

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А.

Саратовский медицинский университет

Обнаружение холестерина в атеросклеротической бляшке явилось важным этапом изучения сущности атеросклероза. Признанию роли холестерина в атерогенезе способствовали эксперименты Аничкова Н.Н. [2]. У кроликов после кормления холестерином наряду с выраженной жировой дистрофией печени, костного мозга и очагами отложения холестерина в интима аорты не обнаруживается инфарктирование миокарда. Отличия экспериментального атеросклероза от его проявлений у человека связываются с особенностями структуры эндотелия и холестеринового метаболизма кролика [1]. Интенсивность изменений его органов увеличивается, если кормление холестерином сочетается с введением гиалуронидазы [11]. Атеросклероз в эксперименте можно вызвать приемом пищи, обогащенной перекисями липидов [3]. На основе экспериментальных исследований Аничков Н.Н. предложил инфильтративно-холестериновую теорию развития А [4], которую именуют и алиментарной, так как особенности режима питания были признаны главным атерогенным фактором. Позже она была заменена инфильтративно-комбинационной теорией, в которой признавалось значение повышения артериального давления, изменения стенок сосудов, гормональных нарушений и инфекции. Положения теории Аничкова Н.Н. подтверждены в работе Myant N.B. [5]. Липидная концепция развития атеросклероза и сегодня признана большинством исследователей. На ее основе предложены соответствующие лечебные и профилактические мероприятия [7,8,9]. Роль чрезмерного поступления холестерина с пищей в развитии заболевания и его рецидивов не получила полного подтверждения. Учитывая это, клиницисты и биохимики анализировали особенности обмена холестерина у больных атеросклерозом.

В исследованиях ряда авторов [9-14] установлено, что гиперхолестеринемия является одним из нередких проявлений рецидива атеросклероза, но в это время обнаруживается как нормо-, так и гипохолестеринемия. Последняя прогностически неблагоприятнее, чем гиперхолестеринемия [61,62]. Не исключено, что это обусловлено увеличением содержания липопротеида(а), особенно при уменьшении активности ЛПВП [63].

Внимание исследователей обращено к установлению роли липопротеинов, соотношению ЛПВП и ЛПНП [14-21]. ЛПНП во многом определяют поступление холестерина в клетки. Он транспортируется и комплексами холестерин - ЦИК [61]. ЛПВП способствуют удалению холестерина из сосудистого эндотелия, обладают антиоксидантной активностью. Под влиянием ряда факторов, в том числе и под влиянием активных форм кислорода [45,48,49], из-

меняется структура апопротеина - В, и ЛПНП приобретает антигенные и окислительные свойства. Образование комплекса ЛПНП-Ig может приводить к повреждению сосудистого эндотелия. Оно возможно и за счет действия эндотоксинов, образующихся при лизисе микробов кишечника и поступающих в кровь [64].

Фиксация холестерина в сосудах зависит от соотношения в липопротеинах насыщенных и полиеновых жирных кислот, так как эфир холестерина с насыщенной жирной кислотой трудно удаляется ЛПВП. Дефицит полиеновых кислот в клетке может быть следствием уменьшения их количества в ЛПНП и чувствительности липопротеиновых клеточных рецепторов [16,17,18,21], недостаточного поступления с пищей. Последнее подтверждается положительным эффектом приема продуктов, богатых полиеновыми кислотами [52]. Их дефицит возможен и потому, что у больных атеросклерозом количество ненасыщенных жирных кислот не соответствует таковому у здоровых лиц [22,23,26,53]. Концепция об ЛПНП как о биохимической структуре, транспортирующей в клетки полиеновые кислоты, оценке их патогенной значимости [18-20,22] не может быть основанием для новых аспектов развития атеросклероза.

Обнаружение долипидных изменений сосудистой стенки, различных клеточных элементов свидетельствует о сложном генезе сосудистых повреждений. По мнению авторов [16, 24, 25, 36], признающих липидную концепцию развития атеросклероза, гиперхолестеринемия, как своеобразный маркер этого заболевания, связана с употреблением пищевых продуктов, содержащих много холестерина [26]. Наряду с этим, инфаркт миокарда и другие проявления атеросклероза отсутствуют у жителей некоторых районов Африки при наличии у них значительной гиперхолестеринемии. За трехлетний период лечебной работы в Республиканской больнице Улан-Батора ни один из нас не выявил трансмурального инфарктирования у коренных жителей Монголии, но оно устанавливалось у лиц русской национальности. В последнее время обращено внимание на уровень холестеринемии, который снижается у больных в возрасте более 65 лет, по сравнению с таковым у молодых больных при интенсификации атеросклеротического процесса с возрастом.

