

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ:
АТЕРОГЕННАЯ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, РОЛЬ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ***Кремнева Л.В., Шалаев С.В.*

Тюменский кардиологический центр - филиал НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Среди предложенных концепций патогенеза атеросклероза наибольшее признание получила липидная гипотеза, согласно которой циркулирующие в кровотоке липиды проникают под эндотелий, накапливаются в интиме сосудистой стенки, привлекают негранулярные лейкоциты и образуют атеросклеротические бляшки. Основные положения липидной гипотезы многократно подтверждены в клинических и патоморфологических исследованиях, тем не менее, детальные механизмы образования бляшек и их трансформации в осложненные коронарные поражения, являющиеся основой острых коронарных синдромов, недостаточно ясны.

В центральной части атеросклеротической бляшки расположено липидное ядро, содержащее внеклеточные липиды [29]. Проникновение атерогенных липопротеинов из кровотока в сосудистую стенку осуществляется через эндотелиальные клетки и межклеточные пространства после связывания липидов поверхностными структурами эндотелиоцитов и их последующего транспорта в составе эндоцитозных везикул [10]. Значительная доля липидов бляшки приходится на внутриклеточный холестерин (ХС), основная масса которого содержится в пенистых клетках. Согласно современным представлениям, этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании атеросклеротических бляшек. Роль обнаруженных в липидных бляшках других клеточных элементов (лимфоциты, гладко-мышечные клетки, пул ненакапливающих ХС макрофагов) заключается не столько в накоплении липидов, сколько в регуляции состава и стабильности атером [25, 41]. Пенные клетки образуются в сосудистой стенке преимущественно из макрофагов. Однако превращение макрофагов в пенные клетки происходит лишь при инкубации их с модифицированными, но не нативными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Связывают это с тем, что модифицированные ЛПНП (мЛПНП), в отличие от нативных, взаимодействуют со специфическими рецепторами клеточных мембран (scavenger-рецептор), при этом не уменьшается синтез эндогенного ХС, как это характерно для «классического» апо В-Е-рецептора, и процесс накопления ХС в клетке становится нерегулируемым. Содержание ХС в мак-

рофагах может увеличиться 20-60-кратно. При гибели пенистых клеток освобождающиеся липиды поступают во внеклеточное пространство и формируют липидное ядро бляшки.

Выделяют следующие виды мЛПНП: перекисно-модифицированные, ацетилированные, ацетоацетилированные, сукцинилированные, гликозилированные, циркулирующие иммунные комплексы, содержащие ХС (ХС ЦИК).

Среди различных форм мЛПНП наиболее важная роль в атерогенезе, по-видимому, принадлежит окисленным ЛПНП (оЛПНП). Одна из ведущих причин образования оЛПНП *in vivo* – окислительный стресс – состояние, характеризующееся нарушением равновесия между активностью антиоксидантной системы и продукцией активных форм кислорода с преобладанием последних [49]. Основными индукторами окислительной модификации липопротеинов в сосудистой стенке являются супероксиданион и NO-радикал (ONOO-) – пероксинитрит [30, 35] (рисунок). В эксперименте показано, что к окислительной модификации ЛПНП способны различные клетки сосудистой стенки: эндотелиоциты [51], макрофаги [34], гладко-мышечные клетки [30]. Однако ведущее значение в этом процессе принадлежит макрофагам [57]. Эти клетки секретируют активные формы кислорода, а также миелопероксидазу, при участии которой образуется гипохлоританион – сильный окислитель ЛПНП [6].

