

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

И.Ф. Костюк, д-р мед. наук, профессор;

О.Д. Кучеренко, д-р мед. наук, профессор;

А.А. Калмыков, канд. мед. наук

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

В статье излагается современное состояние проблемы молекулярных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза. Освещена роль холестерина, липидов, липопротеинов и их окисленных форм, а также апопротеинов, компонентов соединительнотканного матрикса в развитии атеросклеротического процесса. На примере гомоцистеина показано место нарушений обмена аминокислот в формировании атеросклеротического поражения сосудов. Изложена экологическая концепция развития атеросклероза, в основе которой лежит представление о кумулятивном действии чужеродных для организма веществ – ксенобиотиков. В заключение подчеркивается роль активации компонентов иммунной системы и развития воспалительных реакций в реализации атеросклеротического процесса. В качестве перспективы дальнейших исследований и обсуждения предполагается оценка роли одного из звеньев развития атеросклероза – иммунного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз, метаболизм, холестерин, апопротеин, гомоцистеин, ксенобиотики.

У статті викладається сучасний стан проблеми молекулярних механізмів розвитку і прогресування атеросклерозу. Освітлено роль холестерину, ліпідів, ліпопротеїнів і їхніх окислених форм, а також апопротеїнів, компонентів сполучнотканинного матриксу у розвитку атеросклеротичного процесу. На прикладі гомоцистеїна показане місце порушень обміну амінокислот у формуванні атеросклеротичного ураження судин. Викладено екологічну концепцію розвитку атеросклерозу, в основі якої лежить представлення про кумулятивну дію чужорідних для організму речовин – ксенобіотиків. На закінчення підкреслюється роль активації компонентів імунної системи і розвитку запальних реакцій у реалізації атеросклеротичного процесу. Як перспектива подальших досліджень і обговорення передбачається оцінка ролі однієї з ланок розвитку атеросклерозу – імунного запалення.

Ключові слова: атеросклероз, метаболізм, холестерин, апопротеїн, гомоцистеїн, ксенобіотики.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз является одним из вариантов артериосклероза, при котором поражаются преимущественно крупные артерии. Атеросклероз коронарных артерий - это патогенетическая основа ишемической болезни сердца. Высокий уровень холестерина (особенно это касается холестерина липопротеинов низкой плотности) в плазме крови является важнейшим фактором риска атеросклероза и поэтому неудивительно, что атеросклероз рассматривается в первую очередь как процесс, связанный с накоплением липидов в стенке сосуда [1]. Несмотря на изменения стиля жизни и использования современных технологий, направленных на снижение уровня холестерина крови, сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, продолжают оставаться ведущей причиной смерти населения большинства индустриально развитых стран [2, 3]. Известно, что атеросклероз - это не только накопление липидов в стенке сосудов. Проведенные в последнее время крупные проспективные исследования продемонстрировали существенную роль метаболических нарушений в развитии атеросклероза [4, 5]. Они могут наблюдаться в

разные периоды жизни человека, результатом же является внеклеточное накопление аморфных и мембранных липидов [6, 7]. У лиц молодого возраста (20-45 лет), подвергающихся воздействию ксенобиотиков, рано проявляется их дисметаболическое действие. Изучение характера метаболических изменений в организме и в стенке артерии позволит более глубоко понять механизмы атеросклероза.

