коэффициент (у здоровых он не превышает 3), тем выше опасность развития (и наличия) ИБС (там же).

В настоящее время подчеркивается взаимосвязь повышения уровня общего ХС сыворотки крови и/или нарушения соотношения его отдельных фракций с заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистой патологии. Однозначно показано значимое увеличение числа коронарных и цереброваскулярных катастроф при высоких значениях общего ХС, особенно у больных молодого и среднего воз-

раста [25], а также прогрессирование у них же облитерирующих артериопатий нижних конечностей. Доказательством этому служит положительное влияние липиднормализующей терапии на общее течение атеросклеротического процесса, снижение летальности и инвалидизации в общей популяции. Применение гиполипидемических средств (ГЛС), в первую очередь, статинов, в группах риска позитивно влияет на свёртывающую систему крови, стабилизирует фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки, снижает её сопротивляемость разрыву и препятствует локальному тромбозу [26, 27].

1.3 Развитие атеросклероза

Атеросклероз представляет собой вариабельную комбинацию изменений интимы артерий (в отличие от артериол), состоящую из очагового накопления липидов, сложных углеводов, крови и кровяных веществ, фиброзной ткани, кальциевых отложений и связанную с изменениями в меди (ВОЗ, 1985). Об имбибиции, инфильтрации и перфузии липидов как процессах, приводящих к изменению артерий при атеросклерозе, писали многие ведущие ученые XIX в. (уже упомянутые К. Рокитанский, Р. Вирхов, затем Л. Ашофф, Ф. Доерр и др.). Эти же идеи вошли в инфильтрационную теорию Н.Н. Аничкова (1915, 1935), согласно которой высокое содержание в пище холестерина приводит к развитию атеросклероза [28].

В начале XX века несколько русских ученых [А.И. Игнатовский (1909), Н.Н. Аничков и С.С. Халатов (1912)] – во главе стоял Н.Н. Аничков – проводили эксперименты на кроликах, находящихся на гиперхолестериновой диете. *Спустя какое-то время травоядные кролики от такого противоестественного рациона погибли в результате закупорки коронарных (сердечных) артерий. Отложения на стенках коронарных артерий экспериментальных животных содержали сгустки жира, холестерина и солей кальция, весьма напоминающие атеросклеротические повреждения сосудов человека. Был*

вынесен следующий вердикт: вещества, содержащие холестерин, приводят к возникновению атеросклероза – так возникла алиментарная инфильтрационная теория Аничкова («без холестерина не может быть атеросклероза»).

Характерным признаком атеросклероза действительно является образование холестериновых бляшек. Атеросклеротические бляшки могут быть стабильными и нестабильными (о клинических проявлениях этих изменений было сказано выше). Стабильность бляшки зависит от её строения, размеров и конфигурации. Стабильные бляшки статичны или характеризуются медленным ростом в течение многих лет. Стабильные бляшки богаты коллагеном; нестабильные – липидами бляшек на внутренней поверхности кровеносных сосудов. И стабильные и нестабильные бляшки, деформируя стенку сосуда и уменьшая его просвет (рис. 16 и 17), способствуют снижению кровоснабжения органов и тканей, первые – хронически, вторые – чаще остро.

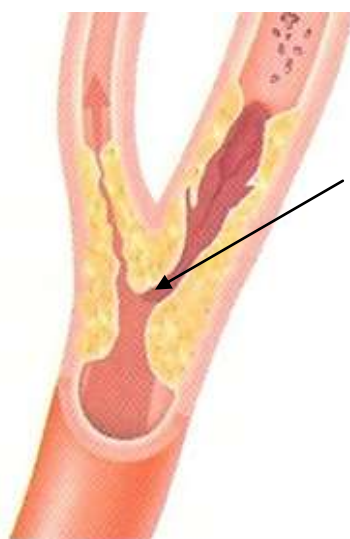


Рис. 16. Атеросклероз плечевого ствола сосуда: эхографические (схема) признаки стенозирующего атеросклероза (отмечено стрелкой)

Толчком к дальнейшему изучению атеросклероза и, соответственно, холестерина, как причины болезни, послужили наблюдения врачей, сделанные во время войны между США и Северной Кореей в 50-е годы XX века. У половины погибших американских солдат в воз-

расте 20–21 лет при патологоанатомическом исследовании был обнаружен атеросклероз артерий сердца, причём у некоторых из них просвет сосудов был сужен более чем на 50%. При жизни у этих солдат не было сосудистых заболеваний, ведь их первые симптомы (было отмечено и выше) появляются лишь только тогда, когда просвет сосуда уменьшается на 75% и более. После опубликования этих материалов в США начался «холестериновый бум».

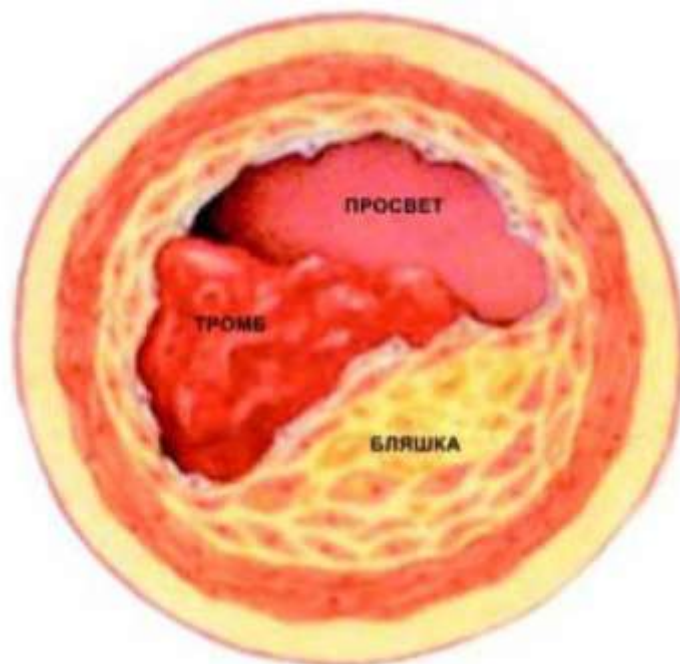


Рис. 17. Поперечный срез сосуда. Виден лишь небольшой просвет.

Была создана и щедро финансировалась Общественная программа США по борьбе с атеросклерозом. Эта программа включала в себя исследования по биохимии холестерина, создание «рациональной американской диеты с исключением из пищи жиров, сахара, соли и холестерина». Началась кампания против курения и злоупотребления алкоголем. Пропаганда высокой физической активности чуть не затмила в средствах массовой информации все остальные виды рекламы. Было создано множество диетических продуктов без холестерина и много лекарств, снижающих содержание холестерина в организме. В результате смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, резко пошла вниз.

К сожалению, не во всех странах столь значительные результаты борьбы с атеросклерозом / ИБС. Атака атеросклероза на свои органы – мишени всё ещё сохраняется и отчёты служб здравоохранения по ущербу здоровью населения от этой причины наглядное тому свидетельство. Объединение усилий разных специалистов и всеохватывающего повышения позитивного настроения людей на борьбу с факторами риска атеросклероза, а, значит, и за увеличение продолжительности жизни – одна из задач здравоохранения и государственной стратегии в XXI столетии.

1.3.1 Патогенез атеросклероза

Патогенез атеросклероза сложен. Все наиболее значимые теории и гипотезы патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух концепций. Первая исходит из того, что к развитию атеросклероза приводят липиды и некоторые белки (например, фибриноген плазмы крови), и, таким образом, начало (причинный фактор) атеросклероза «вносится» в артериальную стенку из крови. В дальнейшем возникла другая – так называемая тромболипидная теория патогенеза атеросклероза (Duguid J., 1946; Mustard J., 1961), согласно которой липиды, накопившиеся в артериальной стенке, каким-то образом «притягивают» к себе фибрин, в свою очередь, обладающий способностью захватывать липиды (*свыше 100 лет тому назад К. Рокитанский впервые высказал мысль, что в основе развития атеросклероза лежит образование фибрина и его накопление в стенке сосуда. В дальнейшем были получены данные, свидетельствующие, что фибрин действительно входит в состав атеросклеротической бляшки как обязательный компонент, и больше того, как правило, атеросклероз характеризуется активацией процессов свёртывания крови (фибрин - участник этих процессов). Выяснение роли тромбоцитов показало, что они не только принимают непосредственное участие в процессах свёртывания крови в первую очередь за счет адгезии и агрегации*

при повреждении эндотелиальной выстилки сосудов, но и выделяют, например, митогенный фактор, запускающий процессы пролиферации клеток сосудистой стенки, а также тромбоксан, ускоряющий агрегацию новых порций тромбоцитов. Поскольку повреждение эндотелия способствует также усилению проникновения в артериальную стенку липопротеинов, то и возникла тромболипидная теория, объединяющая два одновременно протекающих процесса – образование тромба и липопротеидную инфильтрацию сосудистой стенки – в единый процесс, с помощью которого и объясняют патогенез начала развития атеросклероза. Однако, в настоящее время возникают сомнения, является ли действительно тромбообразование обязательным условием развития атеросклероза, или оно просто ему сопутствует). Допускалась также возможность заноса липидов тромбоцитами, задерживающимися между нитями фибрина на поверхности повреждённого сосуда – теория повреждения эндотелия артериальной стенки, играющего роль защитного барьера в развитии атеросклероза (полагали, что повреждение эндотелия вследствие воздействия гемодинамических факторов, токсинов, образования тромбов и др. причин способствует проникновению макромолекулярных соединений из плазмы крови в артериальную стенку и только в местах её повреждения). Это способствовало установлению другой концепции, где первопричиной развития атеросклеротического процесса являются изменения клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки в местах её повреждения под воздействием различных факторов. Понимал новые предположения и Н.Н. Аничков, впоследствии дополнив свою инфильтрационную теорию патогенеза новой теорией, названной инфильтрационно-комбинационной, где учитывались состояние сосудистой стенки, наличие гипертонии и других факторов [28].

В нашей стране основной теорией возникновения атеросклероза, подтверждённой работами А.Л. Мясникова (1965) [29] и А.Н. Климова стала «липидная» [30]. (На современном уровне знаний вместо

фразы Н.Н. Аничкова «без холестерина нет атеросклероза», полагают, *правильнее утверждение: «без атерогенных липопротеинов не будет атеросклероза», 1979 г.*) Эта теория получила убедительные клинические доказательства, ибо многочисленные исследования продемонстрировали линейную зависимость между уровнем холестерина в крови и заболеваемостью и смертностью от ИБС. Отсюда вполне резонно было ожидать, что снижение повышенного уровня холестерина снизит и риск развития ИБС. Однако различные холестерин-снижающие стратегии (диета, эстрогены, фибраты, никотиновая кислота, холестирамин, хирургические методы) в рамках первичной и вторичной профилактики хотя и подтвердили гипотезу, но достигнутое снижение общего холестерина было относительно небольшим (5–15%) и уменьшение риска развития ИБС оказалось умеренным. Стало понятным, что на развитие атеросклероза оказывают влияние и другие факторы риска, количество которых неуклонно возрастает, а значимость существенно изменяется в зависимости от наших знаний. Подтверждением является открытие R.F. Furchgott, L. Ignaro и F. Murad (США) эндотелийзависимого релаксирующего фактора (ЭДТФ – оксида азота), что положило начало гипотезе первичной эндотелиальной дисфункции, а затем и многофакторной теории развития и прогрессирования атеросклероза как полиорганного, полисистемного процесса. *Американские учёные Роберт Фарчготт, Луис Игнаро и Ферид Мюрад – лауреаты Нобелевской премии в области медицины за 1998 г. В популярной форме открытие учёных объясняется так: окись азота является газом, способным передавать сигналы телу. Факт, что этот газ может образовываться в клетке, миновать мембраны, управлять функциями в другой клетке является совершенно новым принципом подачи сигналов в живых организмах. Р. Фарчготт, фармаколог, в 1980 г. начал исследования до того времени неизвестной сигнальной молекулы (ЭДРФ). В её поисках принял участие, причём независимо от коллеги-лауреата, и Л. Игнаро, также фармаколог, который в 1986 г. пришёл к выводу, что исследуемая*

молекула (ЭДРФ) и является окисью азота. Ф. Мюрад, врач и фармаколог, открыл природу возникновения окиси азота. Окись азота защищает сердце, стимулирует деятельность мозга, убивает бактерии. Это открытие дало мощный импульс для дальнейших исследований многим учёным.

В последние годы активно развивается изучение атеросклероза как аутоиммунного процесса, как инфекционного процесса, как дисметаболического синдрома и прочее. Ниже приводятся наиболее значимые предположения о патогенезе атеросклероза, но, к сожалению, ни одна из гипотез не даёт полных ответов на возникающие вопросы.

Аутоиммунные нарушения. Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза впервые была сформулирована А.Н. Климовым и др. [30–34], согласно которой запуск атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена. Подобные аутоиммунные комплексы характеризуются рядом особенностей. Например, они вызывают повреждение эндотелия и тем самым ускоряют проникновение липопротеинов в сосудистую стенку; продлевают циркуляцию липопротеинов в крови и задерживают окисление и экскрецию холестерина с желчью; оказывают цитотоксическое действие, откладываясь и фиксируясь в стенке артерий. Дальнейшее развитие аутоиммунная теория получила в работах сотрудников Института экспериментальной медицины РАМН [21,35].

С учётом последних данных аутоиммунная теория включает в себя следующие этапы:

- появление или образование в плазме крови и в артериальной стенке модифицированных липопротеинов низкой плотности (мЛПНП) с аутоантигенными свойствами;
- иммунный ответ на появление этих антигенов и формирование аутоиммунного комплекса *in situ* (лат. – на месте);

- нерегулируемый захват иммунного комплекса мЛПНП-антитело макрофагами артериальной стенки, накопление в макрофагах холестерина и их трансформация в пенистые клетки;
- образование атеросклеротического поражения по схеме: аутоиммунный комплекс мЛПНП-антитело – пенистая клетка – атеросклеротическая бляшка с развитием хронически протекающего иммунного воспаления.

В пользу аутоиммунной теории патогенеза атеросклероза свидетельствует прежде всего высокая атерогенность комплексов липопротеин-антитело (ЛП–АТ), как полученных *in vitro*, так и выделенных из плазмы крови и интимы артериальной стенки больных ишемической болезнью сердца (ИБС), а также высокая цитотоксичность этих комплексов, в том числе и в отношении эндотелия.

Есть основания полагать, что повышенная концентрация аутоиммунных комплексов ЛП–АТ в крови может быть одной из причин нарушений, которые принято характеризовать как дисфункцию эндотелия. В возможном генезе атеросклеротического поражения немаловажную роль играет иммунный ответ организма с формированием аутоантител. Предположительное формирование «неоантигена», т.е. аутоиммунного комплекса «липопротеин+антитело» позволяет рассмотреть атеросклеротический процесс как процесс эндотоксический, или как аутоиммунное воспаление. В состав таких комплексов в качестве антигена входят ЛПНП и ЛПОНП. Появление у липопротеинов аутоантигенных свойств является результатом их модификации и перекисного окисления. Окислительная модификация ЛПНП увеличивает их атерогенность. Более того, перекисно–модифицированные ЛПНП могут приобретать аутоантигенные свойства, доказательством чего послужило обнаружение в крови и в сосудистой стенке аутоиммунных комплексов, включающих ЛПНП в качестве антигена [36]. Окисленные ЛПНП являются стимулом для моноцитарной, Т– и В–клеточной миграции в места отложения ЛПНП в интиму артерий. Продолжением этих данных стала *перекисная теория*, придающая

определённое значение перекисям липидов, образующимся в результате свободнорадикального окисления ненасыщенной жирной кислоты в β -положении фосфолипидного компонента липопротеинов, а также образующейся гидроперекиси холестерина. Предполагается, что проникновение липопротеинов, содержащих окисленные фосфолипидные ацилы и гидроперекиси холестерина, в стенку сосуда или образование перекисей липидов в самой стенке могут вызывать первичное повреждение интимы и усиливать атеросклеротический процесс. Усиливает эти предположения *мембранная теория* [18], согласно которой эфиры холестерина, в отличие от неэтерифицированной его формы, не включаются в фосфолипидный бислой мембраны и могут рассматриваться как защитная для клетки форма избыточного холестерина. Если же способность клетки синтезировать жирные кислоты и этерифицировать холестерин исчерпана, то начинается пролиферация (т.е. разрастание) гладкомышечных клеток, чтобы утилизировать избыток холестерина на построение мембран вновь образующихся клеток.

И всё же следует отметить, что на развитие атеросклероза оказывают влияние и другие факторы риска*, количество которых неуклонно возрастает, а значимость существенно изменяется, в зависимости от наших знаний.

Данные последних исследований многих лабораторий мира свидетельствуют, что спектр причин развития атеросклеротического процесса в сосудах не ограничивается только нарушениями питания, малоподвижным образом жизни, курением, наследственностью. Несмотря на то, что эти факторы риска развития атеросклероза хорошо известны и значимы, даже совокупность их не может объяснить более половины клинических случаев атеросклероза и его осложнений – инфаркта и инсульта [37]. Не остались в стороне от подобных иссле-

* Эпидемиологический термин «фактор риска» используется для обозначения клинического или биохимического признака, связанного со статистическим повышением вероятности развития определённого заболевания.

дований и автор этих строк с коллегами [38]. Так зарождались сомнения в незыблемости устоявшихся представлений только о нарушении метаболизма холестерина в природе атеросклероза и в перечне изначальных факторов риска возникновения заболевания исследователи всё с большей уверенностью стали обсуждать *инфекционную и вирусную гипотезы*. Так произошла смена парадигмы [38a], хотя ассоциация атеросклероза с вирусной инфекцией экспериментально была обоснована ещё в 70-е годы прошлого века доктором ветеринарии К.Фабрикантом и соавторами, в исследованиях которых атеросклерозоподобные изменения сосудов развивались у цыплят, заражённых герпетическим вирусом Марека, а иммунизация животных предотвращала этот процесс [39]. Однако наибольшее количество экспериментальных свидетельств об ассоциации инфекции и атеросклероза накоплено для бактерии *Chlamidia pneumoniae**.

* Эти бактерии впервые были выделены в 1965 г. на Тайване. В 1986 г. выявлена их роль как возбудителя острых респираторных (т.е. дыхательных путей) инфекций, в связи с чем они получили сокращённое название TWAR (Taiwan acute respiratory). Инфекция, вызванная *Chlamidia pneumoniae* (Ch.p.), распространена во всём мире и имеет широкий спектр клинических проявлений, в основном, со стороны дыхательных путей. На протяжении всей жизни человек 2–3 раза инфицируется Ch.p. В развитых странах её эпидемии наблюдаются один раз в 4–7 лет, а антитела к хламидиям выявляются у 50–70% населения среднего возраста [46,47]. Хламидии представляют собой мелкие, сферической формы грамотрицательные микроорганизмы и характеризуются облигатным внутриклеточным способом размножения и своеобразным жизненным циклом. Они могут существовать в трёх основных морфологических формах: в виде элементарного, ретикулярного и персистирующего тельца. Зрелой морфологической формой, способной взаимодействовать с клетками макроорганизма, являются элементарные тельца, которые, попадая через дыхательные пути, могут внедряться в эндотелиальные клетки и моноциты организма хозяина. После проникновения в клетку хозяина путём фагоцитоза элементарные тельца внутри увеличенных вакуолей, т.н. «включений», в процессе бинарного деления превращаются в ретикулярные или инициальные тельца. Последние способны к делению и являются вегетативной формой хламидий. Затем ретикулярные тельца снова трансформируются в элементарные тельца, которые высвобождаются из клетки путём её лизиса, начиная так новый жизненный цикл. Однако и элементарные тельца могут трансформироваться в метаболически не-

Поводом к интенсивному поиску связи атеросклероза с бактериальной инфекцией послужили данные о росте числа ССЗ после эпидемии респираторного хламидиоза в Сиэтле (США, 1967 г.) и Финляндии (1978г.). В 1988 г. финские исследователи П. Сайку, М. Лейнонен и др. сообщили о полученных серологических доказательствах наличия связи инфекции *Chlamidia pneumoniae* с хроническими формами ИБС и инфарктом миокарда [40]. Последующие множественные экспериментальные исследования на эту тему послужили основанием для проведения в конце 90-х годов двух международных симпозиумов, посвящённых связи инфекции и ССЗ [41,42]. На сегодняшний день вопросы ассоциации инфекции с атеросклерозом хотя и продолжают привлекать внимание, механизм этой связи остаётся неясным. И всё же, если по-прежнему в формировании атеросклероза придают значение инфекциям, то следует оговориться: речь может идти о хронически протекающей инфекции с явлениями **персистенции**. В этом случае объяснению способствует вполне естественная общность воспаления и атеросклероза, поскольку оба процесса формируют одни и те же клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные и гладкомышечные, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и, в меньшей степени, Т- и В-лимфоциты [43]. Как при воспалении, так и при атеросклерозе, в ответ на секрецию клетками рыхлой соединительной ткани интерлейкина-6, гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы [С-реактивный белок, сывороточный амилоид А (САА), гаптоглобин, альфа-1 ингибитор протеиназ, липопротеин (а) и фибриноген] [44]. Ключевым в атеросклеротическом воспалении многими считается снижение рецепторного поглощения клетками ЛПНП. Отсюда и прямые следствия этого процесса – накопление в крови и тканях, прежде всего в стенке артериальных сосудов, ЛПНП

активную форму персистирующего тельца и в таком «дремлющем» состоянии иногда на протяжении долгого времени находиться внутри клетки, оставаясь нечувствительными к воздействиям иммунной системы и антибиотиков [46,48].