Модификация ЛПНП сопровождается изменением их физических свойств и химического состава. Так, у пациентов с коронарным атеросклерозом в циркулирующих мЛПНП, в сравнении с нативными, обнаружено сниженное содержание сиаловой кислоты, некоторых фракций фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина), свободного, эстерифицированного ХС и повышенный уровень лизофосфатидилхолина, полиненасыщенных жирных кислот, продуктов перекисного окисления липидов. При модификации ЛПНП в них уменьшается содержание антиоксидантов – коэнзима Q, альфа- и бета-токоферолов, бета-каротина, ликопина. Вследствие сниженного содержания антиоксидантов и увеличенного уровня полиненасыщенных

жирных кислот, мЛПНП более подвержены окислению, чем нативные. мЛПНП имеют большую плотность и меньший размер частиц [11]. Модификация ЛПНП приводит к увеличению их сродства к scavenger-рецепторам [57], повышению захвата клетками и снижению скорости внутриклеточной деградации [11]. В сосудистой стенке мЛПНП поглощаются преимущественно макрофагами, поэтому указанные процессы сопровождаются накоплением в этих клетках значительного пула липидов, в первую очередь – эфиров ХС, и превращением их в пенистые.

Теоретически рассчитано, что период, необходимый для превращения макрофага в пенистую клетку при поглощении мЛПНП, должен составлять около 15 лет [11]. Вместе с тем, клинические наблюдения свидетельствуют, что образование атеросклеротических бляшек может происходить существенно быстрее. К настоящему времени раскрыты некоторые механизмы, которые способны усиливать атерогенный эффект мЛПНП, среди них: формирование иммунных комплексов, содержащих мЛПНП; комплексов мЛПНП с компонентами соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки; образование агрегатов липопротеинов [11].

Модификация ЛПНП сопровождается появлением у частиц антигенных детерминант, к которым вырабатываются антитела [49]. Образующиеся соединения (ЛПНП-антитела) получили название холестерин-содержащих иммунных комплексов. Согласно данным [4], ХС ЦИК – наиболее атерогенный компонент сыворотки крови у лиц с гиперлипидемией. При культивировании перитонеальных макрофагов с ХС ЦИК происходит многократное (в среднем, 60-кратное) нарастание содержания эфиров ХС и трансформация их в пенистые клетки [33]. На ХС ЦИК приходится около 5,7% от общего количества фиксированных в бляшке ЛПНП [2]. Описана возможность образования комплекса ХС ЦИК с С1q – компонентом комплемента и фибронектином [43], что приводит к еще более выраженному накоплению липидов в клетках. По данным [1], выраженность поражения коронарных артерий соотносится с уровнем в крови ХС ЦИК.

Модифицированные ЛПНП легко образуют агрегаты. Последние поглощаются фагоцитами. При этом скорость поглощения ЛПНП существенно возрастает, а внутриклеточная деградация замедляется [54], что создает условия для более быстрого накопления липидов в клетках.

Тот же механизм повышения атерогенного потенциала липопротеинов (активация фагоцитоза – замедление внутриклеточной деградации) характерен для комплекса, образованного мЛПНП с компонентами соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки – коллагеном, эластином, протеогликанами [42].

Преобладающей формой мЛПНП в сосудистой стенке у больных ИБС, вероятно, являются оЛПНП. По мнению [15], окисление ЛПНП в сосудистой стенке осуществляется в два этапа. Начальная фаза модификации протекает без участия моноцитов, при контакте ЛПНП с эндотелием, и характеризуется образованием частиц с повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов, но без существенных нарушений в составе апопротеина В. Эти липопротеины получили название минимально окисленных ЛПНП. Согласно [15], минимально оЛПНП являются инициаторами воспаления в сосудистой стенке (рисунок). Минимально оЛПНП способствуют экспрессии белка MCP-1 (белок хемоаттракции моноцитов-1), привлекающего моноциты из кровотока в сосудистую стенку в зону отложения липидов; белка M-CSF (фактор, стимулирующий колонии моноцитов), способствующего поддержанию жизнеспособности моноцитов, их дифференцировке, а также экспрессии генов scavenger – рецепторов. На следующем этапе модификации под влиянием минимально оЛПНП в макрофагах увеличивается продукция активных форм кислорода, что вызывает дальнейшее окисление ЛПНП. При этом повышается сродство ЛПНП к scavenger – рецепторам макрофагов, последние неограниченно поглощают ХС. ЛПНП, близкие по свойствам к *in vivo* оЛПНП, были выделены из атеросклеротических бляшек человека [48]. Поэтому оЛПНП в последние годы рассматривают как важный фактор риска атеросклероза, индуктор образования и роста атеросклеротических бляшек [24, 47, 52, 55].