Нами проведено клиническое исследование с акцентом на выяснение количества холестерина, поступающего с пищей у больных нашего региона и у практически здоровых лиц. Для ориентации в количестве холестерина, поступающего в организм с пищей, нами, совместно с А.А. Гузачевым, была разработана компьютерная программа «Диета». Ее использование у 50 больных атеросклерозом

Таблица 1

Звенья функциональной системы холестеринаного обеспечения у больных атеросклерозом и у здоровых лиц

Показатели	Атеросклероз	Здоровые	Различие в %
Фекальная экскреция кислых стероидов	58,5±14,1	75,0±10,0	-22
Процент холевой кислоты от суммы холевой и хенодезоксихолевой кислот	94%	34%	+176
Активность 7-α-гидроксилазы	0,81	0,86	-10
Активность 12-α-гидроксилазы	0,973	0,918	+6
Холестерин плазмы	5,04±0,9	4,9±0,6	+3
Холестерин пищи	0,4	0,4	0
Эндогенный синтез холестерина	94±15	83±9	+13

показало, что количество холестерина в их суточном рационе в домашних условиях и во время лечения в стационаре не отличается от такового у 25 практически здоровых субъектов (0,4 г в сутки). Из этого следует, что у больных в период рецидива заболевания и до его развития нет чрезмерного поступления холестерина с пищей, что соответствует выводам ряда авторов [25-29].

Средний уровень холестерина в плазме больных с рецидивом атеросклероза мало отличается от такового у здоровых людей (5,04±0,9 и 4,9±0,6, соответственно, при $p>0,05$), что соответствует данным других исследователей [30,31]. Так как почти у половины обследованных больных обнаруживается норма- и гипохолестеринемия, представление о существенном значении гиперхолестеринемии в развитии болезни недостаточно обосновано. Более частое обнаружение инфаркта миокарда у лиц с гиперхолестеринемией не свидетельствует о причинно-следственной зависимости и может быть следствием действия одной причины, в том числе и ВПГ.

Одной из важных, но трудно решаемых, задач является исследование превращений холестерина в печени и его каловой экскреции. Использование описанных в литературе и оригинальных методик позволило нам установить нарушения процесса окисления холестерина, что анализировалось ранее по результатам экспериментальных исследований [33]. Полученные данные приведены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что у обследованных больных уменьшена активность 7-α- и увеличена активность 12-α-гидроксилаз. В результате этого на 176% повышен уровень холевой кислоты по отношению к сумме холевой и хенодезоксихолевой кислот. Это приводит к интенсификации обратного всасывания холестерина из кишечника в печень — к своеобразным изменениям его энтерогепатической циркуляции [33-39]. Они являются одним из важных условий обнаруженного нами уменьшения каловой экскреции продуктов окисления холестерина на 22%. Это подтверждается результатами определения периода полувыведения меченого холестерина. Если у здоровых он составляет 65 дней, то у больных атеросклерозом для этого требуется 78 суток [41]. О задержке холестерина у этих больных свидетельствуют и изменения его уровня

в крови после пищевых нагрузок. У здоровых лиц они не приводят к изменениям уровня холестерина в крови [12]. В противоположность этому, у больных аналогичная пищевая нагрузка вызывает выраженную и длительную гиперхолестеринемия [6].

Таким образом, результаты наших клинико-лабораторных исследований и данные других авторов показали, что при рецидиве атеросклероза поступление холестерина с пищей у больных не увеличено, интенсифицированы его эндогенный синтез, обратное всасывание из кишечника в печень из-за изменения соотношения желчных кислот, уменьшены окисление холестерина и его каловая экскреция. Все это обосновывает вывод о наличии условий для увеличения количества холестерина в организме.

При рассмотрении роли холестерина в развитии атеросклероза следует учитывать возможность вирусно-герпетической природы этого заболевания. Она подтверждена экспериментально [68,69] обнаружением разработанных нами четырех показателей инфекционного процесса [73]. Для лучшего понимания и трактовки изменений обмена холестерина необходимо рассмотрение имеющихся на сегодня материалов в рамках функциональной системы холестеринаного обеспечения организма (ФСХО). Представления о деятельности ФСХО неоднозначны понятию о холестеринном обмене, так как функция системы подчинена стабильности ее системообразующего элемента (СЭ). Последний в представлениях о холестеринном или других обменах отсутствует. Структура ФСХО аналогична таковой других функциональных систем. С учетом данных исследователей можно обосновать состав ее рабочих звеньев. Модель ФСХО представлена на рисунке 1.