с дефицитом в клетках эссенциальных (т.е. первичных) полиненасыщенных жирных кислот. Дефицит возникает потому, что их транспортной системой является именно ЛПНП и эта система по совокупности обстоятельств становится несостоятельной. Клинически как синдром воспаления, так и процесс атерогенеза, могут продолжаться длительное время, при этом периоды обострения чередуются с периодами ремиссии. Синдром воспаления неспецифичен: физиологические проявления его во многом одинаковы в ответ на: – (а) на микробную или вирусную инфекции, – (б) циркуляцию в крови денатурированных (модифицированных) макромолекул белка (ЛПНП, клеточные макроферменты, иммунные комплексы), а также – (в) в ответ на гибель клеток путём некроза [45].

Очевидно, исходя из возможности персистенции ретикулярных телец, приверженцы инфекционной теории продолжают настаивать, что воспалительная реакция, например, вызываемая *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирусом, *Helicobacter pylori* [49,50], играет определённую роль в патогенезе атеросклероза и выделяют следующие механизмы патогенного действия инфекционных агентов на сосудистую стенку [13]:

- повышение пролиферации гладкомышечных клеток и усиление их миграции (цитомегаловирус человека);
- защита клеток эндотелия от апоптоза, что приводит к избыточному их накоплению и увеличению размера атеросклеротической бляшки (цитомегаловирус, *Chlamydia pneumoniae*);
- ускоренное накопление липидов (цитомегаловирус, *Chlamydia pneumoniae*);
- повышение прокоагулянтной активности клеток эндотелия (цитомегаловирус, вирус простого герпеса);
- увеличение экспрессии цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, появление белков острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид С и др.), что приводит к порочному кругу гиперергической воспалительной реакции и, как следствие, – к поврежде-

нию эндотелия (практически все патогенные микроорганизмы из числа «подозреваемых»);

- увеличение уровня реактивных форм кислорода (ионы кислорода, свободные радикалы, пероксиды), вызывающих усиленное окисление липопротеинов высокой плотности (цитомегаловирус);
- аутоиммунные реакции; некоторые белки, вырабатываемые патогенами, гомологичны белкам человека, что может быть причиной возникновения аутоиммунной реакции, в частности, высокая степень гомологичности наблюдается для протеинов теплового шока (Heat Shock Protein – HSP), различных бактерий и человека (HSP 60) [51,52,53].

Уверенность сторонникам этой теории придают и результаты многих эпидемиологических исследований, которые указывают на наличие корреляции между уровнем серологических маркёров хламидийной инфекции (а именно антител к *Chlamydia pneumoniae* и/или циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК, содержащих хламидийный липополисахарид – антигенную детерминанту бактерии) и развитием атеросклеротического поражения сосудов [40,49,50,54-58]: инфекция *Chlamydia pneumoniae* изменяет липидный профиль крови больных, увеличивая концентрации в сыворотке крови триглицеридов и общего ХС, снижая уровень ХС ЛПВП и отношение ХС ЛПВП к общему ХС [59]. Также отмечается, что атеросклеротическое поражение сосудов сердца и последующее развитие ИБС «обязаны» хламидии пневмония: частота выявления антител к ней (серологический признак) у взрослых превышает 50% [40,49]: некоторые белки, производимые хламидиями, гомологичны белкам человеческого организма, что и может быть причиной возникновения аутоиммунной реакции. Более того, было установлено, что выявление повышенных титров антител и ЦИК служит существенным фактором риска острого инфаркта миокарда независимо от других факторов риска [54]. Тем не менее, сомнения в достоверности изложенных фактов не покидали научный мир, ибо ассоциация микроорганизмов с патологическим

состоянием должна была обязательно подтвердиться результатами гистологических исследований. И учёный мир не дремал.

В 1992 г. А. Шор и соавт. впервые идентифицировали *Chlamydia pneumoniae* в ткани поражённых артерий [60]. В дальнейшем инфекционные агенты были обнаружены в коронарных сосудах, сонных, бедренных и подколенных артериях, грудном и брюшном отделах аорты [50,58, 61–70], идентифицируя широкое распространение этой бактерии в сосудистой системе. Однако тропность инфекционного агента к тканям сердечно-сосудистой системы не является абсолютной, и бактерии *Chlamydia pneumoniae* также обнаруживаются в экстракардиальных тканях [66], а ряд исследователей [71–74] (вот ведь как!) вообще не подтверждает факт присутствия бактерий в атеросклеротически повреждённых сосудах.

Сторонники вирусной теории [имеются в виду разновидности герпес-вирусов Коксаки, вирус простого герпеса (ВПГ), 1-й и/или 2-й типы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барра и вирус гепатита А] развития атеросклероза также ищут ответ в повреждении эндотелия сосудов (для каждого из этих инфекционных агентов известны факты ассоциации с атеросклерозом [75,76–79]), хотя точный механизм поражения артерий вирусом остаётся загадкой. Правда, американский учёный E. Benditt [80] пытается решить одну из них предложенной им *моноклональной теорией* (1974), согласно которой атеросклеротическое поражение можно рассматривать как доброкачественно растущую опухоль, вызванную вирусами или химическими веществами окружающей среды. В то же время другие исследователи полагают, что причиной атеросклероза может быть полиинфицированность.

Вероятно, в поражённых вирусом эндотелиальных клетках артерий нарушается липидный обмен, что и обуславливает появление гиперхолестеринемии. Пока имеются лишь экспериментальные доказательства этой теории, но положение, что атеросклероз – процесс воспалительный и в эндотелии имеет хроническое течение – верифицируется высокими уровнями С-реактивного белка (СРБ ещё называют

белком острой фазы воспаления), и его повышение указывает на наличие «нестабильных» бляшек и провоспалительных цитокинов (как и при других видах воспаления). Моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты, «работающие» в ходе развития атеросклероза, – это типично воспалительные клетки. При атеросклерозе в ходе хронического воспаления также повышаются уровни реактивных форм кислорода вследствие дисбаланса (их синтез превышает уровень антиоксидантной защиты). Полагают, что наличие воспаления в бляшке (воздействие хламидии, пневмококка) делает её более уязвимой (повышается риск её разрыва), что благоприятствует развитию, например, острого коронарного синдрома (ОКС) – как было отмечено, серьезного состояния в клинике ИБС. В знаменитой Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большинство врачей Запада, декларируется: «Атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия». Подводя итог краткому изложению значимости проблемы воспаления в генезе атеросклероза, где всё ещё очень много неясного, можно привести (для сохранения сомнения) резюме Первого Международного симпозиума «Инфекция и атеросклероз» (Лион, Франция, 1998 г.): *инфекционные агенты не являются достаточной причиной развития болезни.*

В последнее время из агентов, причастных к атерогенезу, внимание исследователей привлекают нанобактерии. История их значимости ведёт своё начало с 1988 г., когда геологом Техасского университета Р.Фолком они впервые были обнаружены в виде овальных и призматических частиц диаметром 0,1 мкм в геотермальных источниках [81]. В 1996 г. нанобактерии выявили в марсианском метеорите, упавшем на Землю более двух миллионов лет назад, что дало импульс ряду новых теорий о происхождении жизни на нашей планете, признающих нанобактерии в качестве «космического начала» органической жизни на Земле [82]. Основание считать нанобактерии причастными к атерогенезу дали результаты исследований группы Дж.

Лиске (Клиника Мэйо, Рочестер, США), которые выделили эти микроорганизмы из кальцифицированных артерий и обнаружили в них ДНК и специфические антигены [83]. Из-за способности нанобактерий при физиологических концентрациях ионов кальция и фосфата осаждать соли кальция в виде кристаллов апатита [84,85] их рассматривают как потенциальный этиологический фактор патологической кальцификации в организме. Роль нанобактерий в атерогенезе связывают с их участием в кальцификации атеросклеротической бляшки. Свой вклад в решение этой проблемы вносят и казанские учёные, методом электронной микроскопии обнаружившие глобулярную структуру агрегатов гидроксиапатита в атеросклеротических бляшках и высказавшие предположение о бактериальном происхождении минерала [86] – предлагают рассматривать как потенциальный этиологический фактор патологической кальцификации в организме [87]. Роль нанобактерий в атерогенезе связывают с их участием в кальцификации атеросклеротической бляшки, что подтверждается многочисленными исследованиями, обнаружившими нанобактерии в поражённых атеросклерозом сосудах [88–90].

В тоже время хорошо известно, что в формировании атеросклеротической бляшки (морфологической основы атеросклероза) участвуют как общие, так и местные факторы. Очень многое зависит и от генетической предрасположенности организма к развитию атеросклероза. Если общие факторы [гиперхолестеринемия, рост концентрации холестерина ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП] сочетаются с местными (пролиферация гладкомышечных клеток, дезорганизация эндотелиальных клеток и повышение проницаемости сосудистой стенки) на уровне интимы артериальной стенки (её ранее всего поражает атеросклероз), то начинается формирование атеросклеротической бляшки. Причиной этого могут быть и инфекционные факторы (оксидантный стресс, гемодинамические нарушения). Повреждение эндотелия – это инициирующий момент атеросклероза и его развитие может быть обусловлено неблагоприятным

воздействием на эндотелий повреждающих факторов: СО – угарный газ (у курильщиков); гемодинамических факторов (например, внезапное повышение АД у гипертоников); вирусов (в РФ, полагают, лидером инфекционной коалиции является ВПГ [75]) и хламидии; окисленных (модифицированных) ЛПНП и нарушением синтеза NO (оксида азота). В зоне повреждения фиксируются тромбоциты, их активация приводит к каскаду клеточных реакций, способствующих формированию бляшки. Модифицированная теория включает сочетание липидных нарушений и повреждения эндотелия, дополняющих друг друга.

Таким образом, комплексное воздействие патогенетических факторов риска (затрагивающих рецепторный аппарат, эндотелий и липидный обмен) и обуславливает развитие сложных реакций развития атеросклероза. При этом выделяют три этапа формирования:

- прогрессирования – гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП, формирование атеросклеротических бляшек, например, в коронарных сосудах с развитием клинической симптоматики ИБС (появление стенокардии и развитие ИМ);
- обратного развития атеросклеротических бляшек;
- стабилизации.

1.3.2 Патогенетические аспекты атеросклероза

В последние годы в мировой медицинской науке принято выделять несколько основных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, ведущими из которых являются: – нарушения липидного обмена; – изменение состояния сосудистой стенки; – наследственный генетический фактор; – иммунные нарушения [91]. Все эти факторы достаточно тесно связаны друг с другом и постепенно, благодаря их дальнейшему изучению, обрастают всё новыми и новыми данными и гипотезами.

1.3.2.1 Нарушения липидного обмена

Нарушения липидного обмена достаточно подробно были рассмотрены выше. Значимость атеросклеротического поражения сосудов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы человека и смертности, связанной с ним уже не вызывает сомнений. На сегодня атеросклероз и его сосудистые проявления – ведущая патология, определяющая нарушения состояния здоровья человека с возрастом и его преждевременную смерть. Для наглядности и, как завершение изложения этой причины поражения артериального сосуда, весь предполагаемый морфологический процесс в динамике схематично представлен на рис. 18 (поперечный срез).

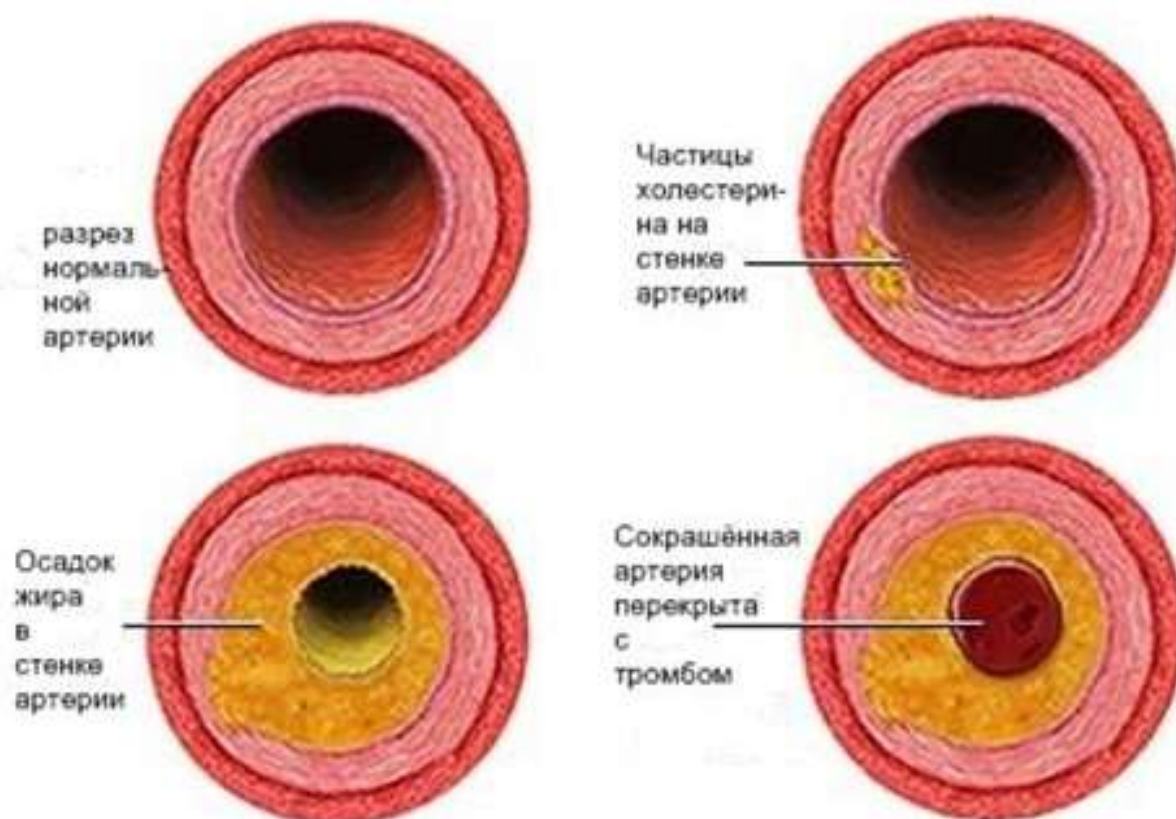


Рис. 18. Слева – направо, последовательно: просвет здоровой артерии; эндотелий повреждён и в трещину устремляется холестериновое покрытие; к сожалению, процесс нельзя остановить (как, например, ямочный ремонт дороги) и липиды продолжают накапливаться в сосудистой стенке, просвет сосуда уменьшается; возможная «конечная» стадия процесса – внутренний просвет сосуда перекрывается тромбом

Строение артерий. Стенки артерий состоят из трёх слоев, или оболочек: внутренней или эндотелия (состоит из слоя эндотелиальных клеток, расположенных на соединительном слое), средней (упругая эластичная ткань и волокна гладкой мускулатуры; этот слой наиболее выражен и «заведует» изменениями диаметра артерии) и наружной – адвентиции (состоит из соединительной ткани).

Стенки артерий отличаются значительной толщиной и эластичностью, так как им приходится выдерживать большое давление крови. Благодаря упругим и мышечным элементам артерии способны удерживать стенки в состоянии напряжения, могут сильно сокращаться и затем расслабляться, обеспечивая равномерный приток крови. В частности, сильной способностью к сокращениям отличаются малые артерии и артериолы. В процессе старения стенки артерий постепенно утолщаются, и одновременно увеличивается диаметр сосудов. В центральных артериях обычно растёт просвет сосуда, а в периферийных чаще становятся толще стенки. Определяющую роль в этих процессах играет старение волокон эластина — белка из группы склеропротеинов, заключающееся в росте содержания определённых аминокислот и отложении солей кальция. Процессу старения подвергаются и волокна коллагена, что проявляется в уменьшении длины цепочек и степени их скручивания, а также увеличением количества перекрестных связей.

Виды артерий:

- Эластический тип – аорта, крупные артерии. В стенке такой артерии – преимущественно эластические волокна, мышечных элементов практически нет.*
- Переходный тип – артерии среднего диаметра. В стенке – и эластические волокна, и мышечные элементы.*
- Мышечный тип – артериолы, прекапилляры.*

У здоровых лиц интима (внутренний слой) артерии состоит из монослоя эндотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране, которая в свою очередь лежит на внутренней эластиче-

ской мембране, отделяющей интиму от меди (средний слой стенки артерии). Гладкомышечные клетки вырабатывают коллаген и эластин, составляющих основу межклеточного матрикса. Основная роль гладкомышечных клеток состоит в поддержании определённой величины напряжения сосудистой стенки, уменьшая или увеличивая просвет артерии. У взрослых людей в интиме коронарных (сердечных) артерий обнаруживаются одиночные гладкомышечные клетки. Избирательность локализации атеросклеротической бляшки в определённых сосудистых областях (коронарные, бедренные, почечные артерии и аорта), вероятно, объясняются особенностями кровотока в этих артериях. Возможно, имеют значение как скорость прохождения крови, так и характер потока крови (рис. 19, 20 из [92]).

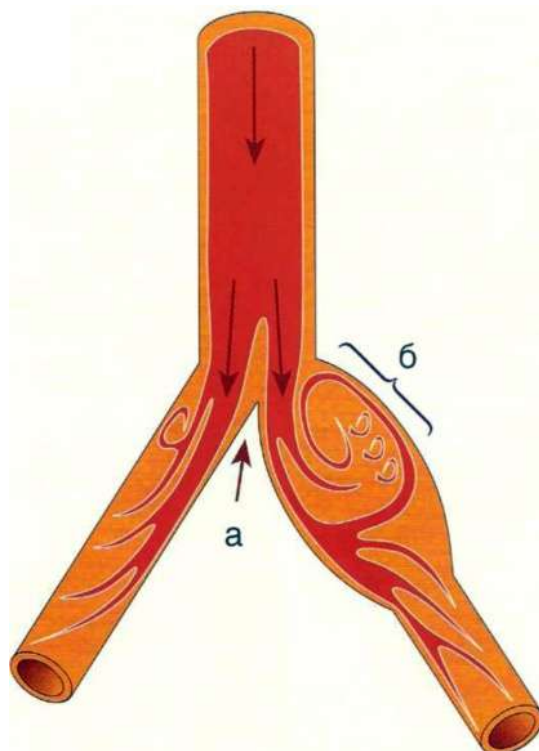


Рис. 19, схема. Распределение внутрисосудистого давления крови в участках бифуркации артерии, рассекающей поток крови на два русла: в зоне (а) сосудистая стенка испытывает наибольшее давление и создаётся максимальное напряжение сдвига; у противоположной стенки сосуда (б) создаётся завихрение потока, скорость движения крови снижается, напряжение сдвига минимальное

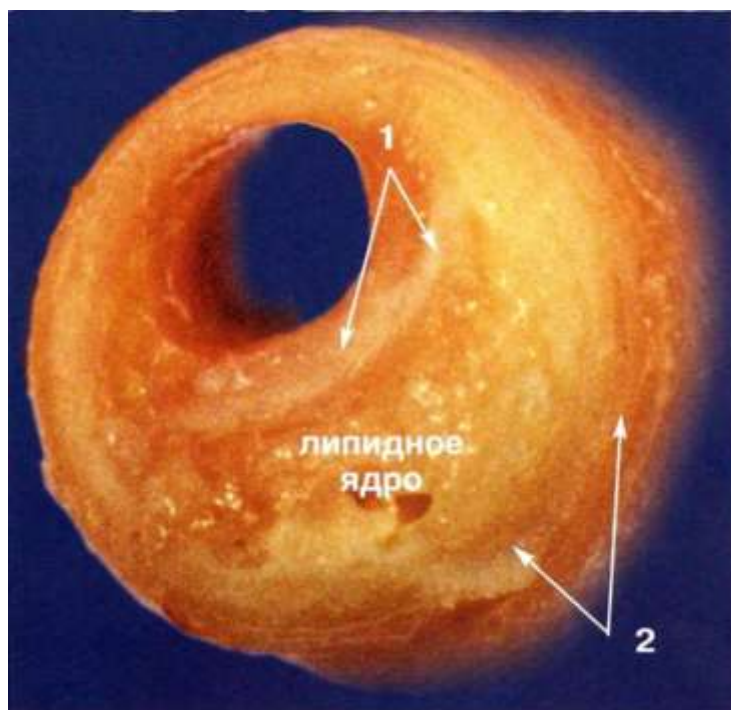


Рис. 20. Поперечный срез коронарной артерии в участке сформировавшейся атеросклеротической бляшки. Массивное липидное ядро имеет вид полулуния. Ядро заключено в фиброзную капсулу. 1 – фиброзная покрывка – участок капсулы, обращенный в просвет коронарной артерии. 2 – ложе бляшки – участок капсулы, граничащий с мышечной оболочкой

1.3.2.2 Дисфункция эндотелия сосудов

Изменение состояния сосудистой стенки позволяет полагать, что атерогенез является комплексным процессом. Дисфункция эндотелия сосудов предшествует атеросклеротическим изменениям в них.

Эндотелий – монослой пограничных клеток между кровью и мышечным слоем сосуда, реагирующий на механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки, чувствительный к различным физико–химическим повреждениям, которые приводят к адгезии тромбоцитов, развитию тромбоза, липидной инфильтрации. Эндотелиальные клетки сосудов представляют собой активный секреторный орган, диффузно рассеянный по всем тканям.