Итак, мЛПНП проникают под эндотелий, накапливаются в интима сосудистой стенки, образуя липидное ядро бляшки. В его составе обнаружены следующие фракции липидов: свободный и эстерифицированный ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЦИК, гидроперекиси фосфолипидов, три-, ди- и моноацилглицериды, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты [41].

От величины и состава липидного ядра зависит такая важная характеристика бляшки, как ее стабильность. Признано, что разрывам более подвержены небольшие, мягкие бляшки, содержащие много липидов и имеющие тонкую фиброзную капсулу [21, 27]. Критическим для разрыва, по мнению [14, 21], является содержание липидов в атероме более 40% от ее объема. Важное значение для стабильности атеромы имеет состав липидов. Эфиры ХС «разжижают» ядро бляшки, а кристаллический ХС, повышенное содержание лецитина делают его более твердым [37]. Для нестабильных, склонных к разрыву, бляшек характерно повышенное содержание полиненасыщенных жирных кислот – таких, как линолевая, арахидоновая [26].

Окисленные полиненасыщенные жирные кислоты обладают проагрегантными свойствами [16], что способствует тромбообразованию в случае разрыва атеромы.

Состав липидного ядра бляшки не остается постоянным [37]. Изменения в липидном спектре крови отражаются на составе липидного ядра атеромы. Повторные волны липоидоза, вследствие увеличения уровня в крови модифицированных форм липопротеинов при гиперхолестеринемии, под воздействием неспецифических факторов (курение, оксидативный стресс, инфекционные агенты) способствуют накоплению липидов в сосудистой стенке и росту сформированных атером. Описан и обратный процесс регрессии и стабилизации коронарных поражений, который наблюдали под влиянием гиполипидемических средств [38, 56]. Предполагают, что стабилизация бляшки может быть связана с изменением содержания в ней ХС, эфиров ХС, антиоксидантов, жирных кислот [41]. Однако конкретные изменения, происходящие в составе липидного ядра бляшки при ее стабилизации, остаются мало известными.

Не менее важное значение в регуляции стабильности атеромы, согласно последним данным, принадлежит клеточным элементам бляшки: Т-лимфоцитам, макрофагам, миоцитам. Предполагают, что существует взаимосвязь между содержанием липидов в крови и клеточным составом бляшки. Механизмы этой взаимосвязи недостаточно ясны. В настоящее время предпочтению отдается гипотезе, согласно которой МЛПНП являются тем субстратом, который инициирует миграцию негранулярных лейкоцитов из кровотока в интиму сосудистой стенки, активирует атером-ассоциированные клетки и регулирует продукцию ими медиаторов воспаления — цитокинов [15].

Обнаружено, что оЛПНП активируют ядерный фактор транскрипции NFκB, ответственный за экспрессию на эндотелии молекул адгезии VCAM, ICAM, Р-селектина [18]. Адгезия лейкоцитов на эндотелии — первый этап их миграции в интиму сосудистой стенки.

Как было указано выше, оЛПНП индуцируют продукцию в эндотелии белка MCP-1, определяющего направленное движение моноцитов в зону отложения липидов [50]. В липидном ядре бляшки мигрировавшие из кровотока моноциты превращаются в макрофаги. Важную роль в поддержании жизнеспособности макрофагов, их липидном метаболизме, в предупреждении преждевременного старения и гибели играет фактор М-CSF. Экспрессия генов М-CSF в клетках сосудистой стенки регулируется МЛПНП. Обнаружено, что М-CSF не только стимулирует экспрессию генов scavenger-рецепторов, но и апопротеина Е, который регулирует «обратный» транспорт ХС из клеток. Введение животным рекомбинантного М-CSF задер-

живало развитие атеросклеротических поражений в аорте [5]. М-CSF принадлежит также важная роль в дифференцировке макрофагов в бляшках. В атеросклеротических поражениях обнаружено три популяции макрофагов: клетки, захватывающие МЛПНП и трансформирующиеся в пенные; клетки, не накапливающие ХС, а участвующие в презентации антигена — Т-лимфоциты; клетки, продуцирующие медиаторы воспаления — цитокины [5].