Гиперхолестеринемия, измененные липиды и липопротеины

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), особенно модифицированные в результате окисления, гликозилирования (при диабете), агрегации, ассоциации с протеогликанами или инкорпорации в иммунные комплексы, являются главной причиной повреждений эндотелия и лежащих под ним гладкомышечных клеток [8, 9]. Поступая в артериальную стенку, ЛПНП постепенно окисляются и поглощаются макрофагами [10]. Распознаются окисленные ЛПНП с помощью скавенджер - рецептора (рецептора мусорщика), расположенного на поверхности макрофагов [11]. Поглощение модифицированных ЛПНП ведет к образованию липидных пероксидов и способствует накоплению эфиров холестерина. Выраженность изменения ЛПНП может значительно варьировать [9, 10, 12]. Модифицированные ЛПНП, поглощенные макрофагами, провоцируют образование пенистых клеток. Удаление и изоляция модифицированных ЛПНП являются важной частью начальной, протективной роли воспаления [11]. Элиминация позволяет минимизировать последствия повреждающего воздействия модифицированных ЛПНП на эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Антиоксиданты, такие, как витамин Е, пробукол, могут также редуцировать образование свободных радикалов модифицированными ЛПНП [13]. В дополнение к способности измененных ЛПНП повреждать эндотелиальные и гладкомышечные клетки окисленные ЛПНП привлекают новые моноциты и могут увеличивать экспрессию генов для макрофагального колониестимулирующего фактора и моноцитарного хемотаксического протеина [14], образующегося в эндотелиальных клетках. Именно таким образом модифицированные ЛПНП могут способствовать усилению воспалительной реакции, стимулируя репликацию моноцитов-макрофагов и способствуя поступлению новых моноцитов к местам повреждений. Воспалительная реакция сама по себе может влиять на перемещение липопротеинов в пределах артерии [15]. Особенно это относится к медиаторам воспаления, таким, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые увеличивают присоединение ЛПНП к эндотелию и гладкомышечным клеткам и усиливают транскрипцию гена рецептора ЛПНП [15]. После связывания со скавенджер-рецепторами *in vitro* модифицированные ЛПНП инициируют серию внутриклеточных событий. Последние включают образование урокиназы и воспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 [16]. Таким образом, возникает порочный круг: «воспаление - модификация ЛПНП - дальнейшее воспаление», постоянно поддерживаемый в стенке артерии наличием этих липидов.

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос о роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии атеросклероза [8, 9, 11, 13]. Повышение содержания продуктов ПОЛ в крови больных атеросклерозом может быть объяснено увеличением секреции окисленных ЛП гепатоцитами вследствие интенсификации процессов ПОЛ в печени, хотя нельзя исключить возможность активации окисления ЛП в процессе их циркуляции в кровяном русле [8]. Атерогенные ЛПНП весьма подвержены перекисному окислению, тогда как антиатерогенные ЛПВП не только резистентны к окислению, но и способны ингибировать перекисное окисление ЛПНП в модельных системах [9]. В зонах атеросклеротического

поражения увеличивается содержание фосфолипидов, триглицеридов, свободного и особенно этерифицированного ХС, т.е. липидных фракций, которые являются потенциальным субстратом ПОЛ [13, 15].

Существует мнение, что в развитии атеросклероза важная этиологическая роль принадлежит продуктам ПОЛ не только эндогенного, но и экзогенного происхождения [8]. Поскольку кулинарная обработка пищевых продуктов животного происхождения неизбежно сопровождается окислением содержащегося в нем холестерина и накоплением малонового диальдегида, существует возможность алиментарного пути поступления и длительного воздействия этих веществ на организм человека [17].

У животных с гиперхолестеринемией антиоксиданты могут уменьшать размеры повреждений [9, 18, 19]. Результаты последних исследований наводят на мысль, что противовоспалительный эффект антиоксидантов, возможно, обусловлен препятствованием образованию адгезивных молекул для моноцитов [20]. Антиоксиданты увеличивают устойчивость к окислению ЛПНП у человека *ex vivo* пропорционально уровню витамина Е плазмы [21]. При приеме витамина Е уменьшается количество случаев инфаркта миокарда, снижается частота обострений ишемической болезни сердца [2, 22]. Однако другие антиоксиданты, такие, как бета-каротин, такого эффекта не оказывают [21, 23].

В крупных клинических исследованиях показано, что метаболизм липидов плазмы крови в значительной степени определяется уровнем апопротеина Е (apoE) [24, 25]. Это соединение полипептидной природы, состоящее из 229 аминокислот. Апопротеин Е участвует в обмене холестерина, обеспечивая транспорт липидов в составе липопротеинов из кишечника в кровь и в клетки организма, а также способствует выходу холестерина из пенистых клеток в местах атеросклеротического повреждения артерий. Недостаток apoE приводит к накоплению ЛПНП, остаточных компонентов хиломикрон и развитию атеросклероза [26].

Известны 3 изоформы данного апопротеина: apoE2, apoE3 и apoE4. Эти изоформы различаются по аминокислотному составу и по сродству к апопротеин-В,Е-рецептору. До 75% здоровых людей имеют фенотип E3/E3. У лиц с фенотипом E2/E2 высок риск развития атеросклероза. Распространенность "атерогенного" фенотипа E2/E2 среди населения составляет в среднем 1:100, однако клинические проявления атеросклероза выявляются только у 1-2% людей с таким фенотипом [27, 28]. Различная связывающая способность изоформ apoE с липидами и рецепторами липопротеинов влияет на скорость их обмена в печени и способность обеспечивать выход холестерина из пенистых клеток в участках атеросклеротического поражения сосудов.