Они выполняют функции транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе и регуляции многих биологически активных субстанций (факторов роста, вазоактивных веществ, гормонов, анти- и прокоагулянтных медиаторов). Кроме того, они контролируют диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, обеспечивая тем самым гемоваскулярный гомеостаз. Основными свойствами клеток эндотелия являются:

- атромбогенная, включающая синтез эндотелиоцитами факторов, активизирующих свёртывание крови (тромбопластина, тромбоксана, тромбомодулина) и антикоагулянтных факторов (простациклина), при этом первостепенное значение имеют физико-химические свойства гликокаликса [гиперхолестеринемия в атерогенезе, впервые показанная ещё в 1912 г. Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым, способствует повреждению эндотелия и прежде всего его гликокаликса (от англ. *glycocalyx* – обогащённая углеводами периферическая зона внешнего поверхностного покрытия мембраны)].
- барьерная, связанная с рецепторами, цитоскелетом эндотелиоцитов, базальной мембраной;
- сосудисто-регуляторная, при которой в результате связывания вазоактивных веществ с рецепторами, в эндотелиальных клетках синтезируются либо факторы расслабления, либо сокращения гладких миоцитов;
- сосудообразующая, иначе неоваскулогенез (новообразование сосудов).

Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются:

- изменение скорости кровотока;
- тромбоцитарные факторы;
- циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II);
- гипоксия.

С эндотелиальной дисфункцией ассоциируются все основные факторы риска атеросклероза: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (отношение содержания ЛПНП к ЛПВП как 5:1), гипертриглицеридемия, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, гиподинамия. Нарушения в функции эндотелия, по-видимому, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС и хронической сердечной недостаточности.

Патогенез этих болезней связан с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций – усилением роли одних и ослаблением функционирования других. Основное значение в механизме развития дисфункции эндотелия имеют: окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины, ангиотензин II (АП), а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота. Окисленный ХС ЛПНП и повышение артериального давления (АД), а также курение, в настоящее время считаются наиболее важными причинами развития дисфункции эндотелия. Также на функцию и реактивность эндотелия влияют и процессы старения организма.

Снижение активности образования липолитических ферментов в эндотелии ускоряет инфильтрацию сосудистой стенки липидами. Исследования нарушения регуляции сосудистого тонуса при гиперлипидемии легли в основу концепции, согласно которой извращённая вазомоторная реакция эндотелия, проявляющаяся либо в виде спазма артерии, либо в виде отсутствия какой-нибудь сосудистой реакции представляет собой инициальный этап развития атеросклероза. При этом последовательность развития атеросклероза на фоне старения может выглядеть следующим образом:

- образование свободных радикалов в эндотелиальных клетках;
- понижение продукции и истощение запасов оксида азота (NO);
- понижение эластичности сосудистой стенки;

- понижение синтеза простаглицлина (в результате нарушается паритет с тромбоксаном, ответственным, в том числе, и за спазм сосудов); отсюда и:
 - угнетение синтеза тромбомодулина;
 - возрастание агрегационной способности тромбоцитов;
- а также:
- индукция тканевого фактора;
 - стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток;
 - итог – атеросклероз.

В настоящее время всё большее значение придаётся нарушениям обмена серотонина при ИБС [92а] и ишемической болезни мозга (ИБМ). Так, показано, что у больных ИБС повышена концентрация серотонина в крови, причём эта зависимость более характерна для пациентов моложе 70 лет (в эксперименте нам удалось выявить положительное инотропное действие серотонина на сердце [92б] и на неё не влияет наличие других факторов риска ИБС. Серотонин, воздействуя на стенку неизменённой артерии, вызывает вазодилатацию, что обусловлено активацией 5–НТ (нуклеотидаза) 2 рецепторов эндотелия и высвобождением вслед за этим эндотелиального фактора релаксации – ЭДРФ. Если же эндотелий повреждён или не способен синтезировать ЭДРФ (что наблюдается в регенерировавшем эндотелии, при усиленном захвате ХС), то серотонин достигает гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. Вазодилатация также может быть вызвана ингибированием (торможением) адренергической нейротрансмиссии путём активации 5–НТ1–рецепторов в симпатических нервных окончаниях, и прямым ингибирующим действием на гладкомышечную клетку через 5–НТ1–рецепторы. В нормальных артериях серотонинергическая иннервация существует для предотвращения развития вазоспазма артерий в ответ на гиперперфузию, вызванную гиперкапнией. Повышение содержания серотонина в головном мозге также может происходить при его ишемии, агрегации тромбоцитов, нарушении проницаемости гематоэнцефалического

барьера, гибели серотонинергических нейронов. Происходящая в этих случаях под действием серотонина вазоконстрикция объясняется тем, что при гипоксии эндотелий не осуществляет захват серотонина, и он проникает в ткани, к рецепторам гладких мышц.

Нарушение эндотелиальной функции имеет большое значение уже на ранних этапах развития атеросклероза, когда артерии внешне ещё не изменены. Уровень продукции ЭДРФ зависит от так называемого напряжения сдвига на поверхности эндотелия и определяется скоростью кровотока. Состояние эндотелия во многом определяет реакцию сосудов на различные воздействия. При деэндотелизации может наблюдаться, например, парадоксальная реакция на ацетилхолин, гистамин или гиперкапнию в виде сужения сосуда [93].

1.3.2.3 Генетические факторы

Следует отдельно рассматривать генетические факторы в отношении атеросклероза в целом и в отношении дислипидемий. В основе наследственной (семейной) гиперхолестеринемии лежит обусловленный мутацией генов недостаток рецепторов к ЛПНП, вследствие чего отмечается высокое содержание ХС, ЛПНП и ЛПОНП в плазме крови; семейная гиперхолестеринемия является одним из наиболее неблагоприятных факторов развития сердечно–сосудистых заболеваний [94,95].

Также к синдромам с генетическими нарушениями липидного обмена относится так называемый метаболический синдром X (рис. 21).

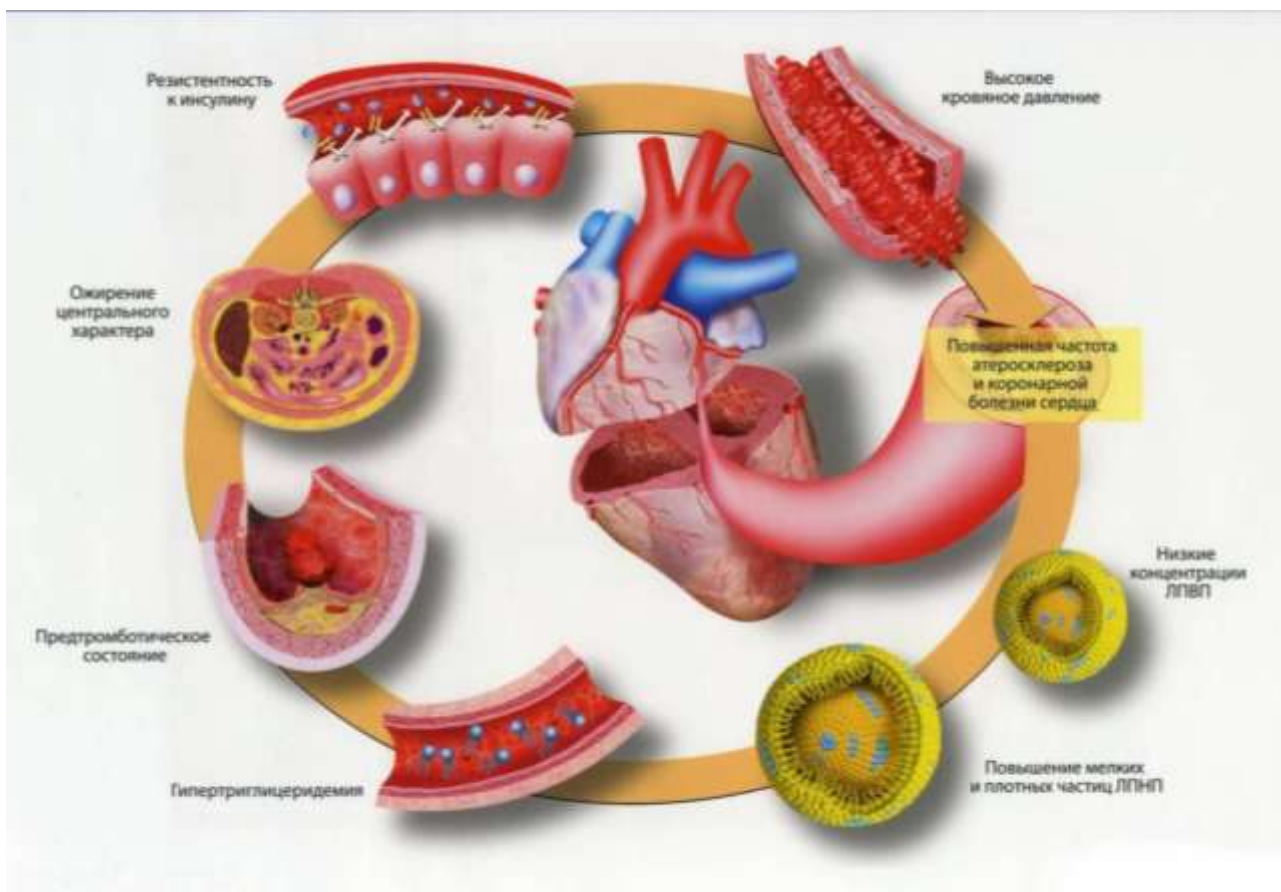


Рис. 21. Метаболический синдром и атеросклероз [Своего рода континуум развития патологии : от низкой концентрации ЛПВП к (по кругу справа-налево) патологии]

Термином «метаболический синдром» обозначают комбинацию нескольких факторов риска (см. рис. 21), которые сочетаются с центральным ожирением (здесь и низкий уровень ЛПВП, гипертриглицерид- и гипергликемии и артериальная гипертензия; у таких пациентов уровень ТГ может быть высоким, а уровень ЛПВП – низким), и повышают риск развития сахарного диабета (обычно 2 типа) и ССЗ. Таким образом, метаболический синдром (внимательно рассмотрите рис.21) – это сочетание сердечно-сосудистых факторов риска у больных с ожирением или инсулинорезистентностью. Его наличие указывает на повышенный риск развития ССЗ, однако этот риск не выше, чем при простом сочетании указанных факторов риска [23]. Образ жизни оказывает выраженное влияние на все компоненты метаболического синдрома, а его улучшение имеет ключевое значение в лече-

нии этого состояния. В первую очередь необходимо добиваться снижения массы тела и дозированного увеличения физической нагрузки.

1.3.2.4 Иммунные нарушения

В генезе атеросклеротического поражения немаловажную роль играет иммунный ответ организма с формированием аутоантител. По данным Pierce [96] иммунный ответ (появление специфических иммуноглобулинов -IgG) одновременно даже на несколько патогенных начал является независимым фактором риска дисфункции эндотелия, а также наличия и степени тяжести коронарной (ишемической) болезни сердца. Предположительное формирование «неоантигена», т.е. аутоиммунного комплекса «липопротеин+антитело» позволяет рассмотреть атеросклеротический процесс как процесс эндотоксический или аутоиммунное воспаление. В состав таких комплексов в качестве антигена входят ЛПНП и ЛПОНП. Появление у липопротеинов аутоантигенных свойств является результатом их модификации и перекисного окисления. *Окислительная модификация ЛПНП увеличивает их атерогенность.*

Таким образом, в развитии атеросклероза можно проследить несколько последовательных стадий:

- стадия образования липидных пятен: начальная стадия; ограниченные участки стенок артерий пропитываются молекулами жиров (возникновение липидных пятен). Эти участки имеют вид желтоватых полосок, расположенных по длине артерий. На этой стадии нет никаких нарушений циркуляции крови, симптомы болезни отсутствуют;
- стадия образования фиброзной бляшки. Липидные пятна и полоски пропитываются фракциями ХС и клетками крови; в них прорастают мышечные клетки; образуется так называемая фиброзная бляшка, поверхность бляшки поднимается над внутренней по-

верхностью сосуда, вызывает сужение просвета сосуда и нарушение циркуляции крови;

- образование осложнённой бляшки – заключительная стадия. Возможные варианты эволюции фиброзной бляшки таковы: разрыв бляшки и высвобождение распавшихся тканей в просвет сосуда, что приводит к закупорке сосудов сердца, головного мозга, почек попавшими в кровоток частицами разрушенной стенки артерии; возникает клиника поражённого органа;
- образование тромба – следует за разрывом бляшки. Тромб формируется из оседающих на месте разрыва клеток крови и особого белка – фибрина; может быть причиной возникновения инфаркта миокарда, инсульта, гангрены нижней конечности (осложнения атеросклероза).

1.3.3 Поражение сосудов по отношению к их калибру и локализации

Выше отмечалось, что атеросклероз классически определяется как хроническое заболевание с поражением крупных и средних артерий эластического типа с первоначальным повреждением их интимы (рис. 18) и последующим распространением патологического процесса на среднюю и наружную оболочки артерий с изменением, в основном, внутреннего диаметра. Однако в 1976 г. было установлено [97], что патологический процесс сопровождается и наружной деформацией сосуда (рис. 22), при этом изменяются не только крупные сосуды, но и сосуды системы микроциркуляции, с повышением частоты атеросклеротического стеноза сосудов в возрасте старше 60 лет.

В 1976 г. Росс и Харкер предложили модификацию оригинальной гипотезы Р.Вирхова «реакции на повреждение», в которой повреждение эндотелия считалось начальным этапом атерогенеза. Авторы предположили, что любая причина, включая гиперхолестеринемию, вызывает повреждение и прилипание тромбоцитов к артериаль-

ной стенке. За этим следует пролиферация гладкомышечных клеток меди и их миграция в интиму. Последующие работы показали, что подобная цепь процессов может вызываться влиянием так называемого тромбоцитарного фактора роста (есть и другие) на гладкомышечные клетки. Недавно Р. Росс пересмотрел свою гипотезу на основании фактов, полученных с помощью электронной микроскопии сосудов обезьян с индуцированной гиперхолестеринемической диетой. Согласно этим данным, спустя две недели после начала такой диеты, на эндотелиальной поверхности артерий образуются кластеры моноцитов. Эти моноциты затем проникают под эндотелий, и, накапливая липиды, превращаются в так называемые пенистые клетки, то есть макрофаги, содержащие большие количества этерифицированного ХС [98]. Повреждение эндотелия играет пусковую роль в цепи событий, приводящих к гуморальному ускорению роста гладкомышечных клеток и фибробластов (цит. [5], с.107).

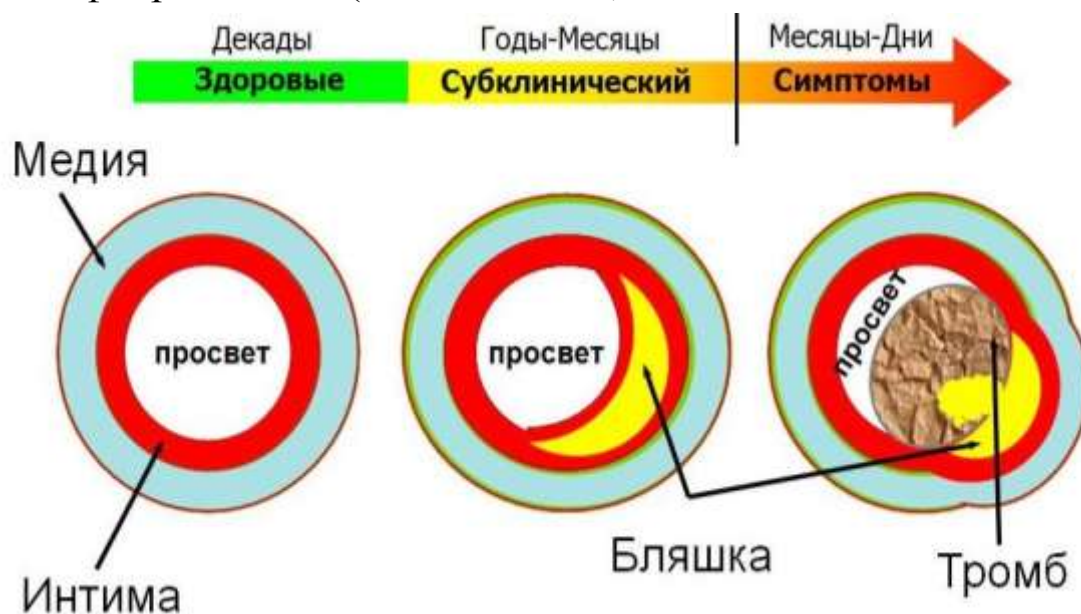


Рис. 22. Представлено последовательное ремоделирование сосудистой стенки. Увеличение размеров липидного ядра со смещением атеросклеротической бляшки в наружном направлении и увеличением наружного диаметра артерии. Такое изменение сосуда происходит при высокой активности воспалительного процесса в адвентиции (лат.adventicus – внешний, в данном случае – внешняя оболочка стенки кровеносного сосуда) и локальной атрофии гладкомышечного слоя

Далее, в стенке сосуда образуются аутоиммунные комплексы липопротеин-аутоантитела (ЛП-АТ), в свою очередь, поглощаемые макрофагами, которые превращаются в пенистые клетки – происходит накопление ХС. Избыточное накопление ХС в цитоплазме макрофага ведёт к его гибели, а свободный холестерин проникает в стенку сосуда.

Затем происходит изоляция этого холестерина коллагеном с образованием фиброзной капсулы – так возникает бляшка, структурный элемент атеросклероза (рис. 23).

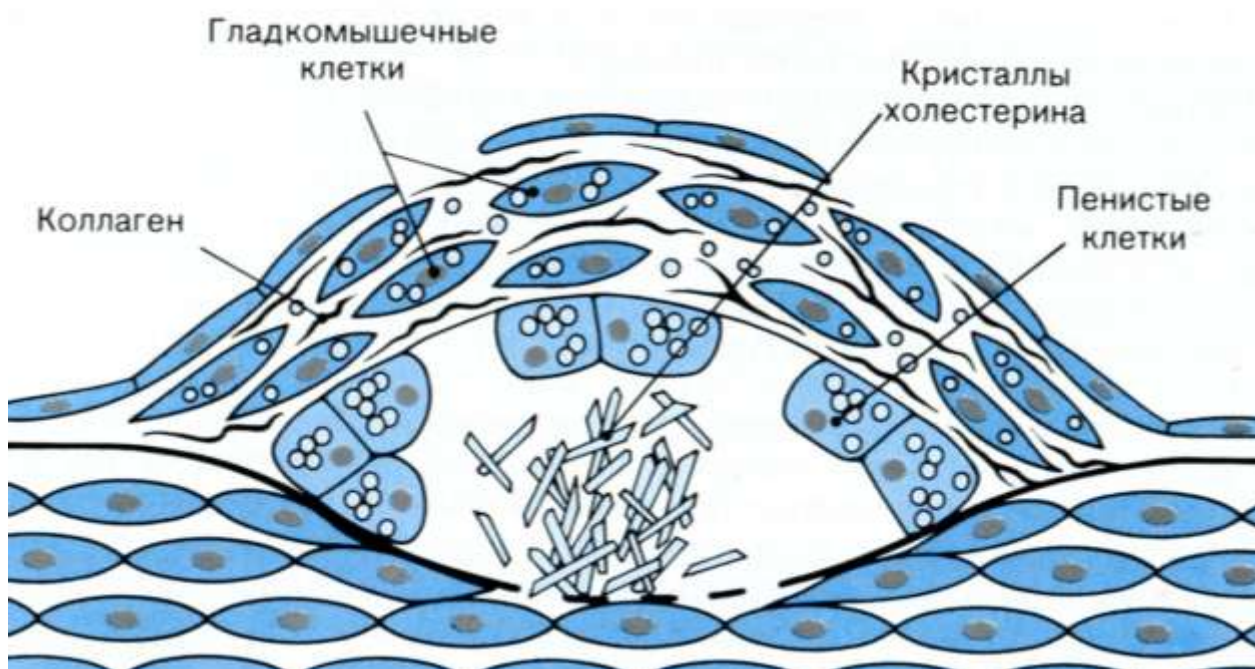


Рис. 23. Схематическое изображение атероматозной бляшки. Покрышка содержит коллаген и гладкомышечные клетки, а ядро состоит из пенистых клеток и кристаллов внеклеточного ХС (из [5], с.106)

В дальнейшем эта капсула насыщается солями кальция, что приводит к потере эластичности сосудов (склероз). Чаще всего это происходит в местах разветвления сосудов (рис. 24).