Имеются доказательства того, что взаимодействие МЛПНП с клетками сосудистой стенки изменяет их функциональное состояние. Так, оЛПНП вызывают дисфункцию эндотелия: ингибируют активность NO-синтазы, уменьшая содержание оксида азота [20]; стимулируют продукцию вазоконстрикторов эндотелина-1, простагландина I₂, что нарушает эндотелийзависимую дилатацию сосудов [17]; индуцируют экспрессию рецепторов адгезии [18]; влияют на антитромбогенную активность эндотелиальной поверхности, снижая уровень тканевого активатора плазминогена и повышая содержание ингибитора активатора плазминогена-1 [20]. Не исключается, что повышенное содержание оЛПНП — одна из причин апоптоза эндотелиальных клеток [17].

Предполагают, что модифицированные липопротеины активируют клетки воспалительного ряда. В исследовании [8] установлено, что лейкоциты секретируют фактор некроза опухоли α (TNF-α), и его содержание в крови увеличено у больных ИБС; выявлена взаимосвязь между уровнем ЛПОНП и триглицеридов, с одной стороны, и TNF-α — с другой. Авторы высказали предположение, что повышенное содержание цитокинов в крови при ИБС связано с активацией их продукции иммунокомпетентными клетками больных, сенсibilизированных к ЛПНП. Аналогичные данные представлены [9]. Согласно этому сообщению, липопротеины способны воздействовать на пролиферативную активность Т и В — лимфоцитов и продукцию интерлейкина-1 (IL-1) и IL-2. Показано, что инкубация человеческих моноцитарных клеток с перекисно-модифицированными ЛПНП приводит к активации Т-лимфоцитов, увеличению продукции IL-2 и экспрессии HLA-DR антигенов на Т-клетках. Перекисно-модифицированные ЛПНП вызывали 6-10-кратное увеличение уровня IL-1b в активированных макрофагах человека [5]. Окисленные, но не нативные ЛПНП индуцировали продукцию IL-8, причем эта продукция увеличивалась пропорционально степени окисления ЛПНП [3].

Считают, что секретируемые клетками атеромы цитокины (TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, М-CSF, GM-CSF, интерферон-гамма и др.) имеют важное значение в регуляции состава и стабильности бляшек. Ключевое значение в этих процессах сегодня отводят TNF-α и IL-1b.

Согласно литературным данным [5], TNF-а способствует перекисной модификации ЛПНП и их захвату макрофагами, подавляет активность клеточной липопротеинлипазы, что создает условия для незавершенного катаболизма липидов и трансформации клеток в пенные. TNF-а может индуцировать продукцию других цитокинов: IL-1, IL-8, M-CSF, GM-CSF; экспрессию белков адгезии (рисунок). Установлено, что IL-1 стимулирует экспрессию лейкоцито-адгезивных молекул на эндотелиальной поверхности, пролиферацию гладко-мышечных клеток, активирует продукцию тромбоцитарного фактора роста и фактора роста фибробластов. IL-1 так же, как и TNF-а регулирует синтез других цитокинов. Важный эффект IL-1 – стимуляция синтеза белков «острой фазы» воспаления. Поэтому IL-1 и FNO-а рассматривают как провоспалительные цитокины, запускающие комплекс воспалительных реакций. Провоспалительные цитокины регулируют активность матриксдеградирующих энзимов, а гамма-интерферон – продукцию коллагена в сосудистой стенке [36]. Сниженная продукция коллагена в сочетании с повышенной активностью матриксдеградирующих энзимов способствуют ослаблению покрывки атеромы и ее разрыву. Важен тот факт, что между мЛПНП и секретируемыми цитокинами создается замкнутый порочный круг: мЛПНП инициируют синтез клетками атеромы цитокинов, а цитокины, увеличивая продукцию супероксиданиона макрофагами, вызывают модификацию липопротеинов.