Количество холестерина в организме, частично отражаемое его уровнем в плазме, является системообразующим элементом (СЭ) ФСХО рис. 1 (5). Ее деятельность подчинена нервно-гуморальной регуляции, которая описана в работах ряда авторов [40,43,44]. В условиях клинического обследования практически невозможно тестировать центральное звено системы рис. 1 (1). Первым рабочим звеном ФСХО рис. 1 (2) является звено обеспечения организма холестерином, количество которого складывается из холестерина, поступающего с пищей и синтезированного в организме. Суще-

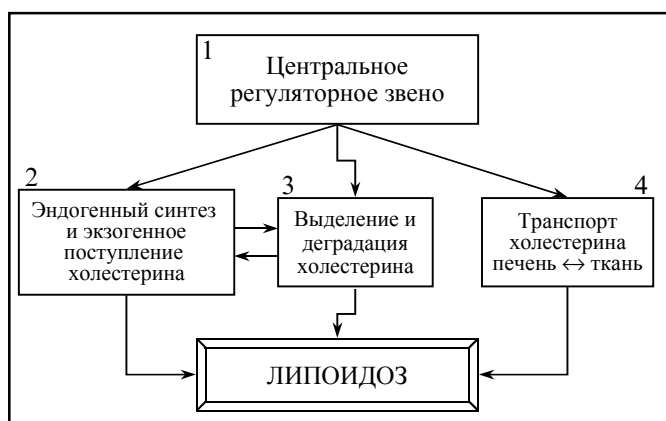


Рис. 1. Схема функциональной системы холестеринового обеспечения

ность деятельности второго звена системы рис. 1 (3) состоит в выделении и дезинтеграции холестерина. Последняя зависит от состава микробной флоры кишечника, под действием которой окисляется около 10% холестерина, поступившего в кишечник. Утилизация холестерина, в том числе и его фиксация в тканях, составляют третье звено ФСХО рис. 1 (4). Оно определяется соотношением ЛПНП и ЛПВП, состоянием сосудистого эндотелия. Функционирование системы в целом зависит от внутризвеновой, внутрисистемной компенсации, от обратной связи, определяемой как регуляторно, так и состоянием рабочих звеньев.

Значение звеньев ФСХО неодинаково. Уровень холестерина в клетке, его количество в организме, во многом определяемое состоянием первого звена, зависит от взаимосвязи интенсивности синтеза холестерина с его поступлением, от состояния рецепторного аппарата клеток, проницаемости их мембран, активности холестеролэстеразы. Уменьшение последней ведет к развитию аналога «болезней накопления» в виде перегрузки клеток эфирами холестерина [75], которые чаще оцениваются как пенистые клетки, образующиеся при фагоцитировании холестерина. Между поступлением холестерина в клетки и его внутриклеточным синтезом имеется обратная связь. Нарушение ее и связей внутри первого звена системы может приводить как к липоидозу клетки, так и к дефициту внутриклеточного холестерина. Его уровень зависит от соотношения содержания в клетке насыщенных и ненасыщенных жирных кислот.

Количество холестерина в организме зависит не только от функции первого звена, но и от процессов деградации и выделения холестерина, то есть от функции второго звена системы, которая тесно связана с деятельностью печени [33,59]. Значение функции третьего - транспортного - звена двоякое. С одной стороны, имеется возможность повреждения клеток липопротеинами. Их структура и функция изменяется под влиянием активного кислорода [48], андрогенов, микробов, вирусов и эндотоксина, образующегося из лизированных грамотрицательных микробов кишечника [64] Образующиеся в результате этого окисленные формы ЛПНП могут нарушать состояние эндотелия и тем

интенсифицировать атерогенез, а иногда - и тромбогенез [45 - 51]. С другой стороны, соотношение ЛПНП и ЛПВП и их функциональная активность определяет транспорт холестерина из печени в ткани и в сосудистую стенку. Их соотношение создает лишь возможность доставки холестерина, так как она зависит и от описанных выше качеств субстрата. Уровень СЭ ФСХО определяется, следовательно, как состоянием ее звеньев, так и внутризвеновыми, межзвеновыми взаимосвязями.

Клиническое тестирование изменений состояния первого и второго звеньев ФСХО затруднено, в том числе и при использовании ангиографии, так как выявляемые при этом морфологические изменения обусловлены не только липоидозом, но и клеточными реакциями. Направленность транспорта холестерина в какой-то степени отражается атерогенным коэффициентом [16], более полно - соотношением апопротеинов.