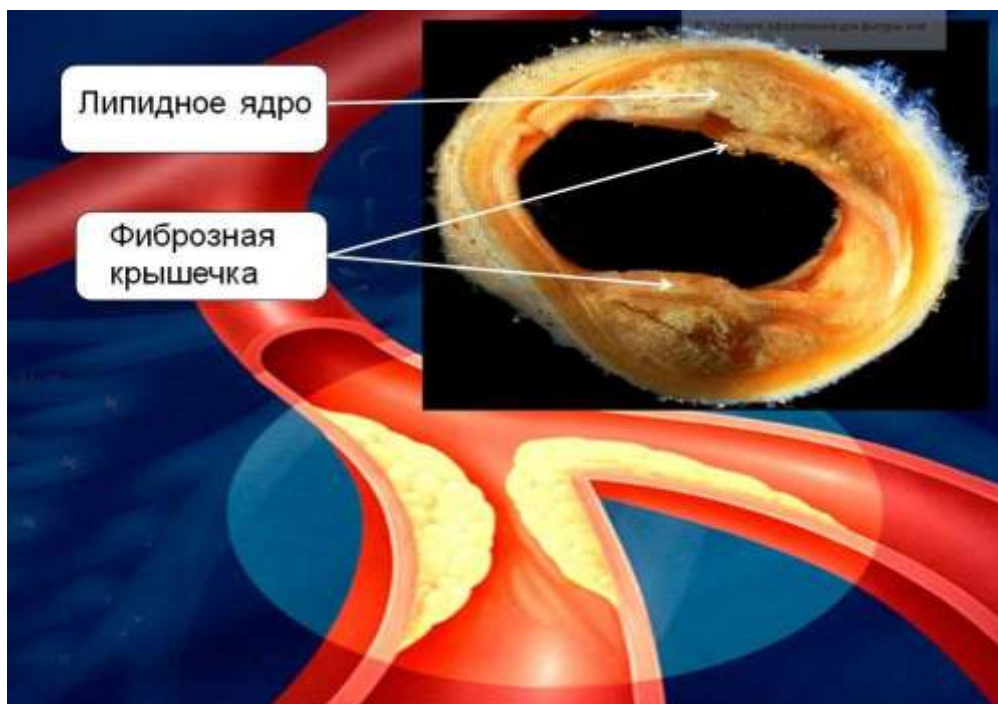


Рис. 24. Схема развития атеросклероза в артерии

Таким образом, согласно принятой морфологической классификации атеросклероза, процесс подразделяется на следующие стадии:

- 1 – липоидные (липидные) пятна и полосы (липоидоз),
- 2 – липоидные (липидные) пятна и фиброзные бляшки (липосклероз),
- 3 – липоидные (липидные) пятна, фиброзные бляшки и осложнённые поражения (изъязвления, кровоизлияния, тромбы), атероматоз,
- 4 – липоидные (липидные) пятна, фиброзные бляшки, осложнённые поражения и обызвествления (атерокальциноз),
- 5 – атероматоз с формированием язв и кальциноз с изъязвлением (например, рис. 4 а и б).

Современные представления о патогенезе атеросклероза позволяют сформулировать общее представление о нём в следующем виде: «Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалением, отложением патологически мо-

дефицита липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда».

ГЛАВА 2

ДИАГНОСТИКА. ФАКТОРЫ РИСКА. ПРОФИЛАКТИКА. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Необходимо подчеркнуть, что новые знания об атеросклерозе постоянно накапливаются. Их значимость для понимания механизмов атерогенеза и, особенно, для разработки новых подходов к эффективной антиатерогенной терапии будет определяться в основном тем, насколько адекватно они встраиваются в фундаментальную теорию патогенеза атеросклероза, сложившуюся к настоящему времени.

Помимо гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипоальфалиппротеинемии (ЛПВП) применительно к атеросклерозу и ИБС к факторам риска относятся:

1. возраст;
2. принадлежность к мужскому полу;
3. артериальная гипертензия;
4. курение;
5. сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе;
6. ожирение;
7. недостаточная физическая активность;
8. особенности личности и поведения;
9. наследственные факторы;
10. подагра;
11. мягкость питьевой воды.

2.1 Диагностика атеросклероза

Диагностика атеросклероза должна основываться в первую очередь на биохимическом исследовании крови. В настоящее время во всем мире пришли к заключению, что для практической деятельности достаточно трёх основных показателей: общий холестерин, холесте-

рин ЛПВП и триглицериды. Получив результаты указанных анализов, с помощью несложных расчётов можно определить как минимум 5 липидных показателей, в т.ч. количество холестерина в ЛПНП и в ЛПОНП. Для расчётного определения и перевода в ммоль/л значение холестерина в мг/дл надо разделить на 38,5, а значение триглицеридов в мг/дл на 88,5.

Можно использовать также определение содержания в крови апо А- и апо В-белков. Наиболее удобным и хорошо себя зарекомендовавшим является спектрофотометрический метод оценки концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов. Приходится лишь сожалеть, что большинство из нас недооценивает необходимость своевременного проведения таких исследований.

2.2 Факторы риска атеросклероза и коррекция атерогенных дислипидемий

Исходя из современных представлений, выделяют три стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом: популяционную, стратегию высокого риска и вторичную профилактику. Эти три стратегии дополняют друг друга. Популяционная стратегия имеет ключевое значение, т.к. она предполагает уменьшение факторов риска на уровне всей популяции за счёт изменения образа жизни и не требует медицинского обследования. Две другие стратегии направлены на снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов группы высокого риска и больных с ССЗ (вторичная профилактика). Знание факторов, способствующих развитию атеросклероза, особенно важно для его профилактики, т. к. влияние устранимых и потенциально устранимых обстоятельств можно ослабить или совсем исключить. Отсюда и возможности прогноза, который во многом определяется поведением и образом жизни самого пациента. Устранение неблагоприятных факторов риска и активная медикаментозная терапия позволяют задержать развитие атеросклероза и до-

биться улучшения в состоянии пациента. При развитии острых расстройств кровообращения с образованием очагов некроза в органах прогноз ухудшается.

Каковы цели профилактических мероприятий для коррекции атерогенных дислипидемий? Их две:

1. Сохранение низкого сердечно-сосудистого риска и снижение высокого риска.
2. Достижение целевых значений факторов риска.

К факторам риска атеросклероза причисляют: курение, стрессы и переедание; вредно повышенное потребление животных жиров, а значит и холестерина, совокупно с низким потреблением растительных масел и клетчатки, что увеличивает уязвимость интимы сосудов (из-за дефицита витамина Е и С, кверцетина, избытка свободных радикалов).

Большое значение имеет дислипидемия. Её характеризуют высокая концентрация холестерина ЛПНП, снижение концентрации ЛПВП, повышение уровня триглицеридов, сочетание с инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом. Последние три фактора в сочетании с артериальной гипертензией называют метаболическим синдромом, с которым связывают и развитие ИБС. На рис. 21 показаны этапы развития этого процесса.

Любые профилактические мероприятия по коррекции нарушений липидного обмена включают немедикаментозные и медикаментозные вмешательства.

Первичную профилактику (немедикаментозная) проводят у здоровых людей, у которых имеются факторы сердечно-сосудистого риска, а вторичную - у больных с проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний (см. Приложение).

В 2004 году закончилось очень крупное исследование (более 500 медицинских центров) Interheart. В результате анализа большой базы данных эксперты пришли к выводу, что основными факторами риска

атеросклероза / ИБС являются: курение, артериальная гипертензия, дислипидемия (изменения в показателях липидов), сахарный диабет 2 типа, увеличение объёма талии (у мужчин более 94, женщин – более 82 см), стресс, малоподвижный образ жизни, малое потребление овощей и фруктов, злоупотребление алкоголем.

Имеет значение и патология гепатобилиарной системы (печень, желчевыводящая система, состояние двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы).

Существует и более расширенный перечень факторов риска, способствующих атеросклеротическому поражению, что, естественно, повышает и вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений по мере увеличения числа и выраженности этих факторов риска, к которым относятся:

- принадлежность к более старшим возрастным группам;
- период постменопаузы для лиц женского пола;
- курение;
- наличие артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм рт.ст.);
- недостаточная физическая активность (отсутствие активных физических упражнений, по крайней мере 3 раза в неделю по 30 мин);
- избыточная масса тела (превышение на 20% от идеальной);
- семейная предрасположенность к ИБС (наличие у одного, обоих родителей и/или у братьев и сестёр случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта в возрасте до 55 лет);
- наличие хронических заболеваний, обуславливающих вторичную дислипидемию:
 - сахарный диабет I и II типов;
 - нефротический синдром;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - гипотиреозидизм.

2.3 Основные аспекты сердечно-сосудистой профилактики

В декларации Европейского союза, принятой в Люксембурге 29 июня 2005 г., были выделены следующие основные аспекты сердечно-сосудистой профилактики: отказ от курения, адекватная физическая активность, здоровая пища, снижение избыточной массы тела, нормализация артериального давления, нормализация состава липидов плазмы.

2.3.1 Прекращение курения (!) – отказ от курения

Прекращение курения (!) – отказ от курения. В исследовании Interheart 2004 – было показано, что курение является фактором риска № 1 сердечно-сосудистой патологии. Исследованиями убедительно доказано, что курение оказывает неблагоприятное влияние на здоровье [102] и рис. 25, где представлены заболевания, вызываемые в том числе и влиянием никотина/курения наглядно это демонстрирует. Нежелательный эффект зависит от числа выкуриваемых сигарет и длительности курения. Курение усиливает эффект других сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, пол, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Следует прилагать все усилия, чтобы убедить курящего/больного прекратить курение. Пассивное курение также повышает риск многих заболеваний, в том числе связанных с атеросклерозом [103]. Сочетание атерогенных дислипидемий с курением резко повышает суммарный риск ССЗ.

Введение запрета на курение в общественных местах привело к быстрому уменьшению числа развивающихся инфарктов миокарда (Основное событие научной сессии Американской коллегии кардиологов 2003 г. / Кардиология. – 2003. – №6. – С.69-70).



Рис. 25. Болезни, вызываемые курением

2.3.2 Адекватная физическая активность

Увеличение физической активности. Оптимальная физическая активность (по крайней мере 30 мин в день) – неотъемлемая часть здорового образа жизни и средство профилактики многих заболеваний человека, в том числе и сердечно-сосудистых, обусловленных атеросклерозом. Лицам без клинических проявлений атеросклероза рекомендуется любой (на их выбор) вид физической активности или спорта. Предпочтение отдают аэробным физическим упражнениям – наиболее доступный вид из них – ходьба. Последнее время распространился скандинавский вариант ходьбы – с палками, что способствует активному движению грудной клетки, а, значит, и аэрации. Заниматься следует 4–5 раз в неделю по 35–40 мин до достижения частоты сердечных сокращений (определяемой обычно по частоте пульса).

са) 65–70% максимальной для данного возраста. Максимальную частоту сердечных сокращений можно рассчитать по формуле: $220 - \text{возраст (лет)}$. Больным с ишемической болезнью сердца и другими ССЗ режим физических нагрузок подбирают индивидуально, с учётом результатов нагрузочного теста (обычно по данным 6-ти минутной ходьбы – сколько метров пройдёт в доступном для себя темпе). Главный кардиохирург РФ Л.А.Бокерия утверждает (приводит ссылки), что два часа ходьбы в неделю продлевают нам жизнь на семь лет!

2.3.3 Здоровая диета

Суть *правильного питания* не в том, чтобы вовсе избавиться от холестерина, а в том, чтобы контролировать его количество. На это указывают и рекомендации ВОЗ, которая установила предельный уровень потребления пищевого холестерина – 300 мг в день (для «сердечников» и людей из группы факторов риска по атеросклерозу – 200 мг).

Человек получает холестерин двумя путями. С одной стороны, он поступает в наш организм извне (экзогенный холестерин) с принимаемой пищей животного происхождения. Особенно много его в яичном желтке, мясе млекопитающих, птицы, рыбы, морепродуктах, цельномолочных жирных продуктах. Важно знать и помнить, что продукты с высоким содержанием насыщенных жиров часто содержат много калорий. Именно из-за этого высококалорийные продукты вредны для нашего здоровья. Но от холестерина зависит прочность, эластичность, проницаемость и долговечность клеток. Холестерин также участвует в синтезе витамина D, половых и стероидных гормонов, защищающих наш организм от неблагоприятных воздействий внешней среды.

Для сравнения: в одном желтке куриного яйца содержится порядка 200 мг холестерина. Выходит, правы те, кто настойчиво рекомендует отказаться от подобных продуктов? Но в том-то и дело, что,

кроме потенциально вредного холестерина, в яйцах есть ещё холин и лецитин, которые, напротив, предотвращают развитие атеросклероза! В 90-е годы учёные вычислили, что в одном яйце содержится в 4 раза больше лецитина, чем того требуется для нейтрализации присутствующего в нём холестерина. И поэтому уровень холестерина в крови любителей глазуньи хоть и поднимается, но незначительно. Конечно, это вовсе не значит, что яйца можно есть в неограниченных количествах – соблюдать чувство меры очень важно. Надо также знать, что относительно мало холестерина содержится в нежирных сортах мяса, птицы, рыбы. Среднее содержание – в сметане, сыре, говяжьей печени. Высокое – кроме яиц, ещё в мозгах, жирных сортах мяса и рыбы. В отличие от высокого артериального давления, например, или сахарного диабета, высокий уровень холестерина в организме себя никак не проявляет, хотя его показатель в 7,2 ммоль/л кардиологами принимается за два фактора риска, а это означает, что человек, не контролирующийся уровень холестерина, подвергает себя более повышенному (в два раза!) риску возникновения инфаркта или инсульта.

С другой стороны, холестерин синтезируется самим организмом (эндогенный холестерин). Известно, что здоровому человеку для нормальной жизнедеятельности ежедневно требуется 1000 мг холестерина, и около 80% этого вещества организм вырабатывает самостоятельно. Особенно много его образуется, как уже отмечалось, в печени (80%), затем в стенке тонкой кишки (10%) и коже (5%). Относительно небольшой избыток или недостаток холестерина в рационе организм компенсирует изменением синтеза собственного холестерина. То есть, например, если человек начинает потреблять меньшее количество холестерина, организм увеличивает синтез собственного холестерина для восполнения своих потребностей.

Поскольку холестерин столь важен для нормальной жизнедеятельности организма, поступление его с пищей дополняется (при недостатке поступления) синтезом в клетках почти всех органов и тканей.

Холестерин – предшественник жирорастворимого витамина D, критически необходимого для обмена кальция. Это особенно важно для костных тканей (в любом возрасте), нервной системы, выработки инсулина, поддержания мышечного тонуса, минерального обмена, системы иммунитета, а также для нормального роста и развития ребенка. Холестерин также относится к веществам из категории природных стероидов, которые способствуют выработке гормонов и наращиванию мышечной массы. Для производства половых гормонов и гормонов надпочечников организм использует холестерин в качестве строительных блоков. Эти гормоны необходимы для реализации многих функций организма:

- противовоспалительных свойств;
- управления транспортом основных электролитов натрия и калия;
- увеличения либидо с возрастом, а также эффектов антистарения;
- здоровой плотности костной ткани и прочности костей;
- регуляции уровня кальция в крови с помощью витамина D;
- регуляции менструального цикла;
- повышения внимания, памяти и энергии организма.

Холестерин необходим для нормальной деятельности серотониновых рецепторов в мозге. *Серотонин – вещество, ответственное за хорошее настроение.* Химическим сигналом, с помощью которого глиальные клетки мозга побуждают нейроны к образованию новых синапсов [нейроглия (от греч. *neurion* – жила, нерв и *glia* – клей) – клетки в головном и спинном мозге, заполняющие пространства между нейронами и мозговыми капиллярами; служат для защиты и опоры нейронов, обеспечивают реактивные свойства нервной ткани – образование рубцов, участие в реакциях воспаления и др.] оказался холестерин.

Если мы хотим получить пользу от холестерина, то должны знать правило «золотой середины». Всегда хорошо то, что в меру. И

если наша диета будет разнообразной, содержать много овощей и фруктов и малокалорийных продуктов, то будет и здоровье в норме. Ведь холестерин – это не только полезное, но и необходимое для нашего организма вещество.

Существуют принципы здорового питания, в том числе рекомендованные и диетологами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

1. Зерновые продукты (6–9 кусочков хлеба, 1 порция каши, мюсли или маленькая булочка, 1 порция макарон или риса) = 300 г.
2. Картофель: 3–4 картофелины = 150 г.
3. Овощи, фрукты, ягоды: 2 порции салата или овощей; 2–3 фрукта или порции ягод = 500 г.
4. Молочные продукты: 3 стакана молочных продуктов = 500 г; 2–3 кусочка сыра = 20 г.
5. Мясо, рыба, яйцо: 3 порции мяса, рыбы или яиц = 180 г.
6. Жиры, сахар: 1 ст. ложка растительного масла, 3 порции сливочного масла (1 порция – 6 гр.) = 35 г + сахара 50 г.

При этом обязательно с ежедневной физической активностью!

В организме холестерин переносится в виде комплексов со специальными белками-переносчиками: липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), которые регулируют баланс холестерина в клетках. ЛПНП обеспечивают потребности организма в холестерине, а ЛПВП предупреждают его избыточное накопление. Условно такие «холестерины» мы подразделили на «плохие» (ЛПНП) и «хорошие» (ЛПВП). У «плохих» – низкая плотность: именно они, оседая на внутренней стенке артерий, образуют атеросклеротические бляшки. «Хороший» холестерин имеет высокую плотность и служит для борьбы с вредным «собратом»: он забирает из клеток и стенок артерий «плохой» холестерин и отводит его для утилизации в печень [вот почему так важно иметь здоровую печень или гепатобилиарную систему (см. стр. 80)]. Как упоминалось выше, в отличие от «плохого», «хороший» холестерин не поступает с пищей, а вырабатывается

организмом. Уровень «хорошего» холестерина можно повысить под влиянием систематических средних или умеренных физических нагрузок (предпочтительнее!), а также (полагают – во всяком случае есть публикации) при употреблении 1 бокала хорошего сухого красного вина в день (но, видимо, не более!).

Система рекомендаций ВОЗ по правилам питания, препятствующего развитию ССЗ, обусловленных атеросклерозом, представлена на рис. 26.



Рис. 26. Продукты с различным содержанием холестерина

Международными исследованиями доказано, что диетическое и медикаментозное снижение уровня холестерина в плазме крови способствует предупреждению развития ССЗ и их осложнений, снижает смертность от них и общую смертность.

Поэтому, первый и необходимый этап снижения уровня холестерина – антисклеротическая (гипохолестериновая) диета, которая, прежде всего, показана следующим группам населения:

- всем практически здоровым людям, желающим предотвратить преждевременное развитие атеросклероза и связанных с ним ССЗ;
- больным ССЗ, обусловленными атеросклерозом, а также больным сахарным диабетом типа 2;
- лицам без проявлений ССЗ, но с сочетанием нескольких факторов, обуславливающих высокий суммарный риск их развития;
- лицам без проявлений ССЗ, но с положительным семейным анамнезом по данной патологии (особенно при наличии указаний на случаи ранней смерти от ССЗ);
- лицам хотя бы с одним фактором высокого риска ССЗ, например с уровнем общего холестерина 8 ммоль/л и более (упоминалось, что кардиологи уровень ХС 7,2 ммоль/л принимают за два фактора риска).

Основные принципы диеты для коррекции атерогенных дислипидемий следующие:

- потребление жира должно составлять не более 30% калорийности питания (при нормальной массе тела – 75–90 г/сут для мужчин и 50–65 г/сут для женщин);
- на насыщенные (твёрдые, животные) жиры должно приходиться не более трети всех потребляемых жиров. Две трети должны составлять ненасыщенные жиры – растительные масла (подсолнечное, соевое, кукурузное, оливковое), рыбий жир (в жирных сортах морской рыбы), мягкие маргарины (изготовленные по новой технологии без гидрогенизации растительных жиров, содержащие не более 8% транс-форм жирных кислот);
- потребление холестерина не должно превышать 300 мг/сут. Ограничение потребления животных продуктов, содержащих много жиров, с заменой их продуктами сниженной жирности, рыбой (не

- менее 2 блюд в неделю), в сочетании с зерновыми, растительными продуктами позволяет снизить уровень ХС в крови на 10–12%;
- углеводы должны составлять 50–60% общей калорийности рациона, в основном сложные – полисахариды, содержащиеся в зерновых, овощах, фруктах. Они обладают низкой калорийностью, медленно усваиваются и содержат клетчатку (пектин и клейковина связывают часть ХС в кишечнике и способствуют его выведению; например, два небольших яблока содержат 15 г пектина). Суточное потребление овощей и фруктов – 400 г;
 - потребление поваренной соли не должно превышать 5–6 г/сут (исходя из отечественного опыта потребление соли можно снизить до 4 г/сут);
 - белки должны составлять 10–15% общей калорийности рациона (100–120 г/сут);
 - обеспечение витаминами в физиологических дозах, в том числе антиоксидантами (витамины А, С, Е) и фолиевой кислотой. Очевидно, потребление естественных антиоксидантов и витаминов в физиологических дозах, особенно при потреблении легко окисляющихся полиненасыщенных жирных кислот, можно считать вполне оправданным для защиты от ССЗ;
 - допустимо ограниченное (малое или умеренное) употребление алкоголя (не более 30 г этилового спирта в сутки для мужчин и не более 20 г для женщин); см. ж. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014. – 10 (6). – С.651–658 и вкладку "Уровни риска для здоровья при потреблении алкоголя".

Не стоит начинать пить алкоголь «для здоровья», ведь злоупотребление грозит повышением давления и риска возникновения инсульта, а также развитием цирроза печени, способствует изнашиванию организма.