Среди различных форм мЛПНП наиболее изученными являются оЛПНП. Полученные к настоящему времени данные позволяют считать, что оЛПНП инициируют основные звенья образования бляшек и прогрессирования атеросклероза. В эксперименте на кроликах выявлено, что уровень липидных перекисей в циркулирующих липопротеинах ассоциируется с объемом и распространенностью атеросклеротических поражений [40]. Поэтому [12,31] предлагают рассматривать оЛПНП как ранний специфический липидный маркер атеросклероза.

Экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли мЛПНП в патогенезе атеросклероза, получили подтверждение в клинических исследованиях. Обнаружена повышенная чувствительность ЛПНП к окислению у больных ИБС [7], причем в группе пациентов с выраженным коронарным поражением чувствительность ЛПНП к окислению была выше [23]. Установлена взаимосвязь между титром антител к окисленным ЛПНП и количеством гемодинамически значимых стенозов периферических

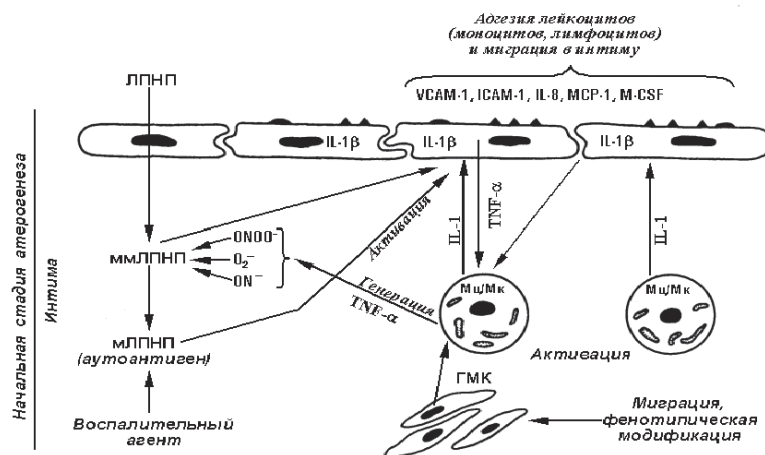


Рис. Провоспалительная активность мЛПНП (по В.А.Нагорневу, Е.Г.Зота, 1996).

мЛПНП - модифицированные ЛПНП; ммЛПНП - минимально модифицированные ЛПНП; VCAM-1 - сосудистая адгезивная молекула - 1; ICAM-1 - межклеточная адгезивная молекула - 1; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок - 1; M-CSF - моноцитарный колонийстимулирующий фактор; IL-1, -8 - интерлейкин-1, -8; TNF-а - фактор некроза опухоли альфа, Мц/Мк - макрофаг моноцитарного происхождения, ГМК - гладко-мышечные клетки.

артерий [22, 39]. Согласно данным [31], содержание перекисно-модифицированных ЛПНП существенно выше у пациентов с острыми коронарными синдромами, чем у больных стабильной стенокардией. Поэтому уровень перекисно-модифицированных ЛПНП рекомендуют использовать как маркер нестабильности бляшек. При исследовании антител к оЛПНП у мужчин среднего возраста с дислипидемией было зарегистрировано повышенное их содержание в крови [44], что ассоциировалось с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий и последующим развитием инфаркта миокарда [32, 44]. J.T.Salonen et al. [46] наблюдали прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных с увеличенным уровнем антител к оЛПНП. Авторы предлагают рассматривать повышенный уровень антител к оЛПНП как фактор риска прогрессирования атеросклероза [44] и развития инфаркта миокарда у мужчин с дислипидемией [46].