Гомоцистеин и атеросклероз

Гомоцистеин - серосодержащая аминокислота, являющаяся промежуточным продуктом в метаболизме метионина и цистеина. Высокий уровень гомоцистеина плазмы ассоциируется с развитием тяжелого атеросклероза [29]. Эти данные базируются на результатах аутопсии пациентов с гомозиготным дефектом по ферментам, необходимым для метаболизма гомоцистеина, таким, как цистатион-бета-синтетаза или метилентетрагидрофолат-редуктаза [29]. У больных с таким дефектом выраженный атеросклероз развивается еще в детстве, и у многих из них возникает инфаркт миокарда (в возрасте около 20 лет) [30]. Гомоцистеин оказывает токсическое воздействие на эндотелий, способствует тромбозу, увеличивает образование коллагена и снижает биологическую активность оксида азота [31, 32].

Концентрация гомоцистеина в плазме у многих больных может определяться несколько повышенной без каких-либо ферментных нарушений в метаболизме гомоцистеина [33]. У этих пациентов повышен

риск развития атеросклероза коронарных, периферических и мозговых артерий. Лечение препаратами фолиевой кислоты или комплексом витаминов группы В может снизить уровень гомоцистеина в плазме крови до нормальных значений. Проводимые в настоящее время исследования позволяют выяснить способность препаратов фолиевой кислоты предупреждать прогрессирование атеросклероза или даже индуцировать регрессию имеющихся атеросклеротических повреждений [34].

Роль матрикса в развитии атеросклероза

Гладкомышечные ткани клетки меди, так же, как и участки атеросклеротических повреждений, окружены различными видами соединительной ткани [35]. В меди артерий матрикс состоит преимущественно из фибриллярного коллагена I и III типа, тогда как атеросклеротические повреждения состоят преимущественно из протеогликанов со свободно расположенными коллагеновыми фибриллами [36, 37].

Коллаген ингибирует клеточную пролиферацию гладкомышечных клеток человека, усиливая действие специфических ингибиторов клеточного цикла [38]. Деградация *in vivo* коллагена коллагеназой позволяет гладкомышечным клеткам реагировать на митогенные стимулы и воспроизводить мономерный коллаген. Другие матриксные молекулы, такие, как фибронектин и гепаран-сульфат, могут также вовлекаться в этот процесс. Они ингибируют клеточный цикл и клеточно-матриксные взаимодействия, могут способствовать экспрессии хемокинов макрофагами [35, 39]. Эти взаимодействия обуславливают воспалительные и фибропролиферативные реакции в артериях [40]. Таким образом, матрикс, окружающий клетки, не является пассивным, он влияет на клетки таким образом, что они могут реагировать или не реагировать на факторы роста.

Ксенобиотики и метаболические сдвиги при атеросклерозе

Внимание исследователей давно привлекает тот факт, что среди рабочих различных специальностей, в процессе трудовой деятельности контактирующих с определенными химическими соединениями, клинические признаки атеросклероза выявляются чаще, они более выражены и развиваются в более раннем возрасте, чем в основной популяции [41, 42]. Так, известна высокая популяционная распространенность атеросклеротического процесса среди рабочих горнорудной, металлургической, машиностроительной, химической промышленности, сельского хозяйства, а также населения урбанизированных промышленно развитых регионов [43, 44, 45].

Во Львовском регионе по результатам 765 патологоанатомических исследований, проведенных по поводу внезапной смерти лиц молодого возраста, установлено, что в 71,9% случаев причиной смерти была ишемическая болезнь сердца [46]. Среди умерших 75,8% имели рабочие специальности, 17,6% были служащими, 6,6% – работниками сельского хозяйства. Из лиц рабочих профессий внезапная смерть чаще установлена в группе работников транспорта (шоферы, машинисты, бульдозеристы, трактористы, комбайнеры), несколько реже – среди работников строительно-ремонтных профессий (слесари, сварщики, электрики), еще реже – среди неквалифицированных рабочих. Кроме того, авторами проанализированы статистические данные отделений инфаркта миокарда Запорожья, Донецка, Львова, Одессы [47, 48]. Около 60% пациентов с инфарктом миокарда были рабочими различных специальностей, среди которых преобладали сварщики, слесари, водители, шахтеры, электрики, грузчики, машинисты. Сведения, аналогичные вышеуказанным, получены и другими авторами [49-54]. По данным массового кардиологического скринингового исследования работников промышленных предприятий