В конце 70-х годов прошлого столетия во Франции было выявлено интересное явление, получившее потом название «французский парадокс». Начало исследованию положили два известных американ-

ских кардиолога, обратившие внимание на абсолютно парадоксальный факт: у французов, традиционно потребляющих пищу, богатую холестерином, значительно реже (примерно на 40%), чем у других европейцев, наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, да и с онкологией дело обстоит неплохо. И это всё при том, что французы и живут не только красиво, но и дольше. Начались поиски, объяснений парадокса предлагалось много, но общепринятым не стало ни одно. По очередной гипотезе, от атеросклероза сердечно-сосудистую систему французов защищает ещё одно гастрономическое пристрастие – хорошее красное вино [уж не в вине ли истина? - *in vino veritas?*, полагали наши предшественники, а, может быть, *in aqua sanitas* – здоровье в воде?! Не случайно же так популярны SPA-салоны, курорты: SPA – *Salveo per aqua* – здоровье благодаря воде (лат.) – И.А.]. Защитные свойства вина, такие как сокращение агрегации тромбоцитов и расширение кровеносных сосудов, обеспечиваются содержанием ресвератрола (цис- и трансформы), катехинов, кверцетина, полифенолами проантоцианидов (флавоноидов), а также танина, витаминов С, Р и др., главным образом, в кожице и косточке винограда. Проантоцианидины в 40 раз более сильный антиоксидант, чем витамин Е и в 20 раз более сильный, чем витамин С и сохраняются в крови в течение примерно 72 часов. Это существенное преимущество по сравнению с витамином С, защитное действие которого в кровеносной системе ограничивается 3–4 часами. Отсюда, учёные полагают, что самый ценный и полезный продукт винограда – это его косточка (в равной степени, **по новым данным**, как красного винограда, так и светлого), которую мы выбрасываем, а точнее – вытяжка из самого «сердца» винограда – экстракт виноградных косточек (рис. 27).



Рис. 27. Виноград, вино и виноградная косточка

Не всякий бокал красного вина, выпитый за здоровье, оказывается действительно целебным. Дело не только в алкоголе. Большое значение для качества вина имеют сорта винограда, из которого оно изготавливается (самым целебным является вино, полученное из винограда сорта Каберне Совиньон, выращенного во Франции в провинции Бордо), условия выработки и хранения вина. Большое количество сивушных масел, спиртов – не самый сильный аргумент в пользу вина. По-настоящему целебно только вино, приготовленное древним кахетинским способом, когда для сусла используются все части виноградной лозы – и кожица, и косточка, и гребни. Таким подходом сегодня могут похвастаться только единицы производителей вина. Абсолютное большинство виноделов предпочитает производить вино из виноградного сока: быстрее, проще и дешевле (качество уже не интересует!). А тем, кто предпочитает заботиться о здоровье, налегая на «напиток богов и долгожителей», полезно знать, что французы имеют завидные сосуды и ... весьма неблагоприятную статистику по заболеваниям печени.

Самым эффективным, надёжным и безопасным способом использования целебной силы виноградной лозы является применение экстракта виноградных косточек – богатейшего источника самых

мощных из известных природных антиоксидантов: полифенолов проантоцианидинов, катехинов, кверцетина.

Полезно масло виноградных косточек, содержащее лецитин 15 мг/г, глицериды кислот: линоленовой 140 мг/г, олеиновой – 55 мг/г, пальмитиновой – 32 мг/г, яблочной – 6 мг/г, винной – 7 мг/г, щавелевой кислоты 5 мг/г, а также витамины С и В1 по 0,05 мг/г. Предполагается, что содержащиеся в масле полифенолы – проантоцианиды – значительно снижают вероятность образования атеросклеротических бляшек. Так это или нет, толком неизвестно, но биологически активные добавки из виноградных выжимок в аптеках продаются.

Лечение виноградом (ампелотерапия) и продуктами на его основе было известно ещё в древние времена (например, для лечения при болезнях печени, почек, лёгких, в качестве мочегонного, слабительного, общеукрепляющего средства). Изюм обязательно входил в походный рацион древних воинов для восстановления силы.

При употреблении винограда и его продуктов следует учитывать, что виноград не рекомендуется принимать при ожирении, сахарном диабете, хронических нагноительных процессах в лёгких, сердечной недостаточности, сопровождающейся выраженной гипертонией и отёками, при усилении процессов брожения в кишечнике и колите, сопровождающимся поносом.

Применение продуктов питания, содержащих растительные стерины и станола (рис. 28). Стерины и станола – вещества растительного происхождения (фитостерины и фитостанола), которые и по структуре, и по функциям близки к ХС и обладают способностью снижать всасывание ХС из просвета кишечника энтероцитами.



Рис. 28. Пищевые стерины и станолы: структура и функции

В просвете тонкой кишки образуются особые структуры – смешанные мицеллы, в состав которых входят жировые вещества, в том числе ХС и соли желчных кислот. Молекулы ХС могут всасываться кишечными клетками только находясь внутри мицелл, однако, если в кишечном содержимом присутствуют более гидрофобные соединения – станолы и стерины, то они вытесняют ХС из мицелл. Станолы обладают преимуществом перед стеринами, поскольку сами они минимально абсорбируются в кишечнике. В клетках кишечника станолы активируют особые белки – ABCA1- а также ABCG5/G8-транспортёр, которые активно выводят ХС из клеток обратно в просвет кишечника, откуда он и удаляется.

В середине прошлого века начались исследования по изучению способности растительных стеринов и станолов снижать уровень ХС в плазме крови; в конце 1980-х и начале 1990-х гг. было показано, что приём 1,6–3,0 г этих соединений приводит к снижению уровня ХС в плазме крови на 10–15%, в основном за счёт снижения содержания ХС ЛПНП. Небольших количеств стеринов и станолов, содержащихся в обычных растительных пищевых продуктах и растительных маслах, недостаточно для снижения уровня ХС крови. Че-

человек в среднем за сутки потребляет 300–500 мг ХС с животной пищей, 200–400 мг фитостеринов (растительные масла, кукуруза, бобовые) и около 10 мг фитостанолов (пшеница, рис, кукуруза, соевое и рапсовое масло). Таблица 5 представляет продукты питания, суточное их потребление (в мг), основные источники, абсорбцию и экскрецию, а также концентрацию в крови (Р. Clifton, 2000 – цит. по [17], с.123).

Таблица 5

(Р. Clifton, 2000 – цит. [17], с.123)

	Холестерин	Стерины	Станолы
Суточное по- требление, мг	300–500	200–400 (веге- тарианцы)	10 мг
Пищевые ис- точники	Яйца, сливоч- ное масло, мо- лочные продук- ты, мясо	Растительные масла, орехи, зерновые	Кокосовое мас- ло, экстракты хвойных масел, растительные масла (соевое, рапсовое)
Эндогенный синтез в орга- низме	800–1200 мг/сут	Не синтезируют- ся	Не синтезируют- ся
Абсорбция, %	40–60	5	0,1–2
Концентрация в крови, мг/дл	140–220	0,3–1,7	0,3–0,6
Экскреция, %	40–60	более 95	более 98

Стерины и станолы получают в основном из растительных масел и обогащают ими различные продукты (спрэды, йогурты, молоко, сыры, майонезы). Используют в виде эфиров с ненасыщенными жирными кислотами, что придаёт им хорошую растворимость в жиросодержащих продуктах. Во многих контролируемых исследованиях показано, что потребление 20–30 г/сут спрэдов, содержащих 1,6–

3,0 г стерина или станола, приводит к снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП в плазме крови на 10–15%, но следует отметить, что это снижение происходит по-разному у разных групп людей: очевидно, имеют значения пищевые привычки, уровень и характер гиперлипидемии, индивидуальные особенности в обмене стерина. В Северо-Карельском проекте, осуществлённом в 1972–1977 г.г., было показано, что потребление эфиров растительных станолов в дозах 1,8 г/сут и более – эффективное мероприятие по снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП плазмы крови. Результаты этого проекта стали базисом для рекомендаций по широкому использованию станол-содержащих продуктов для немедикаментозной коррекции уровней ХС и ХС ЛПНП сначала в Финляндии (там в те годы была самая высокая заболеваемость ИБС и смертность), затем в других регионах Европы, а также в Северной Америке. Опыт Северо-Карельского эксперимента, перенесённый в Финляндию на национальный уровень с активным оздоровлением образа жизни всего населения и широким использованием пищевых продуктов, снижающих уровень ХС благодаря включению в них эфиров растительных станолов, привёл к снижению смертности от ССЗ на 75% [17].

Несмотря на существенные положительные сдвиги в улучшении прогноза заболеваний, связанных с атеросклерозом, вопросы взаимосвязи уровня общего ХС (как причинного фактора) и числа сердечно-сосудистых событий продолжают обсуждаться, так как все они тесно связаны с образом жизни, особенностями питания, этническими, ксенобиотическими, экологическими, географическими и социально-экономическими факторами [104]. Так, в годы Великой Отечественной войны, в период Ленинградской блокады, при патоморфологических исследованиях отмечены две особенности течения атеросклеротического процесса. Во-первых, регистрировалась большая частота и более «резкое развитие» процесса по сравнению довоенным временем, во-вторых, постоянно встречались обратные стадии развития атеросклеротических бляшек и пятен при отсутствии свежих стадий

отложений липоидов [Волкова К.Г., 105]. При этом особо указывалась значимость алиментарной гипотрофии военных лет [Гротель Д.М., 105]. После снятия блокады число инфарктов и инсультов значительно возросло в сравнении с цифрами довоенного времени, что объясняется как улучшением питания, в частности пищей, богатой жирами, так и срывом адаптационных резервов организма, находившемся в постоянном напряжении во время боевых действий [Селье Ханс (Selye H.), австрийский эндокринолог, работавший в Канаде (1907-1982). Его имя связано с адаптационным синдромом].

Возрастные аспекты данной проблемы также до сих пор находятся в стадии изучения, а полученные данные либо противоречивы, либо указывают на имеющиеся национальные и гендерные (по полу) различия [106]. Так, до сих пор не получены прямые доказательства зависимости развития ИБС и цереброваскулярной болезни от уровня ХС у лиц старше 65 лет; более того, у долгожителей связь между уровнем ХС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний становится отрицательной вне зависимости от пола [107]. Согласно данным Фремингемского исследования (США) [108], в группе больных в возрасте от 65 до 94 лет связь ХС и заболеваемости и смертности от коронарной и цереброваскулярной патологии также представлялась сомнительной [109]. При этом не сердечно-сосудистая смертность и смертность от рака также находились в обратной зависимости от уровня общего ХС. При проведении когортного Копенгагенского городского исследования сердца у мужчин и женщин 55 лет гиперхолестеринемия также не считалась фактором риска развития ИБС даже при высоком, более 7,0 ммоль/л, уровне общего ХС сыворотки крови. Помимо этого, установлено, что у пожилых лиц уровень ХС прогрессивно снижается с возрастом [110-114], а также отмечены положительные корреляции между повышенным содержанием ХС у глубоких стариков и увеличением продолжительности их жизни, сохранностью интеллектуальных и физических функций [106, 115]. Поэтому в популяции пожилых, и, особенно, престарелых лиц, долгожителей,

данные взаимосвязи уровня ХС, заболеваемости и летальности не только до сих пор не уточнены, но и во многом разноречивы; возможно, что при длительном сроке жизни гиперхолестеринемия не является прогностически неблагоприятным показателем. Также не выявлена зависимость между уровнем общего ХС и тяжестью стеноокклюдизирующего поражения крупных артерий [115].

В данном разделе хотелось бы обратить внимание ещё на некоторые моменты, касающиеся уровня общего ХС. Нельзя забывать (было отмечено выше) о позитивной роли ХС в жизнедеятельности клеток: наличие ХС в нейрональных мембранах формирует их структуру (миелиновую оболочку), без чего невозможна передача нервного импульса. Также без ХС невозможен синтез стероидных и половых гормонов, желчных кислот. Только «низшие» животные, не обладающие центральной нервной системой, мало нуждаются в ХС. Именно наличие ХС в мембранах клеток может защитить их от окислительного стресса [116]. Не исключено, поэтому, что в каждой конкретной ситуации имеет значение «свой», индивидуальный уровень ХС, хотя это ещё требует доказательств, основанных на глубоких и длительных клинических исследованиях с многолетними наблюдениями за состоянием этих больных и, соответственно, изменениями у них уровня ХС. Существуют научные доказательства, что иногда в организме происходят сбои в механизмах производства холестерина. Как правило, это происходит на генетическом уровне, и человек самостоятельно уже не может контролировать свой уровень холестерина. В таких случаях помочь могут (конечно, при обязательном соблюдении принципов здорового образа жизни) только лекарства, которые назначаются доктором.

Разумеется, уровень содержания общего ХС в организме накладывает определённый отпечаток на формирование и развитие не только сердечно-сосудистой, но и другой, не связанной с атеросклерозом, патологии. Так, показано, что при критическом снижении уровня ХС в сыворотке крови возрастает риск бронхолёгочных и он-

кологических заболеваний, а также болезни Альцгеймера, хотя ни в одном проспективном исследовании не определён первичный причинный фактор [107,117,106].

Предположительно, выявленные разногласия можно в определённой мере объяснить с позиции учения о свободнорадикальных процессах окисления (СРО), являющимся одним из ведущих в теориях старения [118–120]. Именно нарушения в системе СРО наиболее присущи пожилому и старческому возрасту [121], поэтому, возможно, причины данного явления кроются не только в изменении уровня общего ХС и его фракций, но и в срыве нормальных физиологических процессов.

Роль нарушения процессов свободнорадикального окисления в патогенезе сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) протекают непрерывно во всех тканях живых организмов и являются неотъемлемой частью метаболических процессов [121]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из ряда процессов СРО и несёт физиологическую функцию окисления жирнокислотных компонентов липидов (ненасыщенных жирных кислот) активными формами кислорода с образованием первичных продуктов – пероксидов [122].

В механизмах ПОЛ ключевую роль играет образование свободных радикалов и активных форм кислорода. Свободными радикалами называют молекулы или структурные фрагменты молекул, имеющие на внешней орбитали неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. К активным формам кислорода относят кислородсодержащие радикалы – супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидропероксидный радикал (HO_2^-), гидроксил-радикал (HO^\cdot), пероксид водорода (H_2O_2), гипохлорную кислоту ($HOCl$) [123].

В норме липоперекиси участвуют в регуляции и проницаемости биологических мембран, биосинтезе клеточных структур и трансформации жирных кислот в углеводы, в поддержании гомеостаза

клетки. Избыточное образование в организме липоперекисей, индуцированное различными патологическими факторами, приводит не только к конформации мембранного липопротеинового комплекса, инактивации сульфгидрильных групп белков, том числе и белковых ферментов, изменению уровня общего ХС и его фракций, но и к срыву нормальных физиологических процессов, разобщению и подавлению окислительного фосфорилирования, активации эндогенных фосфолипаз, деформации и разрушению митохондрий, что ведёт к потере мембранами их функциональных свойств и, как следствие, к цитолизу и гибели клетки [124, 121].

Интенсивность ПОЛ в организме обусловлена взаимодействием двух групп факторов с разнонаправленным действием. С одной стороны – это агенты, ускоряющие ПОЛ – прооксиданты. С другой стороны, постоянное образование высокотоксичных продуктов ПОЛ при физиологических условиях уравнивается той же скоростью их дезактивации антиоксидантными защитными системами, к которым относят ферментативные, иначе первичные, и неферментативные антиоксиданты, вторичные, иначе «scavenger» – «уборщики» свободных радикалов [125–127].

Ферментативными антиоксидантами являются:

- супероксиддисмутаза, которая трансформирует супероксидные анион–радикалы до менее активных форм – перекисей, расщепляющихся впоследствии каталазами и пероксидазами;
- каталазы – гемсодержащие ферменты, катализирующие реакцию $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$;
- пероксидазы, нейтрализующие H_2O_2 , а также гидроперекиси липидов при участии в реакции восстановителя (глутатиона) [126].

Неферментативные антиоксиданты: токоферолы, каротиноиды, биофлавоноиды, хелатные соединения, аскорбиновая кислота играют дополнительную роль в процессах антиокислительной активности (АОА).

Одно и то же вещество в зависимости от концентрации может играть роль как прооксиданта, так и антиоксиданта. Например, повышение концентрации общего ХС может приводить как к снижению, так и к повышению интенсивности ПОЛ в зависимости от приводящих факторов. Накопление ХС в нейрональных мембранах, с одной стороны, изменяет их структуру и способность к передаче импульса, с другой, – может защитить ткани от окислительного стресса [116, 124].

Усиление процессов ПОЛ приводит к дезорганизации механизмов АОА и формированию оксидантного (окислительного) стресса, который в настоящее время рассматривается как один из общих механизмов повреждения тканей организма и процесса старения [119–121]. При старении понижается уровень ПОЛ и АОА, но АОА понижается в большей степени, что и приводит к компенсаторному повышению процессов ПОЛ [112], причём существенным их фактором активации является гипоксия (ещё в 70-е годы прошлого столетия мы обратили внимание, что у лиц с хронической негнойной патологией лёгких артериальная система рано включалась в атерогенез [127а]. Позднее наши предположения подтвердились и на течении следствия атеросклероза - ИБС [127б]). Разумеется, процессы ПОЛ в сочетании с гипоксическими изменениями поражают и эритроциты: активируются процессы гемолиза, снижаются перекисная и осмотическая резистентность и «текучесть» мембран эритроцитов. Это связано со снижением в них содержания ХС, фосфолипидов и общих липидов [128, 129, 121]. В организме человека субстратом, наиболее подверженным окислению, являются ненасыщенные липиды – липопротеины низкой и очень низкой плотности (соответственно ЛПНП и ЛПОНП). Следовательно, важным элементом атерогенеза является их окисление под влиянием свободных радикалов, которые и способствуют превращению макрофагов в «пенистые» клетки. Макрофаги и компоненты сосудистой стенки, в свою очередь, начинают также вырабатывать свободные радикалы, причём этот процесс протекает тем

интенсивнее, чем более поражены атеросклерозом сосуды [130]. Подтверждением служит обнаружение в крови больных ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной патологией повышенного количества продуктов ПОЛ [21, 126, 127]. Помимо этого, ЛПНП и ЛПОНП принимают важное участие в поддержании жидкокристаллического состояния бислоя клеточных мембран. Поэтому появление большого количества окисленных липидов способствует нарушению агрегатного состояния бислоя, т.е. становится одним из факторов прогрессирования атеросклеротического процесса на клеточном уровне [131]. Экспериментально показано, что в культуре тканей все три главных типа клеток, участвующих в патогенезе атеросклероза (эндотелиоциты, миоциты, макрофаги) могут вызвать окислительную модификацию ЛПНП и ЛПОНП, замкнув тем самым «порочный круг» окислительного стресса [132]. Также окисленные липиды обладают опосредованным иммуносупрессивным эффектом, что способствует формированию аутоиммунных комплексов [21].

Напротив, ферменты АОА и ферментативные антиоксиданты ингибируют окислительную модификацию ЛПНП и ЛПОНП, снижая тем самым процессы ПОЛ [133, 134, 121]. Следовательно, уменьшение активности ферментов АОА, в особенности пероксидазы, является не менее важным фактором атерогенеза [126]. Это подтверждается данными, показывающими, что у лиц любого возраста с клиническими проявлениями мультифокального атеросклеротического процесса достоверно снижается активность ферментов АОА, причём это снижение выражено тем более, чем выше уровень сывороточных ЛПНП [135, 136]. Большинство патологических состояний сопровождается активацией ПОЛ или же, напротив, активация ПОЛ служит одним из звеньев их патогенеза. Так, в частности, определена роль процессов ПОЛ при мультифокальном атеросклерозе, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии [137, 126, 138], стрессах, травмах и интоксикациях [139], цереброваскулярных заболеваниях [140, 141, 116] и многих других. Кроме того, указывается, что у больных, нахо-

дящихся в премортальном состоянии, вне зависимости от выявленной патологии, в сыворотке крови отмечается особенно высокое содержание молочной и пировиноградной кислот, являющихся промежуточными продуктами ПОЛ [142].

Важное значение процессы ПОЛ играют и в развитии патологических процессов в нервной системе. Ряд клинко-экспериментальных данных и нейробиологические исследования свидетельствуют о решающей роли окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, в развитии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе и деменции.

Экспериментально показано, что с возрастом в коре головного мозга отмечается увеличение содержания первичных продуктов ПОЛ на фоне уменьшения функционально активных капилляров; редукция части капилляров, в свою очередь, приводит к хронической циркуляторной гипоксии, активизирует процессы ПОЛ и старения, способствует ещё большему снижению числа функционирующих нейронов [143–145].

Образование свободных радикалов в ткани мозга при ишемии ускоряет деградацию мембран нейронов и нарушения клеточной проницаемости с ингибированием митохондриального дыхания [146]. Экспериментально в очагах демиелинизации нервной ткани выявлены легкоокисляемые «эмбриональные липиды», которых практически нет в зрелых клетках, и которые могут становиться дополнительным субстратом для ПОЛ [131]. Процессы ПОЛ чаще поражают олигодендроциты и нейроны, что связано с высоким содержанием в них фермента NO-синтазы, который, вступая в реакции ПОЛ, вызывает деградацию белков, блокирует ряд нейрональных рецепторов, инактивирует фермент супероксиддисмутазу, что ведёт к гибели клетки. Нейроны, продуцирующие NO-синтазу, выявлены не только в головном мозге и периферической нервной системе, но и во внутрисердечных нервных ганглиях [147], что в очередной раз доказывает

взаимосвязь не только клинических, но и биохимических процессов в нервной и сердечно-сосудистой системах.

2.3.4 Снижение избыточной массы тела

Увеличение массы жировой ткани сопровождается повышением секреции свободных жирных кислот, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, повышением артериального давления и дислипидемией [23]. Эти факторы повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, избыточная масса тела оказывает влияние и на другие причины заболеваемости и смертности. Индекс массы тела широко используют для диагностики избыточной массы тела и ожирения.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывается по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес в кг} / \text{рост в м}^2$. В норме ИМТ не должен превышать 25 кг/м^2 , но допустимо до 27. Следует избегать увеличения массы тела, если окружность талии у женщин 80–85 см и у мужчин 94–102 см, с последующим соблюдением антиатерогенной диеты.