Таким образом, к настоящему времени мЛПНП отводят ключевое значение в патогенезе атеросклероза. Считают, что важная роль мЛПНП сохраняется на всех этапах эволюции бляшки – от образования липидных пятен до формирования осложненных сосудистых поражений. оЛПНП предлагают рассматривать как специфический липидный маркер атеросклероза [12, 31], перекисно-модифицированные ЛПНП – как маркер нестабильности бляшек и острых коронарных синдромов [31], а уровень антител к оЛПНП – как фактор риска прогрессирования атеросклероза [32, 46] и развития инфаркта миокарда [44].

Литература

- Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и соавт. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза// Кардиология. 1995; 11: 39-45.
- Денисенко А.Д. Роль аутоиммунных комплексов липопротеид-антитело в обмене липидов и в атерогенезе. Автореф. дис. д-ра мед наук. Л.: НИИЭМ РАМН 1991; 42.
- Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы// Клини. иммунопатол. 2001; 3: 6-14.
- Качарава А.Г. Изучение взаимосвязи между содержанием основных компонентов холестерина- содержащих циркулирующих иммунных комплексов и атерогенным потенциалом сывотки крови/ Автореф.дис. канд.мед.наук. М. 1992;21.
- Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. Успехи совр. биологии 1996; 116: 3: 320-331.
- Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Свободно-радикальная модификация липопротеинов крови и атеросклероз//Биол. мембраны. 1993; 10: 4: 341-361.
- Рагино Ю.И., Рабко А.Б., Душкин М.И. Резистентность к окислению гепарин-осажденных липопротеинов сывотки крови у больных инфарктом миокарда//Клини. лаб. диагн. 1999; 7: 3-5.
- Сергеева Е.Г., Огурцов Р.П., Зиновьева Н.А. и др. Туморнекротизирующий фактор и состояние иммунореактивности у больных ишемической болезнью сердца: клинико-иммунологические сопоставления// Кардиология. 1999; 39: 3: 26-28.
- Суркина И.Д., Степура О.Б., Пак Л.С. и др. Иммуно-интерфероновая система и сердечно-сосудистые заболевания//Кардиология 1999; 4: 59-62.
- Тарарак Э.М., Сухова Г.К. Электронногистохимическое изучение состояния гликокаликса и эндотозита эндотелия аорты человека в процессе атерогенеза// Ангиология и сосудистая хирургия 1999; 5: 204-217.
- Тертов В.В. Множественно - модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека// Ангиология и сосудистая хирургия 1999; 5: 218- 240.
- Ahotupa M., Asankaro T.J. Baseline diene conjugation in LDL lipids: an indicator of circulating oxidized LDL//Free. Radic. Biol. Med. 1999; 27: 1141-1150.
- Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction//J. Am. Coll. Cardiol. 1988; 12: 56-62.
- Ambrose J.A., Weinrauch M. Thrombosis in ischemic heart disease. Arch Intern Med 1996; 156: 8: 1382-1391.
- Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M. et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics// Circulation. 1995; 91: 2488-2496.
- Bottcher C.J.F., Woodford F.P., Romeny-Wächter C.C. et al. Fatty acid distribution in lipids of arterial wall// Lancet. 1958; i: 1378-1383.
- Boulanger C.M., Tanner F.G., Bea M.L. et al. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endotelin from human and porcine endothelium//Circulat. Res. 1992; 70: 1191-1197.
- Brand K., Eisele T., Kreusel U. et al. Dysregulation of monocytic nuclear factor-kappa B by oxidized low- density lipoprotein// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997; 17: 1901-1909.
- Chen R.M., Fisher-Dzoga K. Effect of hyperlipemic serum on the lipid accumulation and cholesterol flux of rabbit aortic medial cells//Atheroscler. 1977; 28: 339-353.
- Dart A.M., Chin-Dusting J.P.F. Lipids and endothelium// Cardiovasc. Res. 1999; 43: 308-322.
- Davies M.J., Richardson P.D., Woolf N. et al. Risk thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content//Br. Heart. J. 1993; 69: 377-381.