Санкт-Петербурга, все формы ишемической болезни сердца, в том числе стенокардия и инфаркт миокарда, значительно чаще выявляются у рабочих, чем у служащих [49]. Сделан обобщающий вывод, что распространенность этих заболеваний зависит не только от пола, возраста, но и от характера трудовой деятельности, интенсивности труда и профессии, особенно при сочетании с артериальной гипертензией и курением. В другом исследовании показано, что из 241 больного молодого возраста, у которых развился острый инфаркт миокарда, 60,2% составили рабочие различных специальностей (в основном водители, шахтеры и сварщики), в то время как служащих было 39,8% [50]. Среди сварщиков развитие ишемической болезни сердца было более частым в возрасте 40–49 лет, причем ее течение в 45,4% наблюдений осложнялось внезапной смертью [51]. Среди рабочих угольных шахт показатель частоты внезапной смерти растет из года в год и превышает аналогичный показатель в общей популяции втрое [52]. Анализ профессионального состава лиц молодого возраста (20–45 лет), внезапно умерших в Донецке за 1986–1995 гг. показал, что большинство (75%) из них работали металлургами, рабочими химического и коксохимического производств, сварщиками, 25% – водителями, служащими [53]. Наибольший прирост заболеваемости – в возрасте 30–39 лет, что характерно для всех развитых в промышленном отношении стран, в том числе США и Китая [54]. Установлено, что артериальная гипертензия, курение и профессия являются “троицей” решающих факторов, способствующих возникновению ишемической болезни сердца у водителей в молодом возрасте [55].

Все указанные профессии объединяет факт длительного (как правило, в течение нескольких десятков лет) действия ряда промышленных химических соединений – тяжелых металлов, ароматических углеводородов, галогеновых производных и др. Эта обширная группа веществ имеет обобщенное название – ксенобиотики (К). Ксенобиотики (от греч. ξενος - чужой, βιος - жизнь) – чужеродные для организма химические вещества, в норме не принимающие участия в обмене веществ [56]. Приведенные выше сведения позволили исследователям предложить экологическую концепцию возникновения внезапной смерти и инфаркта миокарда у лиц, работа которых связана с кумулятивным действием К.

Установлено, что К способны нарушать все виды обмена веществ, обуславливая токсический, аллергический, мутагенный и др. эффекты [57]. Известна роль дисметаболического действия К в развитии системного склерозирования артерий (не всегда атерогенной природы), в том числе у лиц молодого (20–45 лет) возраста [42, 58]. Это наиболее характерно для таких профессиональных категорий, как: шоферы (контакт с тетраэтилсвинцом), сварщики (марганец, фтор, хром, никель, свинец), паяльщики и электрики (олово, свинец), работники сельского хозяйства (пестициды).

Патоморфологические исследования позволили сделать вывод, что основным звеном ишемических сосудистых заболеваний, развивающихся вследствие контакта с К, является генерализованное поражение эндотелия и других внутренних слоев стенки артерий [46, 48]. Патологические изменения при этом начинаются с локальной или диффузной неспецифической иммуновоспалительной реакции по типу васкулопатии или васкулита, возникают преимущественно в артериях мышечно-эластического типа малого и среднего диаметров, характеризуются признаками распространенного эндартериита, артериита и, в поздних стадиях, артериосклероза. Структура, размеры и форма клеток некоторых соединительнотканых элементов при этом изменяются, уменьшается длительность их функционирования. В поврежденных К местах возникают очаги пролиферации гладкомышечных клеток без предварительного накопления липидов. На их основе в дальнейшем формируются мышечно-

фиброзные бляшки, которые с возрастом претерпевают вторичное жировое превращение. Наряду с лабильностью тонуса сосудов они обуславливают расстройства локальной микроциркуляции. Описаны морфологические изменения, характерные для стенозирующей ангиопатии у лиц молодого возраста, имевших контакт с ксенобиотиками [59]. Выявлено специфическое безлипидное поражение внутренней оболочки сосудов. Изучение микроструктуры сосудов позволило авторам выделить несколько вариантов этого поражения: циркулярная или очаговая мышечно-эластическая гиперплазия внутренней оболочки, мышечно-фиброзная бляшка, фиброзная гиалинизированная бляшка. Не отрицается также возможность дальнейшей инфильтрации фиброзных и фиброзно-мышечных бляшек липидами в более поздних стадиях как вторичный процесс, связанный с развитием артериальной гипертензии и метаболических расстройств, в запуске которых также принимают участие ксенобиотики [53].