2.3.5 Нормализация давления

Артериальная гипертензия (АГ) – фактор риска развития атеросклероза [29] и ИБС [148], сердечной недостаточности, ССЗ, поражения периферических сосудов и почечной недостаточности как у мужчин, так и у женщин [149–151]. Уровни артериального давления (АД) обратно коррелируют с когнитивными (память) функциями, а АГ сопровождается увеличением частоты деменции (потеря интеллекта) [152]. Смертность от ишемической болезни и инсульта линейно повышаются при увеличении систолического АД более 115 мм рт.ст. и диастолического более 75 мм рт. ст. [153]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют, что повышение АД до 130–139/85–89 мм рт.ст. сопровождается увеличением относительного риска развития ССЗ более чем в два раза по сравнению с пациентами

с АД ниже 120/80 мм рт. ст [154]. Ниже (таблица 6) приводится классификация АГ, предложенная Европейским обществом гипертонии и Европейским обществом кардиологов 2003 и 2007 гг.

Клинические признаки сердечно-сосудистого заболевания или поражения почек значительно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых исходов при всех уровнях АД. Наличие других сердечно-сосудистых факторов риска (курение, повышение уровня ХС плазмы, семейный анамнез в сочетании даже с лёгким повышением АД) также значительно увеличивают риск.

Таблица 6

Критерии оценки артериального давления (мм ртутного столба)

Категория	Систолическое		Диастолическое
Оптимальное	менее 120	и	менее 80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
Гипертония 1-й степени	140–159	и/или	90–99
Гипертония 2-й степени	160–179	и/или	100–109
Гипертония 3-й степени	180 и более	и/или	110 и более
Изолированная систолическая гипертония*	более 140	и	менее 90

* Изолированную систолическую гипертонию следует классифицировать (степени 1-я, 2-я и 3-я) на основании критериев диагностики систолической гипертонии (используются значения систолического АД). АГ 1-й, 2-й и 3-й степени соответствуют лёгкой, умеренной и тяжёлой гипертонии. Однако последние термины использовать не следует, чтобы не путать с общим сосудистым риском. Низкое диастолическое АД (60–70мм.рт.ст.), указывающее на высокое пульсовое АД, свидетельствует о наличии более высокого риска.

2.3.6 Нормализация состава липидов плазмы

Связь между повышенным уровнем ХС плазмы и атеросклерозом является причинно-следственной. Убедительно показано, что снижение уровня ХС плазмы приводит к снижению риска: снижение уровня ХС плазмы на 10% сопровождается снижением заболеваемости ИБС в течение 5 лет на 25%, а снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (около 40мг%) вызывает снижение риска коронарных осложнений на 20% [153a]. Повышение уровня триглицеридов плазмы указывает на необходимость выявления других факторов риска, ассоциирующихся с метаболическим синдромом. В целом уровень общего ХС плазмы должен быть ниже 5 ммоль/л (190 мг%), а содержание ХС ЛПНП – ниже 3 ммоль/л (115 мг%). У пациентов группы очень высокого риска (в частности, с ССЗ, обусловленными атеросклерозом или сахарным диабетом второго типа), целевые уровни липидов должны быть ниже: общий ХС менее 4,5 ммоль/л (175 мг%) и менее 4 ммоль/л, если возможно, ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л (около 100мг%) или менее 2 ммоль/л, если возможно. Если снизить уровни липидов до указанных показателей не удаётся, то общий риск может быть снижен путём контроля других факторов риска [23].

Исследователи из Бостонского университета доказали, что снижение содержания холестерина в крови чревато снижением интеллектуальных способностей человека. Однако есть и другая точка зрения: низкий уровень холестерина не исключает развития атеросклероза, в частности сосудов головного мозга, и именно с последним связывают депрессию, агрессивное поведение и тенденцию к суициду. Особенно остро это проявляется у пожилых людей. Старикам с низким содержанием холестерина впадают в меланхолию в три раза чаще, чем их ровесники, у которых холестерин в норме – свидетельствует статья в авторитетнейшем медицинском журнале «Ланцет». Недавно американские учёные доказали, что те люди, которым удавалось всеми мыслимыми способами снизить уровень холе-

стерина, чаще других попадали в аварии с летальным исходом, кончали жизнь самоубийством, становились жертвами насилия. Но вот учёные из Гарвардского университета оправдывают высокое содержание холестерина, но только связанного с «хорошими» липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), – вырабатывается лишь эндогенно – который на 30–40% снижает риск развития болезни Альцгеймера по сравнению с людьми той же возрастной группы со среднестатистическим уровнем холестерина. Но, отмечу (!), те же американцы активно рекомендуют снижать уровень «плохих» липидов до 1,8 ммоль/л (с помощью лекарств) больным ИБС и добиваются снижения смертности.

2.4 Стратегия профилактики. Медикаментозная терапия

Необходимость активной профилактики ССЗ, связанных с атеросклерозом, обосновывается следующими факторами:

1. К началу 90-х гг. XX века были опубликованы многочисленные сходные и одновременно неоднозначные национальные и международные рекомендации по профилактике ССЗ. В 1994 г. были изданы первые совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии. В дальнейшем рекомендации были пересмотрены в 1998 и 2003 г.г. и здесь представлены последние [23,24] вместе с таблицами [таблица SCORE – (Sestematic Coronary Risk Evaluation)], позволяющими оценить 10-летний сердечно-сосудистый риск для регионов Европы с высоким и низким сердечно-сосудистым риском. Таблицы были разработаны на основании результатов 12 европейских когортных исследований и, полагают, должны облегчить оценку риска у практически здоровых людей – даже при отсутствии симптомов у людей можно выявить признаки выраженного атеросклероза и рассчитать суммарный сердечно-сосудистый риск, причём ключевое значение в профилактике ССЗ придавалось модификации всех факторов риска (см. Приложение).

2. ССЗ - основная причина смертности в Европе и одна из важных причин нетрудоспособности. ССЗ вносят значительный вклад в растущие затраты на охрану здоровья.

3. Атеросклероз развивается скрыто на протяжении многих лет, поэтому к моменту появления клинических симптомов обычно уже имеется выраженное поражение сосудов.

4. Больные ССЗ часто умирают внезапно, что во многих случаях не позволяет оказать им необходимую помощь.

5. Высокая распространённость ССЗ тесно связана с особенностями образа жизни и модифицируемыми физиологическими и биохимическими факторами риска.

6. Модификация факторов риска приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, особенно у пациентов группы высокого риска.

Сердечно-сосудистая смертность отличается в зависимости от возраста, пола, социально-экономического положения, этнической принадлежности и географического региона. Смертность увеличивается с возрастом, она выше у мужчин, людей из низких социально-экономических слоёв населения, в странах Центральной и Восточной Европы, а также у мигрантов из Южной Азии - это объясняется особенностями распространения стандартных факторов риска: курения, повышения АД, холестерина и глюкозы крови.

Выделяют три стратегии профилактики ССЗ: популяционную, стратегию высокого риска и вторичную профилактику. Эти три стратегии дополняют друг друга. Популяционная стратегия имеет ключевое значение, т.к. она предполагает уменьшение факторов риска на уровне всей популяции за счёт изменения образа жизни и не требует медицинского обследования. Две другие стратегии направлены на снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов группы высокого риска (первичная профилактика) и больных с ССЗ (вторичная профилактика).

Первичную профилактику проводят у здоровых людей, у которых имеются сердечно-сосудистые факторы риска, а вторичную – у больных с проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний (см. Приложение). В декларации Европейского союза, принятой в Люксембурге 29 июня 2005 г., были выделены следующие основные аспекты сердечно-сосудистой профилактики: прекращение курения; адекватная физическая активность (по крайней мере, 30 минут в день); здоровая диета; снижение массы тела; АД ниже 140/90 мм рт.ст.; уровень общего ХС ниже 5 ммоль/л (примерно 200мг%).

Каковы цели сердечно-сосудистой профилактики?

1. Сохранение низкого сердечно-сосудистого риска и снижение высокого риска.

2. Достижение следующих целевых значений факторов риска:

2.1. Прекращение курения.

2.2. Здоровая диета.

2.3. Физические нагрузки более 30 минут в день.

2.4. ИМТ < 25 кг/м² и отсутствие центрального ожирения.

2.5. АД меньше 140/90 мм рт.ст.

2.6. Общий холестерин меньше 5 ммоль/л (190 мг%).

2.7. Холестерин ЛПНП меньше 3 ммоль/л (115 мг%).

2.8. Сахар крови меньше 6 ммоль/л (110 мг%).

3. Более жёсткий контроль факторов риска у пациентов, относящихся к группе высокого риска, особенно при наличии ССЗ или СД:

3.1. АД ниже 130/80 мм рт.ст., если возможно.

3.2. Уровень общего холестерина ниже 4,5 ммоль/л (175 мг%) или ниже 4 ммоль/л (155 мг%), если возможно.

3.3. Уровень ХС ЛПНП ниже 2,5 ммоль/л (100 мг%) или ниже 2 ммоль/л (80 мг%), если возможно.

3.4. Уровень глюкозы крови натощак меньше 6 ммоль/л (110 мг%) и HbA-1c (гликозилированный гемоглобин – показатель, отражающий среднее содержание глюкозы крови за длительный период –

до 3-х месяцев; референсное его значение – 4-6 % от общего содержания гемоглобина) 6,5 ммоль/л, если возможно.

4. Обсудить возможность применения кардиопротективных препаратов у пациентов, относящихся к группе высокого риска, особенно при наличии ССЗ, связанных с атеросклерозом.

Говоря о современных стратегиях и препаратах для лечения атеросклероза, напомним основные этапы в развитии гиполипидемической терапии, свидетелями которой отчасти мы с вами являемся.

1. 1961 г.: Фремингемское исследование: в типичной американской популяции максимальный риск ИБС отмечен в группах с наибольшими показателями ХС плазмы крови. Это породило необходимость изучения типа гиперлипидемии и её тяжести. Например, в случае с хиломикронемией, необходимо снижение уровня триглицеридов, достаточное для предотвращения развития другого опасного заболевания – острого панкреатита. С другой стороны, отмечает Г. Томсон [5], основной смысл лечения гиперлипидемии, характеризующейся повышением ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП, заключается в снижении уровня этих атерогенных липопротеинов и в то же время повышении уровня антиатерогенных ЛПВП для уменьшения риска возникновения сосудистого заболевания. При этом степень понижения содержания ХС будет определяться положением: проводится ли первичная профилактика у пациента без каких-либо симптомов заболевания или же это вторичное вмешательство у больного с установленным диагнозом.

Краткая характеристика применяемых в настоящее время препаратов для коррекции атерогенных дислипидемий представлена в таблице 7 [17, с.131].

Краткая характеристика применяемых в настоящее время препаратов
для коррекции атерогенных дислипидемий

Препараты	Степень коррекции, %			Побочные эффекты	Примечания
	ХС/ХС ЛПНП	ТГ	ХС ЛПВП		
Статины (ингибиторы ключевого фермента синтеза ХС-ГМГ-КоА редуктазы)	-20-60	-10-30	+5-18	Диспептические расстройства, головная боль, тошнота, утомляемость, бессонница, кожные высыпания, миалгия, миозиты, повышение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, КФК). Препарат отменяют, если активность АЛТ, АСТ повышается	Чем выше уровень ТГ, тем в большей степени он снижается. При низком уровне ХС ЛПВП и более высоких дозах статинов степень повышения ХС ЛПВП более выражена
Фибраты (активаторы ядерных рецепторов - PPAR α)	-10-20	-30-50	+10-20	Желудочно-кишечные расстройства, нарушение функции печени, повышение активности АЛТ, АСТ, усиление образования желчных камней, миопатия	Снижают уровень ХС при изолированной гиперхолестеринемии

Продолжение Таблицы 7

Препараты	Степень коррекции, %			Побочные эффекты	Примечания
	ХС/ХС ЛПНП	ТГ	ХС ЛПВП		
Никотиновая кислота и её пролонгированные формы	-10-20	-10-30	+15-30	Гиперурикемия, повышение активности АЛТ, АСТ, желудочно-кишечные расстройства	Возможно повышение гликемии
Ингибиторы всасывания ХС в кишечнике	-14-17	-7-8	+1-3	При сочетании со статинами побочные явления аналогичны таковым для статинов	Сочетание эзетимиба со статинами аналогично эффекту тройного увеличения их дозы
ω3 ПНЖК (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты)	-	-30	-	При сочетании с антиагрегантами могут способствовать кровотечению	Кроме снижающего уровень ТГ эффекта, обладают антиагрегатными свойствами, снижают подверженность аритмиям после инфаркта миокарда

Препараты	Степень коррекции, %			Побочные эффекты	Примечания
	ХС/ХС ЛПНП	ТГ	ХС ЛПВП		
Смолы – секвестранты желчных кислот	-15-25	-	-	Возможны увеличение уровня ТГ крови, желудочно-кишечные расстройства, повышение активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз; препятствует всасыванию других лекарственных средств, витаминов	

Цель подобной терапии не только снизить содержание «плохих» липидов в крови, но и способствовать регрессу уже имеющейся атеросклеротической трансформации интимы сосудов, что ярко было продемонстрировано в исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), которое было проведено с целью сопоставить действие 40 мг правастатина и 80 мг аторвастатина в сутки на динамику коронарного атеросклероза [Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. *Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004;291:1071–80*]. При этом применение аторвастатина в максимальной дозе остановило прогрессирование атеросклеротических изменений коронарной артерии. Также, методом компьютерной морфометрии было определено, что у больных ИБС, длительно получавших ГЛС, площадь атеросклеротических изменений в интима составила менее половины от

площади изменений у лиц, не принимавших липиднормализующие препараты [155]. Имеются также данные о замедлении прогрессирования атеросклеротического процесса или даже обратном его развитии в бедренных и сонных артериях [156–158].

2. В 1976 г. японские учёные А.Эндо и М.Куроода обнародовали открытие первого статина – компактина. Компактин – один из продуктов метаболизма грибов, в настоящее время получивший название мевастатин. А. Альбертосом, независимо от Эндо и одновременно, был выделен ловастатин – из различных видов плесени, первоначально названный мевинолином и отличался от мевастатина только наличием дополнительной метильной группы. Эти и последующие препараты этой группы (мевастатин – прототип новых поколений статинов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин) действуют посредством конкурентного ингибирования (торможения) фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), блокируя превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. В результате их действия угнетается процесс образования ХС, особенно в печени, где ХС используется как субстрат для синтеза желчных кислот. Для компенсации дефицита ХС гепатоциты экспрессируют повышенное количество рецепторов ЛПНП, увеличивая таким образом приток ХС ЛПНП из плазмы. В итоге наблюдается зависящее от дозы препарата снижение концентрации ХС плазмы. Как и следовало ожидать, эти средства оказались относительно мало эффективными для лечения пациентов, страдающих гомозиготной (от обоих родителей) формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС) и не имеющих поэтому рецепторов ЛПНП. Что касается гетерозиготной формы (от одного из родителей) СГХС, сопряжённой лишь с частичной утратой рецепторов, то в этом случае данные лекарства работают хорошо (цит. по [5], с.206).

3. 1985 г.: М. Браун и Дж. Голдстейн получили Нобелевскую премию за исследование регуляции метаболизма ХС и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и открытие рецепторов к ЛПНП. По

сути, они стали создателями рецепторной теории синтеза ХС. Через 30 лет после открытия статинов, эти американские учёные, чувствуя А.Эндо, назвали его «открывателем пенициллина для ХС» (discoverer of penicillin for statins), поставив в ряд с великим А.Флемингом, подарившим человечеству пенициллин.

Фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) катализирует синтез ХС; механизм действия ингибиторов статинов заключается в том, что они похожи по химической структуре на ГМГ-КоА-редуктазу (конкретно – по наличию дигидроксигептаеновой связи) [159]. Сродство этой дигидроксигептаеновой части в тысячи раз превосходит сродство натурального субстрата ГМГ-КоА, поскольку аффинность статинов к ГМГ-КоА-редуктазе имеет наномолярный порядок, а естественный фермент ГМГ-КоА проявляет аффинность на микромолекулярном уровне [160]. Таким образом, блокируется доступ естественного субстрата к ферменту, блокируется синтез ХС в печени и уровень его в крови падает.

Статины, зарегистрированные в Российской Федерации и их характеристики:

Ловастатин (Л): дериват мевинивой кислоты, эфир; липофильный; производится путём ферментации *Aspergillus terreus*.

Правастатин (П): дериват нафталенгептановой кислоты, натриевая соль; нелипофильный; близок по химической структуре к ловастатину и симвастатину.

Симвастатин (С): дериват мевинивой кислоты; липофильный; метиловый аналог ловастатина.

Флувастатин (Ф): дериват гептановой кислоты, натриевая соль; липофильный; полностью синтетическое вещество.

Аторвастатин (Ф): дериват пироллгептеновой кислоты, кальциевая соль; липофильный; полностью синтетическое вещество.

Розувастатин (Р): дериват пиримидинилгептеновой кислоты, кальциевая соль; нелипофильный; полностью синтетическое вещество.

Питавастатин: дериват хинолилгептеновой кислоты; полностью синтетическое вещество.

4. 1994 г.: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [161,162], первое действительно широкомасштабное рандомизированное двойное слепое исследование, показавшее, что агрессивная терапия статинами (симвастатином) снижает смертность не только от ИБС, но и от всех других причин (впервые, на 30%).

По мнению большинства экспертов, необходимо всеми средствами способствовать увеличению частоты применения статинов и повышению используемых доз (не забывая контролировать биохимические показатели крови и функциональное состояние печени!) для достижения целевых уровней липидов в крови - это зависит от дозы применяемого лекарственного средства и от конкретного типа статина. И примем к сведению, что исследование 4S впервые, а затем и другие подобные клинические наблюдения достоверно продемонстрировали эффективность статинов в снижении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний до 44%. Польза статинов проявляется у мужчин и женщин большинства возрастных групп [163], данные достоверны.

Возможные осложнения при приёме статинов (т.е. клиническая эффективность и безопасность неодинаковы у различных препаратов).

По данным завершённых клинических исследований, статины считают одним их самых безопасных классов лекарственных средств [17]. И всё же, приём этих препаратов может сопровождаться болями в животе, метеоризмом (вздутие, газы в кишечнике), запорами. Нарушение функциональной деятельности печени может проявиться повышением активности аланин аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови (наблюдается у 1-5%

больных). Если активность хотя бы одного из этих ферментов превышает в 3 раза верхние пределы лабораторной нормы, приём статинов следует прекратить. В случаях меньшего повышения активности ферментов можно ограничиться снижением дозы препарата, если же при этом активность ферментов не возвращается к норме, переходят на лечение другим статином. Согласно докладу Международного комитета по безопасности лечения статинами Национальной липидной ассоциации США (Report of NLA Task Force on Statin Safety, 2006), лечение статинами может быть рекомендовано (новое! – И.Л.) пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом, жировой инфильтрацией печени, если активность указанных ферментов не превышает в 3 раза верхние пределы лабораторной нормы. При этом необходим регулярный контроль активности ферментов печени (обычно один раз в три месяца).

Осложнения:

– рабдомиолиз – распад поперечно-полосатой мышечной ткани – самое редкое (1 на 15 млн.) и тяжёлое осложнение при терапии статинами и развивается, если своевременно не удалось диагностировать миопатию и лечение продолжалось. Рабдомиолиз – опасное, жизнеугрожающее осложнение, проявляющееся миалгией (мышечные боли), миопатией, мышечной слабостью и сопровождающееся повышением активности креатинфосфокиназы более 10 000 ЕД/л и концентрации креатинина. При рабдомиолизе необходима срочная госпитализация и лечение в стационаре. Для лечения применяют экстракорпоральные методы очистки крови – плазмаферез и гемодиализ. Рабдомиолиз чаще наблюдают при одновременном назначении статинов с фибратами, цитостатиками, макролидами. Причина более частого возникновения осложнений при таком сочетании обусловлена тем, что метаболизм ловастатина, симвастатина, аторвастатина происходит через систему изоформ 3A4 цитохрома P450. Конкурентное связывание фермента ведёт к повышению концентрации статинов

в плазме крови и, следовательно, к усилению их миотоксических свойств;

– при обсуждении случаев неблагоприятного воздействия статинов наиболее часто упоминается аторвастатин, как влияющий на показатели углеводного обмена у больных СД, так и у лиц, ранее не страдавших этим заболеванием (в рекомендациях, вкладываемых в упаковки аторвастатина в Японии, упоминается о его неблагоприятном воздействии на толерантность к глюкозе по сравнению с другими статинами). Одним из возможных объяснений полученных сведений является предположение о том, что степень влияния статинов на показатели углеводного обмена связана с их гидро- и липофильностью. Большинство статинов: Л, С, Ф, А (обозначения см. стр. 115) относятся к группе липофильных, т.е. гидрофобных веществ. Правастатин и розувастатин - фактически гидрофильные статины. Как липофильные, так и гидрофильные статины могут проникать через внешнюю мембрану гепатоцитов, содержащую специфические транспортёры для них, и подавлять активность ГМГ-КоА-редуктазы, снижая синтез ХС в печёночных клетках. В то же время гидрофильные статины не в состоянии проникать через другие мембраны экстрапечёночных тканей, тогда как липофильные статины могут сделать это достаточно легко. Так предполагалось до сегодняшнего дня. Сейчас кое-что меняется и определённый вклад в изучение конформационных особенностей молекул статинов (правастатина и симвастатина) в растворе и определению межпротонных расстояний вносят и сотрудники кафедры медицинской физики Института физики КФУ [164] показавшие, что правастатин может формировать межмолекулярный комплекс с мицеллами додецилсульфата натрия (ДСН) и бицеллами димиристоил фосфатидилхолина (ДМФХ/ДГФГ) путём взаимодействия его гидрофильных групп с полярной поверхностью мицелл и бицелл, а симвастатин - посредством проникновения внутрь углеводородного ядра мицеллы ДСН. В результате статины одинаково эффективны в сни-

жении концентрации ХС в крови, но по-разному проявляют свои плеiotропные (не липидные) эффекты [165]. Нами также сделана попытка объяснить плеiotропные свойства статинов [165a]. Примерами антиатерогенных плеiotропных эффектов статинов являются повышение эндотелий-зависимой дилатации сосудов, снижение артериального давления, изменение фосфолипидного состава ЛПВП, повышающие его холестерин-акцепторные свойства, снижение уровня СРБ (как помните, маркёра воспаления).