- De Geest B., Collen D. Antibodies against oxidized LDL for non-invasive diagnosis of atherosclerotic vascular disease//Eur. Heart. J. 2001; 22: 1517-1518.
- De Rijke Y.B., Voegelzang C.J.M., van Berkel T.J.C. et al. Susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in coronary bypass patient. Lancet 1992; 340: 858-859.
- Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., et al. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL// Free Rad. Biol. Med. 1992; 13: 341-360.
- Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology// Circulation. 1994; 90: 2126-2146.
- Fuster V., Badimon J.J. Regression and stabilisation of atherosclerosis means regression or stabilisation of what we don't see in the arteriogram//Eur. Heart. J. 1995; 16: 6-12.
- Gerts S.D., Roberts W.C. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques// Am. J. Cardiol. 1990; 66: 1368-1372.
- Goldstein J.L., Anderson R.G.W., Brown M.S. Coated pits, coated vesicles and receptor-mediated endocytosis// Nature. 1979; 279: 679-685.
- Guyton J., Klemp K. Development of the atherosclerotic core region: chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta//Arterioscler. Thromb. 1994; 14: 1305-1314.
- Heinecke J.W., Baker L., Rosen H., Chait A. Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells// J. Clin. Invest. 1986; 77: 757-763.
- Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease//Ther. Apher. 1999; 3: 287-293.
- Inoue T., Uchida T., Kamishirado H. et al. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease// J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1871-1886.
- Klimov A.N., Denisenko A.D., Popov A.V. et al. Lipoprotein-antibody immune complexes, their catabolism and role in foam cell formation//Atheroscler. 1985; 85: 1-15.
- Leake D.S., Rankin S.H. The oxidative modification of LDL by macrophages// Biochem. J. 1990; 270: 741-748.
- Liauder L., Soriano F.G., Szabo C. Biology of nitric oxide signaling // Crit. Care. Med. 2000; 28: 37-52.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes// Circulation 1995; 91:11: 2844-2850.
- Loree H.M., Tobias B.J., Gibson L.J. et al. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools//Arterioscler. Thromb. 1994; 14: 230-234.
- MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: a Multicentre Anti-Atheroma Study// Lancet. 1994; 334: 633-638.
- Monaco C., Crea F., Niccoli G. et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins in patients with stable angina, unstable angina or peripheral vascular disease: pathophysiological implications//Eur. Heart. J. 2001; 22: 1572-1577.
- Moriel P., Okawabata F.S., Abdalla D.S. Oxidized lipoproteins in blood plasma: possible marker of atherosclerosis progression// Arch Intern. Med. 1994; 54: 2605-2609.
- Oliver M.F., Davies M.J. The atheromatous lipid core//Eur. Heart. J. 1998; 19: 16-18.
- Orehov A.N., Tertov V.V., Mukhin D.N. et al. Insolubilization of low density lipoprotein induces cholesterol accumulation in cultured subendothelial cells of human aorta// Atheroscler. 1989; 79: 59-70.
- Orehov A.N., Tertov V.V., Kabakov A.E. et al. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation//Arterioscler. Thromb. 1991; 11: 316-326.
- Purrunen M., Manttari M., Manninen V. et al. Antibody against oxidised low-density lipoprotein predicting myocardial infarction// Arch. Intern. Med. 1994; 154: 2605-2609.
- Regnstrom J., Nilsson J., Tornvall P. et al. Susceptibility low-density lipoprotein to oxidation and coronary atherosclerosis in man// Lancet. 1992; 339: 1183-1186.
- Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis// Lancet. 1992; 339: 883-887.
- Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E. et al. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity// N. Engl. J. Med. 1989; 320: 915-924.