При обобщении результатов собственных исследований и данных, опубликованных в литературе, можно выделить три варианта состояния ФСХО у больных атеросклерозом, отличающихся по состоянию звеньев, внутрисистемной компенсации и обратной связи. Для первого варианта состояния ФСХО характерна большая интенсивность эндогенного синтеза холестерина при любом уровне его поступления с пищей, что ведет к увеличению активности первого звена ФСХО. Это может быть следствием и нарушений обратной связи между поступлением холестерина в клетку и его внутриклеточным синтезом. Уменьшение темпа окисления, дезинтеграции холестерина, липоидоза характеризует состояние второго звена ФСХО. Увеличение активности третьего-транспортного - звена ФСХО определяет интенсификацию липоидоза. Отсутствие внутрисистемной компенсации и обратной связи определяет функциональная однонаправленность деятельности трех звеньев ФСХО и способствует увеличению фиксации холестерина в сосудистой стенке. Она, конечно, зависит и от состояния сосудистого эндотелия. При таком варианте деятельности ФСХО условия для интенсивного атерогенеза имеются. Критериями распознавания первого варианта состояния ФСХО являются гиперхолестеринемия и увеличенный атерогенный коэффициент ($>3,5$).

При втором варианте деятельности ФСХО первое и второе звенья системы могут функционировать по-разному, в том числе и аналогично их активности при первом варианте. Особенностью состояния ФСХО при этом варианте деятельности системы является уменьшенная или нормальная активность транспортного звена, отсутствие нарушений функции эндотелия сосудов, практически исключая интенсивный липоидоз сосудистой стенки. Вывод о наличии второго варианта состояния ФСХО у больных обосновывается атерогенным коэффициентом менее $< 3,5$ при любом уровне холестерина крови.

Третий вариант состояния ФСХО характеризуется значительным увеличением транспорта холестерина в сосуды, а, значит, их липоидозом. Состояние же звеньев 2 и 3 и их соотношение может быть различным, ибо это не оказывает влияния на транспортное звено системы. Для обо-

снования вывода о наличии у больного этого варианта ФСХО необходимо обнаружение увеличенного атерогенного коэффициента при любом уровне холестерина крови.

Три варианта состояния ФСХО относятся к патологическим функциональным системам по классификации Н.А. Ардаматского [65]. Второй вариант деятельности патологической ФСХО, в отличие от других, характеризуется сохранностью системообразующего элемента и нормальной или уменьшенной фиксацией холестерина в сосудах, наименьшим вирусным инфицированием. Несомненно, патогенны первый и третий варианты, при которых нарушен СЭ системы. Они наблюдаются при рецидиве атеросклеротического процесса, характеризующегося функциональным типом генерализации ВПГ при непатогенности семи, обнаруженных у этих больных, инфекционных агентов [73, 74]. Они сопровождаются возникновением и патологического свободно-радикального окисления. Смена же этих вариантов на второй вариант состояния ФСХО является одним из показателей уменьшения активности атеросклеротического процесса. Важно подчеркнуть, что диагностика вариантов деятельности ФСХО возможна при одновременном определении уровня холестерина в крови и атерогенного коэффициента, особенно последнего.

Данные о состоянии ФСХО при атеросклерозе, особенно с учетом других показателей атеросклеротического процесса, свидетельствуют о невозможности развития многозвеньевых и разнообразных нарушений деятельности ФСХО под влиянием чрезмерного поступления холестерина с пищей. Такое заключение актуализирует поиск причин нарушения состояния ФСХО и атерогенеза.

При рассмотрении вопроса о нарушениях ФСХО при атеросклерозе следует иметь в виду возможность наследственной предрасположенности. Она анализируется как клиницистами, так и генетиками [51-58]. Целенаправленные исследования показали, что у пробандов имеются генетические дефекты ферментов, катализирующих превращения липидов в печени, трансмембранный транспорт липопротеинов, состояние липопротеиновых рецепторов клеточных мембран, нарушения синтеза апопротеинов. При их наличии возникает возможность нарушений ФСХО при относительно небольших влияниях внешних факторов, формируется мультифакториальность развития одного из компонентов атерогенеза, болезни в целом. Однако в литературе не представлены материалы о наследственной предрасположенности к возникновению инфицирования, которое во многом определяет изменения сосудистого эндотелия и интенсивность атерогенеза, развитие болезни в целом.

Экспериментальные исследования [30, 68-70] показали, что ряд инфекционных агентов обладает способностью интенсифицировать синтез холестерина, но его значительная и стойкая стимуляция происходит только под действием вируса простого герпеса. Очевидно, и у человека от прямого или опосредованного влияния ВПГ зависят синтез холестерина, его окисление и выделение. Известно также повреждающее действие ВПГ на сосудистый эндотелий. Нарушения его структуры предшествуют изменениям деятельности ФСХО [23, 25, 29, 60, 71, 72].