Необходимо отметить, что применение этих препаратов в течение 5 лет и более сопровождается снижением частоты осложнений от ИБС и других ССЗ на 25–40%. Конечно, только применением статинов не определяется лечение больных с гиперхолестеринемией и атеросклерозом. Так, при необходимости дополнительного снижения триглицеридов и повышения ХС ЛПВП на фоне достижения целевого уровня ХС ЛПНП с помощью статинов, к терапии может быть добавлена никотиновая кислота. При комбинировании статинов с фибратами следует соблюдать предосторожность из-за повышенного риска развития миопатии. Предпочтение отдают комбинации статина с фенофибратами. В редких случаях стойкой гипертриглицеридемии к комбинации статина с фибратами можно добавить омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Существуют рекомендации по лечению дислипидемии у больных пожилого возраста, больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (в частности, при сахарном диабете 1 типа рекомендуют* добавить эзетимиб), с острым коронарным синдромом и больным, которым планируется проведение коронарной ангиопластики, больным с пороками сердца и сердечной или хронической почечной недостаточностью, с заболеваниями периферических артерий,

* *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М. – 2012 (рекомендации).*

с инсультом,^{**} наличием ВИЧ инфекции и др. Это уже особенности клинического ведения больных и потому в данном пособии подробно не рассматриваются.

*** Японские ученые из Университета Хиросимы (Hiroshima University) во главе с Масаясу Матсумото (Masayasu Matsumoto) опубликовали результаты исследования влияния приема статинов на риск развития повторного инсульта. Известно, что статины назначают для снижения уровня холестерина в крови. Распространено мнение, что их приём также способен уменьшить риск развития инсульта. Для того, чтобы проверить это предположение, японские ученые провели исследование, в котором приняли участие 1578 человек, перенесших некардиоэмболический инсульт. Одной группе больных назначали правастатин, один из наиболее распространенных статинов, другая же группа пациентов принимала плацебо. Наблюдение за участниками эксперимента продолжалось в течение 5 лет. Каждый год повторный инсульт диагностировали примерно у 2,6% пациентов, входящих в каждую из групп. У тех, кто принимал правастатин, атеротромботический инсульт возникал гораздо реже, однако прием статинов никак не влиял на частоту развития других форм инсульта (Новости медицины / Неврология и нейрохирургия / Опубликовано 04-12-2015).*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенный материал вовсе не претендует на полное и тем более окончательное оповещение всего того, что опубликовано про атеросклероз. Нет и ещё раз нет! Автор постарался в максимально доступной форме показать усилия многих и многих исследователей по решению проблемы, ставшей одной из причин заболеваемости сердечно-сосудистой системы. Но исследования продолжаются, ибо изучение основ, причин возникновения и прогрессирования атеросклероза остаётся критическим моментом в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на длительную историю изучения атеросклероза и наличие множества теорий его происхождения (часть из них представлена), остаётся ещё много вопросов, связанных с его манифестацией, а также определением компонентов, задействованных в его развитии [166,167]. Так, в последнее время всё большее внимание привлекает жировая ткань и те процессы, которые в ней происходят. Выявлена важная роль жировой ткани, как иммунного и эндокринного органа, и её большое участие в развитии воспалительного процесса, приводящего к развитию начальных проявлений атеросклероза [168,169]. При избыточном накоплении жировой ткани наблюдается целый ряд негативных эффектов: возникает инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, прогрессируют сердечно-сосудистые заболевания, иммунодефицит, а также другие патологические состояния [170]. Жировая ткань имеет две широкие функции – липогенез и липолиз. Обменные процессы в ней, дифференцируемые также в белую жировую ткань, регулируются посредством множества нервных импульсов и гуморальных реакций, а также различными биологическими веществами – адипокинами (внимание необходимо уделить адипонектину), лептином и инсулином (подробнее – в обзоре авторов [170]). Определение их уровней, а также мутаций в кодирующих их генах может стать новым диагностическим подспорьем на ранних

этапах развития атеросклероза, и, в перспективе, – мишенями в профилактике и лечении.

Из определения атеросклероза – патологии, согласно которой атеросклероз – единственная генетически предназначенная каждому из нас болезнь – следует, что она в какой-то мере ответственна за продолжительность жизни. Здесь уместно напомнить, что возраст – это универсальная категория, занимающая важное место во всех науках об обществе и человеке. Жизнь человека принято делить на этапы: детство («весна жизни» – до 20 лет), взрослость («лето» – 20–40 лет, «осень» – 40–60 лет) и старость («зима» – 60–80 лет). Одна из проблем, требующих решения, – это разрушение стереотипных представлений о старости как времени «доживания». И если сегодня активная старость скорее воспринимается как исключение, а пассивная и болезненная – как норма, то именно от будущих научных исследований зависит, как это будет в дальнейшем.

«... Жизнь – это действие.

Жизнь, когда она не превращается
в действие, обречена на крах»

А. Тойнби*

* А. Тойнби (1889 – 1975 гг.), английский историк, социолог, философ культуры, дипломат и общественный деятель, создавший один из наиболее оригинальных вариантов концепции локальных цивилизаций.

Шкала SCORE для определения риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет

Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	ЖЕНЩИНЫ				Возраст, годы	МУЖЧИНЫ															
	Некурящие		Курящие			Некурящие		Курящие													
	4	5	6	7		8	4	5	6	7	8										
65	180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47
	160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
	140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11	6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
	120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17
60	180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33
	160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	9	10	12	12	14	17	20	24
	140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	8	10	12	14	17
	120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
55	180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22
	160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	4	5	6	7	8	8	9	11	13	16
	140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	5	6	8	9	11
	120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8
50	180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
	160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
	140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
40	180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
	140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

Холестерин, ммоль/л

150 190 230 270 310

мг/дл

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний со смертельным исходом в ближайшие 10 лет



Приложение. Как пользоваться таблицей? Необходимо найти ячейку, которая ближе всего соответствует возрасту, пациента, уровню его холестерина и артериального давления (АД). Также необходимо учитывать, что риск будет выше, если пациент приближается к следующей категории возраста, уровня холестерина и АД.

Для сравнения уровней ЛПНП и ЛПВП и их значимости в развитии атеросклероза можно воспользоваться следующей таблицей (добавление к Приложению).

Уровни холестерина ЛПНП (мг/дл):

70 или ниже группа самого низкого риска

100 или ниже группа низкого риска

101–129 группа умеренного риска

130 или выше группа высокого риска

Уровни холестерина ЛПВП (мг/дл):

60 или выше группа низкого риска

41–59 группа умеренного риска

40 или ниже группа высокого риска

Для перевода в ммоль/л значение холестерина в мг/дл надо разделить на 38,5, а значение триглицеридов в мг/дл на 88,5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнер, Э.Н. Валеология [Текст]: Учебник / Э.Н. Вайнер. – М.: ФЛИНТА, 2006. – 448 с.
2. Оганов, Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению [Текст] / Р.Г. Оганов // Ж. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – 11(1). – С.4–7.
3. Чазов, Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции [Текст] / Е.И. Чазов // Тер. архив. –1998. – №9. – С.9–16.
4. Getz, G.S. A denamic pathologe of atherosclerosis [Text] / G.S. Getz, D. Vesselinovitch, R.W. Wessler // Am. J. Med. – 1969. – V. 46. – P. 657–673. Несколько устаревший, но не потерявший своего значения обзор, посвящённый основным факторам, вызывающим атеросклероз.
5. Томсон, Г.Р. Руководство по гиперлипидемии [Текст] / Г.Р. Томсон. – MSD. – 1990, 1991. – 255 с.
- 5a. Packard C.J., Metabolism of apolipoprotein B in large triglyceride-rich very low density lipoproteine of normal and hypertriglyceride subjects [Text]/ Packard C.J., Mundo A., Lorimer A.R., Gotto A.M., Shepherd J.// J.Clin.Invest. – 1984,74:2178-2192.
6. Давыдовский, И.В. Геронтология [Текст] / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1966. –140 с.
7. Давыдовский, И.В. Общая патология [Текст] / И.В. Давыдовский. – М.:Медицина, 1969. – 612 с.
8. Sary, H.C. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries [Text] / H.C. Sary // Basic Res Cardiol. – 1994. – Vol. 89 (suppl. 1). – P.17–32.
9. Sary, H.C. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [Text] / H.C. Sary, A.B. Chandler, S. Glagov, J.R. Guyton, W.Jr.

- Insull, M.E. Rosenfeld, S.A. Schaffer, C.J. Schwartz, W.D. Wagner, R.W. Wissler // *Circulation*. – 1994. – V.89. – P.2462–2478.
10. Stary, H.C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [Text] / H.C. Stary, A.B. Chandler, R.E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W.Jr. Insull, M.E. Rosenfeld, C.J. Schwartz, W.D. Wagner, R.W. Wissler // *Circulation*. – 1995. – V.92. – P.1355–1374.
 11. Virchow, R. Der atheromatoseprozess der arterien [Text] / R. Virchow // *Wien. Med. Wochenschr.* – 1856. – Vol.6. – P.812–827.
 12. Ужегов, Г.Н. Атеросклероз [Текст] / Г.Н. Ужегов. – М.: Вече, 2005. – 159 с.
 13. Алибек, К. Инфекция как фактор риска развития атеросклероза: современные представления и перспективы лечения [Текст] / К. Алибек, А.Пашкова // *Лікарська справа*. – 2007. – №3. – С.313.
 14. Мякотных, В.С. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами [Текст] / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова. – Екатеринбург: ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, 2009. – 129 с.
 - 14а. Биохимия: учебник для вузов [Текст] / Под ред. Е.С.Северина - 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.
 15. Goldstein, J.L. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system [Text] / J.L. Goldstein, M.S. Brown, R.G.W. Anderson, D.W. Russell, W.J.Schneider // *Annu. Rev. Cell. Biol.* –1985. – Vol.1. – P.1–39. Классическая работа по ЛПНП рецепторам, которая велась в Далласе в течение 12 лет и была удостоена Нобелевской премии.
 16. Эндокринология и метаболизм [Текст]: в 2 т. / Под ред. Ф. Фелига, Дж.Б. Бакстера, Ф.У. Бродуса, Л.А. Фромена. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – 517 с.

17. Дислипидемии и атеросклероз (Биомаркёры, диагностика и лечение) [Текст]: руководство для врачей / Под ред. проф., акад. РАМН Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 160 с.
18. Jackson, Rl. Phospholipids in biology and medicine [Text] / Rl. Jackson, A.M. Gotto // N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol.290. – P.24–29 and 87–93. Краткий обзор о роли фосфолипидов в мембранах, липопротеинах и коагуляции.
19. Bihari-Varga, M. Interaction of lipoprotein(a) and low density lipoprotein with glycosoaminoglycans from human aorta [Text] / M. Bihari-Varga, E. Gruber, M. Rotheneder, R. Zechner, G.M. Kostner // Arteriosclerosis. – 1988. – Vol.8. – P.851–857. Сравнительное изучение связывания ЛПНП и ЛП(а) с гликозаминогликанами аорты.
20. Титов, В.Н. Этиология и патогенез атеросклероза [Текст] / В.Н. Титов // Кардиология. – 1998. – № 1. – С 43–48.
21. Титов, В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века [Текст] / В.Н. Титов // Клин. лабор.диагностика . – 1998. – №1. – С.3–11.
22. Бисярина, В.П. Артериальные сосуды и возраст [Текст] / В.П. Бисярина, В.М. Яковлев, П.Я. Кукса. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
23. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. 4-я объединённая рабочая группа Европейского общества кардиологов и других обществ по профилактике ССЗ в клинической практике [Текст] / Приложение к ж. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; приложение к № 3–4.
24. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Краткая версия Российских рекомендаций [Текст] / 5 пересмотр. М., 2012 г.
25. Рагино, Ю.И. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки [Текст] / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская, А.М. Волков, Е.В. Семаева, М.И. Воевода // Кардиология. – 2007. – Т. 57, №9. – С. 62–66.

26. Преображенский, Д.В. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Часть I. Клиническое и прогностическое значение [Текст] / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, В.А. Патарая, И.Д. Вышинская, О.В. Борисенко // Кардиология. – 2007. – №9. – С. 84–89.
27. Аронов, Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию [Текст] / Д.М. Аронов // Сердце. – 2002. – №1 (3). – С. 109–112.
28. Аничков, Н.Н. Основные теоретические положения к дальнейшему изучению проблемы атеросклероза [Текст] // Атеросклероз. – Л.: Мед., 1965. – С.14–21.
29. Мясников, А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз [Текст] / А.Л. Мясников. – М.: Медицина, 1965. – 615 с.
30. Климов, А.Н. Причины и условия развития атеросклероза [Текст] / А.Н. Климов // Биохимические основы патогенеза атеросклероза. – 1980. – С.3–45.
31. Климов, А.Н. Иммунореактивность и атеросклероз [Текст] / А.Н. Климов // Л. Медицина. – 1986. – С.6–11.
32. Климов, А.Н. Атеросклероз [Текст] / В кн.: Косицкий Г.И. (ред.) Превентивная кардиология. – М.: Медицина, 1987. – С. 239–316.
33. Климов, А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов [Текст] / А.Н. Климов // Вест. АМН СССР. – 1990. – №11. – С.30–36.
- 33а. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей [Текст] / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
34. Климов, А.Н. Изучение иммунологических механизмов развития атерогенеза и новые методы его диагностики и лечения [Текст] / А.Н. Климов, В.А. Нагорнев, А.Д. Денисенко // Мед. акад. ж. – 2005. – Т.5, № 2. – С.18–32.
35. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) [Текст] / В.Н. Титов // II Биохимия. – 2000. – №4. – С. 3–10.

36. Нагорнев, В.А. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза [Текст] / В.А. Нагорнев, С.В. Мальцева // *Арх.патологии.* – 2005. – №5. – С.6–15.
37. Emingil, G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction [Text] / G. Emingil, E. Budunell, A. Allyev et al. // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol.71, №71. – P.1882–1886.
38. Мухамеджанова, Л.Р. Стоматологические аспекты ишемической болезни сердца [Текст] / Л.Р.Мухамеджанова, И.А.Латфуллин, В.Ю. Хитров. – Казань: ЗАО "Новое знание", 2002. – 88 с.
- 38а. Яруллина, Д.Р. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы [Текст] / Д.Р. Яруллина, О.Н. Ильинская, Н.И. Силкин, М.Х. Салахов, Р.Н. Хайруллин // *Учёные записки КГУ, Естественные науки.* 2010. –Т.152, кн.1. – С.136–154.
39. Fabricant, C.G. Virus-induced atherosclerosis [Text] / C.G. Fabricant, I. Fabricant, M.M. Litrenta, C.R. Minick // *J. Exp. Med.* – 1978. – V.148, N 1. – P.335–340.
40. Saikku, P. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction / Saikku P.,Leinonen M., Mattila K. et al. // *Lancet.* –1988. – V.2, N 8618. – P.983–986.
41. Dodet, B. Proceeding of an International Symposium on Infection and Atherosclerosis [Text] / Dodet B., Plotkin S.A. // *Les Pensieres, Veyrier-du-Lac, France, December 6-9, 1998 /Am. Heart J.* – 1999. – V.138, N5, Pt 2. – P.S417–S560.
42. Taylor, C. Workshop on Emerging Issues in Microbial Infection and Cardiovascular Diseases, Bethesda, MD, October 29–30,1998 // *NIAID Council News.* – V.8. – P.5.
43. Тертов, В.В. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы – компонент сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / В.В. Тертов, В.Г. Качарова, Х.С. Садаян // *Кардиология.* – 1989. – №8. – С.35–38.

44. Титов, В.Н. Аполипопротеин(а) – маркёр активности атеросклеротического процесса [Текст] / В.Н. Титов // Тер. архив. – 1993. – №12. – С.79–82.
45. Ganapathi, M.K. Heterogenous nature of the acute phase response:differential regulation of human serum amyloid A, C-reactive protein and other acute phase protein by cytokine in Her3B cells [Text] / M.K. Ganapathi, D. Schultz, A. Makiewicz, D. Samols, S.I. Hu, A. Brabenec // J. Immunol. – 1988. – Vol.141. – P.564–572.
46. Wong, Y.-K. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis [Text] / Y.-K. Wong, P.J. Gallagher, M.E. Ward // Heart. – 1999. – V.81. – P.232–238.
47. Stassen, F.R. Infection and atherosclerosis. An. alternative view on an outdated hypothesis [Text] / F.R. Stassen, T. Vainas, C.A. Bruggeman // Pharmacol. Rep. – 2008. – V.60. – P.85–92.
48. Hoymans, V.Y. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis [Text] / V.Y. Hoymans, J.M. Bosmans, M. Ieven, C.J. Vrints // Acta Chir.Belg. – 2002. – V.102, N5. – P. 317–322.
49. Saikku, P. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study [Text] / P. Saikku, M. Leinonen, L.Tenkanen et al. // Ann. Intern. Med. – 1992. – V.116. – P.273–278.
50. Grayston, J.T. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old) [Text] / J.T.Grayston, C.C. Kuo, A.S. Coulson et al. // Prog. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – V.92, N15. – P.6911–6914.
51. Fukui, M. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [Text] / M.Fukui, Y.Kitagawa, N.Nakamura, T.Yoshikawa // JAMA. – 2003. – V.289, No10. – P.1245–1246.
52. Madjid, M. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? [Text] / M. Madjid, L. Aboshady, I. Awan et al. // Tex. Heart Inst. J. – 2004. – V.31, No1. – P.413.
53. Pierce, A.T. Beta interferon and gamma interferon synergize to block viral DNA and virion synthesis in herpes simplex virusinfected cells

- [Text] / A.T. Pierce, J. De Salvo, T.P. Foster et al. // *J. Gen. Virol.* – 2005. – Vol.86, Pt 9. – P.2412–2432.
54. Saikku, P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction [Text] // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol.14. – P.62–65.
55. Linnanmaki, E. Chlamydia pneumoniae – specific circulatory immune complexes in patients with chronic heart disease [Text] / E. Linnanmaki, M. Leinonen, K. Mattila et al. // *Circulation.* – 1993. – Vol.87. –P.1130–1134.
56. Campbell, L.A. Detection of Chlamydia pneumoniae (TWAR) in human coronary atherectomy tissue [Text] / L.A. Campbell, E.R. O'Brien, A.L. Cappuccio et al. // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol.172. – P.585–588.
57. Grayston, J.T. Infections caused by Chlamydia pneumoniae (TWAR) [Text] / J.T. Grayston // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol.15. – P.757–763.
58. Kuo, C.C. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old) [Text] / C.C. Kuo, J.T. Grayston, L.A. Campbell et al. // *Prog. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol.92, N15. – P.6911–6914.
59. Laurila, A. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is associated with serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis [Text] / A. Laurila, A. Bloigu, S. Nayha et al. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol.17. – P.2910–2913.
60. Shor, A. Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary fatty streaks and atheromatous plaques [Text] / A. Shor, C.C. Kuo, D.L. Patton // *S. Afr. Med. J.* – 1992. – Vol.82. – P.158–161.
61. Kuo, C.C. Detection of Chlamydia pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain [Text] / C.C. Kuo, A.M. Gown, E.P. Benditt, J.T. Grayston // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol.3. – P.1501–1504.