48. Steinberg D. LDL oxidation and atherogenesis. Atherosclerosis IX, R and L Creative Commun// Ltd, Tel Aviv, Israel 1992; 41-46.
49. Steinberg D. Oxidisation of LDL «could be important»// Focus 1995; 2:4.
50. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis// Circulation 1997; 95: 1062-1071.
51. Steinbrecher U.P., Parthasarathy S.? Leake D.S. et al. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation phospholipids// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984; 81: 3883-3887.
52. Steinbrecher U.P. Oxidatively modified lipoproteins// Lipidol. 1990; 1: 411-415.
53. Tertov V.V., Sobenin I.A., Gabbasov Z.A. et al. Three types of naturally occurring modified lipoproteins induce intracellular lipid accumulation in human aortic intimal cells - the role of lipoprotein aggregation// Eur. J. Clin. Biochem. 1992; 30: 171- 178.
54. Tertov V.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Aggregation of modified lipoproteins and lipid accumulation in human aortic cells. Molecular Biology of Atherosclerosis// Proceedings of the 57 EAS Meeting 22-25 May 1991, Lisbon, Portugal. M.J. Halpern (ed) John Libbey & Company Ltd. 1992; 37-44.
55. Tood J.A. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans// J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 3: 631-638.
56. Waters D., Higginson L., Gladston P. et al. Effects of monotherapy with HMGCoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial // Circulation. 1994; 89: 959-968.
57. Yla-Herttuala S. Biochemistry of the arterial wall in developing atherosclerosis// Ann. NY. Acad. Sci. 1991; 623: 40-59.

Поступила 03/02-2002

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

cardio.medi.ru ~ Кардиология на MEDIRU - Microsoft Internet Explorer

File Edit View Favorites Tools Help

Address http://cardio.medi.ru/

cardio.medi.ru Сайт для врачей-кардиологов

Информация для профессионалов здравоохранения!

Соглашение об использовании

Кардиологические программы компаний

Bristol-Myers Squibb

AstraZeneca

SCHWARZ PHARMA

RANBAXY

Журналы и сайты

Всероссийский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

На 28 Международной конференции по инсульту доктором Альбертсом (Mark Alberts) были представлены результаты проспективного клинического исследования по сравнению антипрогрессирующего эффекта обычной и уменьшенной дозы аспирина и кишечнорастворимой формы. Согласно его заключению, у пациентов, принимающих аспирин в низкой дозе (81мг) или в кишечнорастворимой форме для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, существенно чаще функция тромбоцитов остается неизменной в сравнении с 325 мг "обычного" аспирина. [The 28th International Stroke Conference, Abstract P291.](#)

Диета, рекомендуемая Европейским кардиологическим обществом и Европейским обществом атеросклероза.

Стеволовые клетки: новые клеточные технологии в медицине В январском выпуске The Lancet опубликовано два сообщения о результатах интракардиальной инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга (КМСК) больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. [Подробнее...](#)

В декабрьском номере журнала *Circulation* 2002;106:3143-3421 опубликована финальная версия третьей редакции рекомендаций экспертов Американской Образовательной Программы по Холестерину по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых (NCEP Adult Panel Treatment III). [Основные положения в русском переводе здесь...](#)

В декабре в журнале Американской медицинской ассоциации [JAMA. 2002;288:2981-2997] были в представлены долгожданные результаты одного из крупнейших клинических исследований по лечению гипертонической болезни ALLHAT, в котором приняло участие более 40 000 пациентов. [Подробнее...](#)

Очередная сессия Американской ассоциации сердца прошла 17-20 ноября в Чикаго... Основные материалы на русском языке [здесь...](#)

В Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 18 по 22 ноября проходил очередной VIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.

Сердечно-сосудистые средства

Ингибиторы АПФ

Капотен

Коверекс

Моакс

Моноприл

Тензиомин

Эналаприл

Берлиприл 5

Инеприл

Корприл

Эналаприл-акри

Антагонисты рецепторов ангиотензина

Атакан

Теветен

Бета-адренблокаторы

Акрилол

Анаприлин

Атенолол-акри

Вискен

Коргард

Небилет ретард

Обзидан

Санорм

метопролол