Значение холестерина на этапах атерогенеза неоднозначно. Повреждение сосудистой стенки стимулирует механизмы восстановления ее структуры. К числу защитных реакций относятся интенсификация клеточной инфильтрации, фиксация тромбоцитов и холестерина в зоне повреждения с образованием липидного пятна. Холестерин способствует морфологической изоляции вирусных частиц, а, возможно, и других инфекционных агентов. Изолирующее действие холестерина аналогично действию кальция для довольно прочной изоляции туберкулезной микобактерии в очаге Гона. Взаимодействие ВПГ и защитных реакций отличается от такового при туберкулезе недостаточной изоляцией вируса, очевидно из-за особенностей его биологических свойств. Взаимодействие процессов сосудистого повреждения и защитных реакций характеризует долипидно-липидный этап атерогенеза. Его морфологическим проявлением является липидное пятно.

Медленно прогрессирующая репликация ВПГ интенсифицирует защитные реакции, в том числе и отложение холестерина. Чем больше последнее, тем значительнее трансформация защитной роли холестерина в его патогенную значимость, так как это способствует превращению липидного пятна в атеросклеротическую бляшку. Ее клинические проявления возможны при нарушении состояния системы регуляции функции сосуда. Они являются следствием изменений взаимоотношений ее звеньев с прессорными (эндотелин, ангиотензин) и релаксирующими (оксид азота, простаглицлин, аденозин) потенциями. Наличие бляшки без изменений ее эндотелиального покрова, умеренных нарушений функций сосуда, определяющих возникновение стабильной стенокардии, характеризует этап атерогенеза, названный нами *этапом доброкачественной атеросклеротической бляшки*. Интенсификация вирусного инфицирования, увеличение активности свободных радикалов в зоне бляшки стимулирует защитные реакции. Они проявляются увеличением миграции элементов крови, отложением холестерина, развитием соединительной ткани. Их полноценность периодически нарушается. У лиц, погибших от последствий атеросклероза, в бляшке не всегда обнаруживаются клеточные инфильтраты. Это, возможно, связать с апоптозом, который стимулируется вирусом, свободными радикалами. Его результат - уменьшение защитной реакции. Ее недостаточность не восполняется увеличивающимся поступлением холестерина в результате возникновения первого или третьего вариантов деятельности ФСХО. Более того, оно способствует постепенно увеличивающемуся морфологическому ограничению кровотока. Происходящие при этом процессы могут сопровождаться повреждением эндотелия над бляшкой, изменениями соотношения простаглицлин-тромбоксан, то есть условий для тромбообразования. Все это сопровождается возникновением значительных нарушений системы регуляции функции сосуда. При такой ситуации создаются предпосылки для появления ангиогенных критических ситуаций любой степени тяжести. Возникновение повреждений эндотелия в зоне бляшки с условиями для тромбогенеза, ее рост, значительные нарушения регуляции сосудистых функций и

появление грозных клинических проявлений характеризует третий этап атерогенеза - *этап злокачественной атеросклеротической бляшки*. Из этого следует, что атерогенез представлен инфекционным, морфологическим, функциональным и клиническим компонентами. Первые три определяют его клинические последствия. Проявления атеросклеротического процесса в целом зависят от ангиогенных и неангиогенных патогенных факторов, и они неодинаковы при ремиссии и рецидиве болезни. Нарушения деятельности ФСХО тоже отличаются на этапах атерогенеза, но не имеют для него решающего значения. Такое заключение соответствует выводам авторов, считавших, что гиперхолестеринемия - это еще не атеросклероз [13,27]. Увеличение количества холестерина в организме, сопровождающееся его фиксацией в сосудах и тканях, определяется не гиперхолестеринемией, а состоянием транспортного звена ФСХО, нарушением обратной связи в функциональных системах клеточного, органного и организменного уровней.

Анализ деятельности функциональных систем показал, что, с учетом изменений состояния их звеньев, следует выделять центральный, органнй, периферический и смешанный варианты развития патологических функциональных систем. Они своеобразны для каждой системы, в том числе и для ФСХО. Ее первый вариант обусловлен нарушением нервно - эндокринной регуляции деятельности системы и внутрисистемной компенсации. Органный вариант ее формирования обусловлен возникновением нарушений внутриклеточного синтеза холестерина. При третьем варианте развития этой патологической системы решающее значение имеют нарушения транспортного звена системы, обусловленные изменениями структуры, функции липопротеинов, липопротеиновых рецепторов и трансмембранного транспорта холестерина. Четвертый - смешанный - вариант формирования патологической ФСХО характеризуется одномоментным или последовательным нарушением деятельности нескольких звеньев системы. Выделение четырех вариантов формирования патологической ФСХО свидетельствует о целесообразности изменений ранее предложенной классификации функциональных систем организма [65].