62. Kuo, C.C. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries [Text] / C.C. Kuo, A. Shor, L.A. Campbell et al. // *J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol.167, N4. – P.841–849.
63. Melnick, S.L. Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis [Text] / S.L. Melnick, E. Shahar, A.R. Folsom et al. // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol.95, N5. – P.499–504.
64. Blasi, F. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms [Text] / F. Blasi, F.Denti, M.Erba, R. Cosentini et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol.34. – P.2766–2769.
65. Muhlestein, J.B. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease [Text] / J.B. Muhlestein, E.H. Hammond, J.F. Carlquist et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol.27, N7. – P.1555–1561.
66. Jackson, L.A. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen [Text] / L.A. Jackson, L.A. Campbell, C.C. Kuo et al. // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol.176. – P.292–295.
67. Juvonen, J. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in the walls of abdominal aortic aneurysms [Text] / J. Juvonen, T. Juvonen, A. Laurila et al. // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol.25, N3. – P.499–505.
68. Kuo, C.C. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques in the walls of arteries of lower extremities from patients undergoing bypass operation for arterial obstruction [Text] / C.C. Kuo, A.S. Coulson, L.A. Campbell et al. // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol.26. – P.29–31.
69. Maass, M. Endovascular presence of *Chlamydia pneumoniae* in patients with hemodynamically effective carotid artery stenosis [Text] / M. Maass, E. Krause, P.M. Engel, S. Kruger // *Angiology.* – 1997. – Vol.48, N8. – P.699–706.
70. Davidson, M. Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis

- rosis [Text] / M. Davidson, C.C. Kuo, J.P. Middaugh et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol.98, N7. – P.628–633.
72. Paget, C.J. Incidence and pathophysiologic significance of infected carotid artery plaque [Text] / C.J. Paget, S.W. Wolk, W.M. Whitehouse et al. // *Ann. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol.11. – P.129–132.
73. Paterson, D.L. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaque of Australian patients [Text] / D.L. Paterson, J. Hall, S.J. Rasmussen, P. Timms // *Pathology*. – 1998. – Vol. 30. – P.169–172.
74. Andreasen, J.J. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in calcific and degenerative arteriosclerotic aortic valves excised during open heart surgery [Text] / J.J. Andreasen, S. Farholt, J.S. Jensen // *APMIS*. – 1998. – Vol.106. – P.717–720.
75. Воробьёв, А.А. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства [Текст] / А.А. Воробьёв, Ю.В. Абакумова // *Вестн. Рос. акад. мед. наук*. – 2003. – № 4. – С.3–10.
76. Kiechl, S. Chronic infection and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective studies result from a large population study [Text] / S. Kiechl, G. Egger, M. Mayr et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P.1064–1070.
77. Auer, J.W. Immunopathogenesis of atherosclerosis (Response) [Text] / J.W. Auer, R. Berent, T. Weber, B. Eber // *Circulation*. – 2002. – Vol.105, N 10. – P.64.
78. Espinola-Klein, C. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis [Text] / C. Espinola-Klein, H.J. Rupprecht, S. Blankenberg et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.105, N1. – P.15–21.
79. Prasad, A. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction [Text] / Prasad A., Zhu J., Halcox J.P. et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.106, N2. – P.184–190.
80. Benditt, E.P. Veruses in cytology of atherosclerosis [Text] / E.P. Benditt, T. Barret, J.K. Mc Dougall // *Prog. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1983. – V.80. – P.6386–6389.

81. Folk, R.L. SEM imaging of bacteria and nanobacteria in carbonate sediments and rocks [Text] / R.L. Folk // J. Sediment Petrol. – 1993. – V.63. – P.990.
82. MacKay, D.S. Search for past life on Mars: possible relic biogenic activity in Martian meteorite ALH84001 [Text] / D.S. MacKay, E.K. Gibson, K.L. Thomas-Keprta et al. // Science. – 1996. – V.273. – P.924–930.
83. Miller, V.M. Evidence of nanobacterial – like structures in calcified human arteries and cardiac valves [Text] / V.M. Miller, G. Rodgers, J.A. Charlesworth, B. Kirkland et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol.287, N3. – P.H1115–H1124.
84. Kajander, E.O. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra-and extracellular calcification and stone formation [Text] / E.O. Kajander, N. Ciftcioglu // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V.95. – P.8274–8279.
85. Cisar, J.O. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization [Text] / J.O. Cisar, D.Q. Xu, J. Thompson, W. Swam et al. // Prog. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – V.97. – P.11511–11515.
86. Абдульянов, В.А. Стационарный и импульсный высокочастотный ЭПР кальцифицированной атеросклеротической бляшки [Текст] / В.А. Абдульянов, Л.Ф. Галиуллина, А.С. Галявич и др. // Письма в ЖЭТФ. – 2008. – Т.88, вып.1. – С.75–79.
87. Kajander, E.O. Nanobacteria-propagating calcifying nanoparticles [Text] / E.O. Kajander // Lett. Appl. Microbiol. – 2006. – Vol.12, N6. – P.549–552.
88. Jelic, T.M. Nanobacteria- caused mitral valve calciphylaxis in a man with diabetic renal failure [Text] / T.M. Jelic, A.M. Malas, S.S. Groves et al. // South Med. J. – 2004. – V.97. – P.194–198.
89. Puskas, L.G. Detection of nanobacteria – like particles in human atherosclerosis plaque [Text] / L.G. Puskas, L. Tiszlavicz, Z. Razga et al. // Acta Biol. Hung. – 2005. – V.56. – P.233–245.

90. Bratos-Perez, M.A. Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification [Text] / M.A. Bratos-Perez, P.L. Sanchez, S.G. de Cruz et al. // Eur. Heart J. – 2008. – V.29. – P.371–376.
91. Чазов, Е.И. Взгляд из прошлого в будущее [Текст] / Е.И. Чазов // Тер. архив. – 2004. – №6. – С.8–15.
92. Шевченко, О.П. Атлас ишемической болезни сердца [Текст] / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев – М.: Реафарм, 2003. – 96 с.
- 92а. Латфуллин И.А. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии [Текст] / И.А.Латфуллин, В.Ф.Ахметзянов, Р.Р. Нигматуллина. – Казан.медиц.ж. 2006.– №2. – С.119 – 121.
- 92б. Латфуллин И.А. Положительное инотропное действие серотонина на сердце в постнатальном онтогенезе крыс [Текст] / И.А.Латфуллин, В.Ф. Ахметзянов, Р.Р.Нигматуллина, А.Ф.ахметзянова. – Ж.Архив клин.и экперим. медицины 2004. – Т.13,№1-2. – С.22–25.
93. Иванова, О.В. Состояние эндотелийнезависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения [Текст] / О.В. Иванова, Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева и др. // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 41–46.
94. Малышев, П.П. Рациональная терапия семейной гиперхолестеринемии [Текст] / П.П. Малышев, А.В. Сусеков // Кардиология 1997. – Т.37, № 1. – С.73 –78.
95. Сусеков, А.В. Основные результаты Московского Исследования по Статинам [Текст] / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарева, А.Д. Деев и др. // Сердце. – 2006. – Т. 5., № 6. – С.324 –328.
96. Pierce, A.T. Beta interferon and gamma interferon synergize to block viral DNA and virion synthesis in herpes simplex virusinfected cells [Text] / A.T. Pierce, J. De Salvo, T.P. Foster et al. // J. Gen. Virol. – 2005. – Vol.86, Pt.9. – P.2412 –2432.

97. Ross, R. Hyperlipidemia and atherosclerosis [Text] / R. Ross, L. Harker // Science. – 1976. – Vol.193. – P.1094–1100. В этой статье выдвигается предположение о том, что повреждение эндотелия является основным фактором атеросклероза и последующие изменения развиваются в ответ на повреждение.
98. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update [Text] / R. Ross // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol.314. – P.489–500. Пересматривается концепция «ответа на повреждение», при этом учитываются новые данные о роли тромбоцитарного фактора роста и других факторов роста.
99. Автандилов, Г.Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека [Текст] / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1970. – 208 с.
100. Автандилов, Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспекте морфометрии [Текст] / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1984. – 286 с.
101. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия [Текст] / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 381 с.
102. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General [Электронный ресурс] www.surgeongeneral.gov/librari/smokingconsequences/. – Washington, DC. – 2004.
103. M.Law, Environment tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence [Text] / M. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // BMJ. – 1997. – Vol.315. – P.973–980.
104. Anestiadis, B.C.H. Pathomorphosis of atherosclerosis and aging / B.C.H. Anestiadis, I.T. Tsiple // Advances in Gerontology. – 2007. – Vol.20, N3. – P.82.
105. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. [Текст] / М.: Медгиз, 1951.
106. Fulop, T. Do lipid rafts contribute to T-cell activation changes with aging? [Text] / T. Fulop, A. Tomoiu, C. Fortin, A. Larbi // Advances in Gerontology. – 2007. – Vol. 20. – P.31–35.

107. Преображенский, Д.В. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Часть II. Проблема эффективности и безопасности статинов [Текст] / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, В.А. Патарая, И.Д. Вышинская, О.В. Борисенко // Кардиология. – 2007. – №11. – С. 75–85.
108. Фремингемское исследование – (Fremingham Heart Study) – начало было положено в 1948 г., штат Массачусетс, США.
109. Anderson, К.М. Cholesterol and mortality: 30-years of follow-up from the Framingham Study [Text] / К.М. Anderson, W.P. Castelli, D. Levy // JAMA. – 1987. – Vol.257. – P. 2176–2180.
110. Липовецкий, Г.М. Эпидемиологическая оценка ишемической болезни сердца и смертности мужчин старше 70 лет в популяции Санкт-Петербурга [Текст] / Г.М. Липовецкий, Г.И. Мирер // Тер. архив. – 1998. – №8. – С.8–11.
111. Липовецкий, Б.М. О бессимптомных и манифестных формах гипертриглицеридемии с нормальным и повышенным содержанием холестерина крови [Текст] / Г.М. Липовецкий // Кардиология. – 2003. – №8. – С.58–59.
112. Шабалин, А.В. Гериатрические аспекты кардиологии [Текст] / А.В. Шабалин. – Новосибирск: Наука, 2003. – 156 с.
113. Kreisberg, R.A. Cholesterol metabolism and aging [Text] / R.A. Kreisberg, S. Kasim // Am. J. Med. – 1987. – Vol.82, (1B). – P.54–60.
114. Kasim, S. 1987. Cholesterol changes with aging. Their nature and significance. [Text] / S. Kasim, R. Katzman // Geriatrics. – 1986. – Vol.42. – P.73–80.
115. Bogatenkova, J.D. Influence of arterial hypertension on brain circulation in carotid occlusive disease patients: abstr [Text] / J.D. Bogatenkova, L.A. Narbut, N.M. Potashova, T.N. Enkina, V.A. Sorokoumov [Text] // The European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress – St. Petersburg, Russian Federation, May 11-14, 2006. – St. Petersburg, 2006. – P. 589.

116. Simonian, N.A. Oxidative stress in neurodegenerative diseases [Text] / N.A. Simonian, J.T. Coyle // *Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* – 1996. – Vol. 36. – P.83–106.
117. Agner, E. Fasting serum cholesterol and triglycerides in a ten-year prospective study in old age [Text] / E. Agner, P.F. Hansen // *Acta-Med. Scand.* – 1983. – N214. – P. 33–41.
118. Эммануэль, Н.М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения [Текст] / Н.М. Эммануэль // *Известия АН СССР, серия «Биология».* – 1975. – №4. – С.485–494.
119. Гусев, В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии [Текст] / В.А. Гусев // *Успехи геронтологии.* – 2000. – Вып. 4. – С.41–49.
120. Harman, D. Free radical theory of aging [Text] / D. Harman // *Age.* – 1979. – Vol. 2. – P.15–36.
121. Ястребов, А.П. Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст [Текст] / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. – Екатеринбург: Уральский следопыт, 2005. – 220 с.
122. Ушкалова, В.Н. Контроль перекисного окисления липидов [Текст] / В.Н. Ушкалова, Н.В. Иоанидис, Г.Д. Кадочникова, З.М. Деева. – Новосибирск, 1993. – 181 с.
123. Khan, A.U. Reactive oxygen species as cellular messengers [Text] / Khan A.U., Wilson T. // *Chemistry and Biology.* – 1995. – N2. – P.437–445.
124. Воейков, В.Л. Активные формы кислорода: патогены или целители? [Текст] / В.Л. Воейков // *Клин. геронтология.* – 2003. – Т. 9, №3. – С.27–40.
125. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [Текст] / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // *Кардиология.* – 2000. – №7 – С.48–61.
126. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях [Текст] / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. – 77 с.

127. Соловьева, Э.Ю. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии головного мозга [Текст] / Э.Ю. Соловьева, О.П. Миронова, О.А. Баранова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 108, № 6. – С.1–6.
- 127а. Латфуллин И.А. К вопросу о развитии атеросклероза у больных хронической неспецифической пневмонией [Текст]/ И.А.Латфуллин, Н.Ш.Шамсутдинов //Сб."Атеросклероз и гипертоническая болезнь" Казань. – 1972. – Т.41. – С.93– 96.
- 127б. Латфуллин И.А. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь лёгких [Текст]/ И.А.Латфуллин, А.А.Подольская // Клиническая геронтология. –2008. –Т.14,№6. – С.57–62.
128. Войтенко, В.Г. Эритроцит: старение клетки и старение организма [Текст] / В.Г. Войтенко // Цитология и генетика. – 1984. – Т.18, № 6. – С.442–447.
129. Альтман, Д.Ш. Ранние формы цереброваскулярной недостаточности при атеросклерозе и артериальной гипертензии [Текст] / Д.Ш. Альтман. – Екатеринбург: УРО РАН, 2004. – 116 с.
130. Мякотных, В.С. Современное состояние проблемы атеросклероза: обзор [Текст] / В.С. Мякотных, Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии. – СПб., 2000. – №4. – С.112–118.
131. Завалишин, И.А. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза [Текст] / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуск «Рассеянный склероз». – 2003. – № 2. – С.10–18.
132. Steinberg, D. Lipoproteins and atherogenesis [Text] / D. Steinberg, J.D. Witzum // JAMA. – 1990. – Vol. 264, N3i. – P.3047–3053.
133. Эммануэль, Н.М. Антиоксиданты в пролонгировании жизни [Текст] / Н.М. Эммануэль. – Л.: Наука, 1982. – С.569–585.
134. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения [Текст] / В.Н. Анисимов. – М.: Наука, 2003. – 467 с.
135. Мякотных, В.С. Сравнительные аспекты монотерапии и полипрагмазии у пожилых больных [Текст] / В.С. Мякотных, Т.А.

- Боровкова // Клиническая геронтология. – М., 2001. – Т. 7, № 10. – С.38–41.
136. Мякотных, В.С. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты у пожилых и престарелых больных на фоне предоперационной терапии в офтальмохирургии [Текст] / В.С. Мякотных, В.А. Меньшикова, В.Н. Мещанинов, Т.А. Боровкова // Успехи геронтологии. – СПб, 2007. – Т.20, №2. – С.116–120.
137. Боровкова, Т.А. Финальное состояние перекисного окисления липидов у больных пожилого и старческого возраста, страдающих сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Т.А. Боровкова // XIII Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни». – М., 29 сентября – 1 октября 2008. – Клиническая геронтология. – 2008. – №9. – С.3.
138. Заславская, Р.М. Окислительный стресс и его роль в обострении ишемической болезни сердца [Текст] / Р.М. Заславская, Г.В. Лилица // Альманах «Геронтология и гериатрия». – М., 2004. – Вып. 3. – С.69–72.
139. Барабой, В. А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов [Текст] / В. А. Барабой // Успехи соврем. биол. – 1991. – Т.111, №6. – С.923–931.
140. Коровин, А.М. Перекисное окисление липидов при неврологических заболеваниях (обзор) [Текст] / А.М. Коровин, Е.А. Савельева-Васильева, М.З. Чухловина // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 8. – С.111–113.
141. Скворцова, В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга [Текст] / В.И. Скворцова // Неврол. Журн. – 2007. – Т.12, №5. – С.51–56. Приложение "Инсульт".
142. Нагорная, Р.А. Изменения углеводного обмена при недостаточности кровообращения [Текст] / Р.А. Нагорная. – В кн.: Труды терапевтических клиник, вып. 10; под ред. проф. В.М. Каратыгина. – Свердловск: Полиграф-книга, 1948. – С.229–248.

143. Шемяков, С.Е. Динамика морфогистохимических показателей и перекисного окисления липидов в процессе старения коры полушарий большого мозга человека [Текст] / С.Е. Шемяков, Е.В. Михайлова // Морфология. – 2001. – №1. – С.31–33.
144. Попова, Э.Н. Ультраструктура нейронов коры большого мозга при атеросклеротической деменции [Текст] / Э.Н. Попова // Морфология. – 2002. – №2. – С.11–14.
145. Лапша, В.И. Изменение активности NO-синтетазы, ферментов энергетического обмена и ультраструктуры в нейронах коры большого мозга при моделировании кратковременной ишемии [Текст] / В.И. Лапша, В.Н. Бочарова, В.Н. Гурин // Морфология. – 2003. – №3. – С.32–36.
146. Суслина, З.А. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения [Текст] / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // Неврологический журн. – 2007. – Т.12, №4. – С.4–8.
147. Шуклин, А.В. Распределение NO-синтетазы во внутрисердечных нервных ганглиях человека [Текст] / А.В. Шуклин, В.Н. Швалёв // Кардиология. – 2006. – Т.46, № 8. – С.26–28.
148. Kannel, W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment [Text] / W. Kannel // JAMA. – 1996. – Vol.275. – P.1571–1576.
149. Walker, W. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial Racial and treatment effects [Text] / W. Walker, J.D. Neaton, J.A. Cutler et al. // The MRFIT Research Group. JAMA. – 1992. – Vol.268. – P.3085–3091.
150. Assmann, G. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and relationship to coronary heart disease [Text] / G. Assmann, H. Schulte // Am. Heart J. – 1998. – Vol.116. – P.1713–1724.
151. MacMahon, S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observa-

- tional studies corrected for the regression dilution bias [Text] / S. MacMahon, R. Peto, J.L. Cutter et al. // *Lancet*. – 1990. – Vol.335. – P.765–774.
152. Skoog, I. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia / I. Skoog, B. Lernfelt, S. Landahl et al. // *Lancet*. – 1996. – Vol.347. – P.1141–1145.
153. Lewington, S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration [Text] / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizibash et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol.360. – P.1903–1913.
- 153a. Baigent, C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. [Text] / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck et al. *Lancet* – 2005. – Vol.366. – P. 1267–1278.
154. Vasan, R. Assessment of frequency of progression to hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study [Text] / R. Vasan, M.G. Larson, E.P. Leip et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol.358. – P.1682–1686.
155. Черпаченко, Н.М. Влияние статинов на содержание липидов в интиме аорты человека при атеросклерозе по данным компьютерной морфометрии [Текст] / Н.М. Черпаченко, И.П. Дробкова, В.С. Жданов // *Кардиология*. – 2008. – Т. 48, №5. – С.4–9.
156. Blankenhorn, D.H. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) [Text] / D.H. Blankenhorn et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol.119. – P.969–976.
157. Crouse, J.R. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in carotid arteries (PLACII) [Text] / J.R. Crouse, R.P. Byington, M.G. Bond et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol.75. – P.455–459.

158. Беленков, Ю.Н. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Б. Сергиенко // Кардиология. – 2007. – Т.47, №10. – С.37–44.
159. Alberts, A.W. HMG-CoA reductase inhibitors – the development [Text] / A.W. Alberts // *Atherosclerosis Rev.* – 1988. – Vol.18. – P. 1123–1131.
160. Alegret, M. Pleotropic effects of statins and pharmacological experimental approaches [Text] / M. Alegret, I.S. Silvestre // *Methods Find. Exp. Pharmacol.* – 2006. – Vol.28, N9. – P.627–656.
161. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [Text] // *Lancet.* – 1994. – Vol.344. – P.1383–1389.
162. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [Text] // *Lancet.* – 1995. – Vol.345. – P.1274– 1275.
163. Collins, R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial [Text] / R. Collins, J. Armitage, S. Parish et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol.361. – P.2005–2016.
164. Rakhmatullin, I.Z. Structural studies of pravastatin and simvastatin and their complexes with SDS micelles by NMR spectroscopy [Text] / I.Z. Rakhmatullin, L.F. Galiullina, E.A. Klochkova, I.A. Latfullin, A.V. Aganov, V.V. Klochkov // *Journal of Molecular Structure.* – 2016. – Vol.1105. – P.25–29.
165. Аронов, Д.М. Плейотропные эффекты статинов [Текст] / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2008. – №8. – С.60–68.
- 165а. Латфуллин, И.А. Плейотропность статинов. Имеются ли возможности объяснения феномена? [Текст] / И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин, В.В. Клочков, А.В. Аганов // Ра-

- ациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – 11(6). – С.634–637.
166. Culen, P. The Pathogenesis of Atherosclerosis [Text] / P. Culen, J. Rauterberg, S. Lorkowski // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2005. – Vol.170. – P.3–70.
167. Matsuura, E. Is Atherosclerosis an autoimmune disease? [Text] / Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttuni P. et al. // *BMC Med.* – 2014. – Vol.12. – P.47.
168. Mraz, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. [Text] / M. Mraz, M. Haluzik // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol.222, N3. – P.113–127.
169. Teryaeva, N.B. Adipokines: regulation of energy metabolism and pathogenesis of cardiovascular disease [Text] / N.B. Teryaeva // *Kreativnaya Kardiologiya.* – 2007. – Vol.1-2. – P.20-25. In Russian (Теряева, Н.Б. Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Н.Б. Теряева // *Креативная Кардиология.* – 2007. – Т.1-2. – С.20–25.
170. Сметнев, С.А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза [Текст] / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2015. – Т.11, №5. – С.522–528.

Латфуллин Ильдус Анварович

АТЕРОСКЛЕРОЗ
КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ, ПРИЧИНЫ,
ПАТОГЕНЕЗ, ЗАБОЛЕВАНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА,
ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Дизайн обложки
Р.М. Абдрахмановой

Подписано в печать 10.12.2015.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Формат 60x84 1/16. Гарнитура «Times New Roman». Усл. печ. л. 8,37.
Уч.-изд. Л. 5,43. Тираж 50 экз. Заказ 316/12.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательства Казанского университета

420008, г. Казань, ул. Профессора Нужи́на, 1/37
тел. (843)233-73-59, 233-73-28