Изложенные выше представления об атерогенезе создают впечатление о том, что функция ФСХО направлена не

только на обеспечение организма холестерином, но и на морфологическую «санацию» поврежденных сосудистого характера. В связи с этим, встает вопрос о причине отсутствия атеросклеротических изменений сосудов при ревматических и других васкулитах. Повреждение сосуда при атеросклерозе начинается и продолжается при фиксации в нем герпетического вируса, а при ревматизме это происходит под действием стрептококка. Защитные реакции при этих болезнях разные: у больных атеросклерозом - холестериновая изоляция вируса, а при ревматизме - формирование гранулемы. Известно также, что туберкулезная микобактерия в очаге Гопа замурована кальцием и соединительной тканью. Из этого следует, что заболевания разной этиологии проявляются не только разным профилем поврежденных органов, систем, особенностями нарушений их структуры и функции, но и своеобразными защитными реакциями на местные повреждения. В этом просматривается типико-этиологическая приуроченность развития атеросклероза, ревматизма, туберкулеза, то есть подтверждение принципа «одна причина - одно следствие», в том числе и защиты от повреждения. Пока нет объяснения смены одной из защитных реакций при атеросклерозе - деятельности ФСХО - на патогенные последствия фиксации холестерина. Известны примеры трансформации физиологического в патологическое, но более вероятно, что нарушение деятельности ФСХО является одним из последствий патогенного влияния вируса простого герпеса, способствующего и атерогенезу, и возникновению неангиогенных патогенных факторов.

Таким образом, описание структуры и вариантов деятельности функциональной системы холестеринового обеспечения способствует более полному представлению о роли холестерина в развитии атеросклероза. Оно возможно, если учитывать этиологическую значимость вируса простого герпеса и патогенность инициируемых вирусом свободно-радикальных реакций. В этом комплексе патогенных факторов нарушения деятельности ФСХО лишь частично определяют развитие и течение атеросклеротического процесса. Констатация защитной и патогенной роли фиксации холестерина на этапах атерогенеза и болезни в целом требует дальнейшего анализа с обязательным учетом степени и характера патогенного влияния ВПГ, а, может быть, и других инфекционных агентов.

Литература

1. Непряхин Г.Г. О теориях атеросклероза // Каз.мед. журн.-1973.- №1.- С.1.
2. Аничков Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в органах двоякопреломляющих жиров / Труды об-ва русских врачей в С-Петербурге, 1912-1913. — С. 72.
3. Меерсон Ф.З. Механизмы адаптации. Концепция долговременной адаптации. - М., 1986. -С.138.
4. Аничков Н.Н. Общие основы учения об атеросклерозе артерий // Центр, мед. журн.- 1928. -т.1,в.1.-С.10.
5. Myant. The Biology of Cholesterol and Related Steroids. /London-1981.
6. Ильинский Б.В. Атеросклероз (Вопросы этиологии, патогенеза и приложения их к клинике). - Л.-1960.
7. Ильинский Б.В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза. М. - 1977.
8. Климов А.В., Липовецкий Б.М. Быть ли инфаркту - М.- 1989.
9. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. - М., 1997.
10. Клебанов Г.И., Шерстнев М.П. Гиперхолестеринемия в патогенезе атеросклероза М. - 1983.
11. Мясников Л.А., Касаткина Л.В. Роль основного вещества артерий в патогенезе атеросклероза // Кардиол.- 1972- №4- с. 128.
12. Мясников А.Л. Холестерин и атеросклероз // Кардиол. - 1963 - №3 - с. 3.
13. Шварц Л.С. Функциональная патология атеросклероза - Сара-

- тов. 1969.
14. Юданова Л.С. Клинико-биохимическая характеристика активной и стабильной фаз атеросклероза // Автореф. дисс.канд.мед.наук. - Куйбышев - 1962.
15. Brown M.S., Goldstein J.L. How LDL-receptors influence cholesterol and atherosclerosis // *Sci. Am.* - 1984.-v.251.-p.58.
16. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Липопротеиды, дислипидопроteinемия и атеросклероз. - М., 1984.
17. Курданов Х.А., Хашимов Х.А. Коронарный атеросклероз и липопротеины высокой плотности / В кн.: Атеросклероз человека. — М., 1989. — С.204.
18. Титов В.Н. Транспорт холестерина липопротеинами высокой плотности с позиций биохимии белка // *Вопр. мед. химии.* - 1995. — №3. - С.2.
19. Титов В.Н. Функциональная классификация липопротеидных частиц транспорта триглицеридов (гипотеза) // *Клин. лаб. диагн.* — 1996. — №4. - С.46.
20. Титов В.Н. Липопротеины как функциональные ассоцианты белок-липидных комплексов (обзор) // *Клин. лаб. диагн.* - 1997. - №7. - С.13.
21. Чисало П.П. Нарушение обмена липопротеинов. — Киев, 1990.
22. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // *Росс.кардиол. журн.* - 1999 - №5 -с.20.
23. Бавина М.В., Лобова Н.М. Содержание полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови больных атеросклерозом // *Кардиол.* -1962-№6-с.59.
24. Чернин В.В. Ненасыщенные жирные кислоты в крови больных атеросклерозом // *Врач дело.* - 1963 - №7-с. 129.
25. Кухарчук В.В., Тарарек Э.М., Брюхановский В.И. Основные результаты научно-исследовательских работ по направлению «атеросклероз» // *Вест. РАМН* - 1998 - №2 -с.19.
26. Keys A., Anderson J., Grande F. Serum cholesterol in men: diet fat and intrinsic responsiveness // *Circulation.* - 1959. -№19. - P.201.
27. Лейтес С.М. Патогенез атеросклероза в свете нарушений липидного обмена//*Клин. мед.* 1968-№2-с. 12.
28. Вогралик В.Г., Вогралик М.В. Атеросклероз как проблема старения-Горький. 1979.
29. Rosch P.Y. Stress, cholesterol and coronary heart disease // *Lancet* 1983 - v 2- № 8354 - p. 851.
30. Fabricant C.G., Krook L., Gillespie J.H. Virus-induced cholesterol crystals//*Science* - 1973 - v. 181 - № 4099 - p.566.
31. Гороховская Т.И., Фортинский А.С., Халилов Э.М. и др. Сопряженность степени атеросклеротического поражения аорты с содержанием холестерина в коже // *Кардиол.* - 1997- №8-с.18.
32. Перова П.В., Щербакова И.А., Метельская В.А. и др. Роль апопротеинов в определении атерогенности или неатерогенности липопротеидов плазмы. / В кн: Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе М - 1983 - с. 94.
33. Зайцев П.С., Мясников А.Л. Роль печени в происхождении нарушений обмена холестерина при атеросклерозе / В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — М., 1965. - С.110.
34. Howe E.E., Hutchison C.F. Effect of dietary bile acids on plasma cholesterol in rats // *J. Nutr.* — 1962.-y. 77.-№3.-p.237.
35. Рабинович П.Д., Гузачев А.А. Некоторые особенности образования и выделения желчных кислот при спонтанном атеросклерозе // *Мед. химия* -1991-№4- с. 15.
36. Радомский В.Г., Рабинович П.Д. Фекальная экскреция нейтральных и кислых стероидов у больных с прогрессирующим и стабильным течением атеросклероза // *Вопр. мед химии* -1981- №4- с.454.
37. Гузачев А.А. Клиническое значение определения способности к элиминации холестерина при атеросклерозе: Автореф. дисс...канд. мед. наук. - Свердловск, 1990.
38. Докусова О.К. Превращение холестерина в желчные кислоты и регулирование этого процесса// *Вопр. мед. химии.* - 1975. — №5. — С.201.
39. Полякова Э.Д., Докусова О.К., Петрова Л.А. О начальных этапах биосинтеза холестерина. Роль 21-а-малонил-СоА / В кн.: Липиды в организме животных и человека. — М., 1971.-С.101.
40. Финагин Л.К. Обмен холестерина. - Киев. 1980.
41. Chobanian A.V. et al., цит. по №33.
42. Fukayami G., Kinsell L. Study of the C-14 cholesterol cycle // *Clin. Res.* -1960 - №8- p. 142.
43. Горизонтов П.Д. Значение головного мозга в холестериновом обмене. — М., 1940.
44. Благодосклонная Я.В. О роли некоторых эндокринных и гипоталамических факторов в патогенезе атеросклероза// *Тер. арх.* - 1968. — №1. — С.12.
45. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов//*Вест. АМН СССР* 1989 -№3 -с. 10.
46. Перова Н.В., Щербакова И.А., Метельская В.А. и др. Роль апопротеинов в определении атерогенности или неатерогенности липопротеидов плазмы. / В кн: Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе - М. 1983 - с. 94.
47. Творогова М.Г., Ниязова Л.Э., Никитин С.В. и др. Липопротеид (а) сыворотки крови больных инфарктом миокарда и аортоаортитом // *Кардиол.* 1992 - №11-12 - с. 26.
48. Формазюк В.Е., Осис А.Е., Деев И.И. и др. Влияние перекисного окисления на структуру сывороточных липопротеинов // *Биохимия* - 1984 - в. 2 - с. 331.
49. Ardlie N. G. Selley M. L. Simons L. A. Platelet activation by oxidatively modified low density lipoproteins // *Ather.* - 1986 - № 76- pp.117.
50. Mbein A.D., Durrington P.N. Lipoprotein-a: структура, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis // *Ather.* - 1990 - № 85 - p. 1.
51. Marsha F., Goldsmith J.G. Липидные частицы и проблема происхождения некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / ЛАМА. - 1992. - №3. - С.9.
52. Пыж М.В., Грацианский Н.А., Арешев, и др. Влияние диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами, на жирнокислотный состав, липиды и липопротеиды крови больных ишемической болезнью сердца // *Кардиол.* - 1993 - 5 - с. 21.
53. Дзизинский А.Н., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз - Новосибирск. 1977.
54. Ильинский Б.В., Ключева С.К. Ишемическая болезнь сердца и наследственность - Л. 1985.
55. Кошечкин В.А., Сидоренко В.А. Значение генетического фактора при ИБС // *Кардиол.* -1987-№4-с.5.
56. Николаева А.И., Кармахунов Г.Г., Майер З.Н. Роль факторов наследственности в генезе атеросклероза // *Кардиол.* - 1980- №8-с.83.
57. Фогель Ф., Мотульски. Генетика человека М.-1990.
58. Фомина Р.Ф. Зборовский Э.Ф. Роль наследственности в распространенности ИБС и ее факторов риска // *Тер. арх.* - 1987 -

- №1 - с. 15.
59. Лопухин Ю.М. Владимиров Ю.Д., Коган Э.М. Холестериноз. - М. -1983.
 60. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an updated//New. Engl.J.Med.-1986-v.314- N8 -pp.488.
 61. Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клиническими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза // Кардиол. - 1995 - №1 - с. 39.
 62. Плавинская С.И., Шестов Д.Б., Плавинский С.Л. и др. Роль общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов высокой плотности в прогнозе ишемической болезни сердца. Анализ результатов проспективного популяционного исследования с использованием компьютерного моделирования//Кардиол. - 1997 №2 - с. 55.
 63. Ежов М.В., Лякишев, А.А. Матчин Ю.Г. и др. Связь высокого уровня липопротеида (А) с тяжелым коронарным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца с нормальной концентрацией холестерина и триглицеридов // Кардиол. - 1997 - №11-е. 18.
 64. Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А. и др. Эндоксининдуцированные повреждения эндотелия // Арх. патол. - 1996 - №2 - с. 41.
 65. Ардаматский Н.А., Захаров И.А. Подготовка менеджеров медицинского профиля/Саратов - 1997.
 66. Мясников А.Л. Атеросклероз. - М., 1960.
 67. Чазов Е.И. Клеточные и молекулярные механизмы атеросклероза // Тер. арх. - 1982 - №11-с.3.
 68. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R. Virus-induced atherosclerosis//J.Exp.Med.-1978-v.148-NI-pp.335.
 69. Амвросьева Т.В. Вотяков В.И. Дислипотеинемия, повышение содержания липидов в клетке при экспериментальной герпетической инфекции и их коррекция противовирусными препаратами // Вопр. вирус. 1992 - №1- с.61.
 70. Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Чекина А.Ю. Дислипотеинемия при герпетической инфекции как патогенетическая проблема // Тер. арх. - 1992 - №12 - с.30.
 71. Вихерт А.М., Жданов В.С., Осис Ю.Г. Роль ритмических структур в развитии атеросклероза // Тер. арх. - 1988 - № -12 - с.7.
 72. Вихерт А.М., Розина В.Н. К вопросу об эндотелиальной выстилке артерий у человека в генезе атеросклеротической бляшки /В кн. Роль сосудов в атеро- и тромбогенезе-М -1983- с. 5.
 73. Ардаматский Н.А., Абакумова Ю.В. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе // Росс.кардиол. журн - 1998 - №6 - с.3.
 74. Абакумова Ю.В. Об инфекционной природе инфаркта миокарда // Медико-биол. вест. им. Я.Д.Витебского. - 1998, - № 1 - с. 15.
 75. Peters T. Tokano T. De Duve C. / Atherogenesis initiating factors. Cuba Foundat. Sympos. Amsterdam p.157

Поступила 14/10-2001

* * *