Полагают, что свое патогенное действие К оказывают прежде всего путем влияния на клеточные мембраны эндотелия и эритроцитов [51]. Помимо прямого токсического действия К обуславливают чрезмерную активацию перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов аминокислот, нуклеотидов и других биомолекул, что, в свою очередь, лежит в основе генерализованного цитотоксического поражения эндотелия, миокарда и других тканей [57, 60, 61]. На клеточном уровне вследствие процессов, инициированных К, повреждаются все структуры, в том числе ядро и его составляющие. В одних случаях это ведет к гибели клеток (апоптозу), в других – мутагенным эффектам [57, 62]. Как следствие, возникает чрезмерная десквамация или функциональная несостоятельность генетически измененных эндотелиоцитов. Именно дисфункцию клеток эндотелия некоторые исследователи признают как начальное звено развития ангиопатии, артерио- и атеросклероза [51]. Происходит интенсивное выделение факторов роста, развитие хронического пролиферативно-дегенеративного процесса в стенке сосуда. Воспалительный процесс сопровождается повышенной местной вазоконстрикторной активностью, имеет прокоагулянтную направленность [61, 63].

Таким образом, в случае длительного и/или интенсивного действия ксенобиотиков склероз в стенке артерий нередко развивается еще в долипидную фазу формирования атеросклеротического процесса. Это требует пересмотра и профилактической, и терапевтической тактики в отношении таких больных. Содержание ксенобиотиков в воздухе как рабочей зоны, так и населенных мест подлежит жесткой гигиенической регламентации и контролю. При возникновении признаков атеросклеротического процесса, в особенности у лиц молодого возраста, важен анализ профессионального анамнеза и профессионального маршрута.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические нарушения при атеросклерозе многогранны. Ключевую роль играют изменения в липидном обмене. Импрегнация липидами интимы и меди сосудов как неотъемлемый атрибут атеросклеротического процесса происходит даже в отсутствие гиперхолестеринемии и повышения уровня ЛПНП в крови. Проникновение ЛПНП и холестерина из сосуда в очаг атеросклеротического процесса происходит с участием апопротеинов. В зависимости от изоформы апопротеинов они оказывают атерогенный или противоатеросклеротический эффект. Некоторые варианты апопротеинового фенотипа обуславливают предрасположенность или, наоборот, устойчивость организма к нарушениям холестерина обмена. Существенное значение в развитии атеросклероза имеет окислительный стресс. Поглощение макрофагами и внутриклеточное накопление

окисленных ЛПНП лежат в основе механизма образования «пенистых клеток» в атеросклеротической бляшке. Противоатерогенный эффект антиоксидантов, в свою очередь, подтверждает важную роль окислительного стресса в развитии данного патологического процесса. Развитию и прогрессированию атеросклероза также способствуют нарушения метаболизма аминокислот, в частности, повышение содержания гомоцистеина в крови. При этом происходят повреждение эндотелия, усиленное коллагенообразование, снижение биологической активности оксида азота. Известно, что при атеросклеротическом процессе происходит дезорганизация соединительнотканного межклеточного матрикса меди артерий. Определенную роль в клеточно-матриксных взаимодействиях играют фибронектин и гепаран-сульфат. В физиологических концентрациях они способствуют поддержанию соединительнотканного гомеостаза, влияют на фибропролиферативные процессы в артериях. При повышении или снижении их содержания происходят соответственно избыточное образование коллагена, усиление воспалительной реакции или наоборот, деполимеризация существующего, повышение митогенной активности гладкомышечных клеток. Не исключается, что в основе метаболических нарушений, лежащих в основе атеросклеротического процесса, нередко лежит кумулятивное действие чужеродных для организма веществ – ксенобиотиков. Особенно атерогенный эффект выражен у лиц, длительно контактирующих с К в профессиональных условиях или проживающих в экологически неблагоприятных регионах. Установлено, что К повреждают эндотелий и миоциты сосудов как непосредственно, так и путем генерации химически активных радикалов с последующей активацией перекисного окисления липидов мембран клеток, ЛПНП и других биомолекул. Происходят нарушение функции эндотелия, его частичная десквамация, компенсаторная пролиферация гладкомышечных клеток и гиперпродукция коллагена. Некоторые исследователи полагают, что действие К приводит изначально к развитию неатерогенного артериосклероза, при этом атеросклеротический процесс развивается вторично. Как бы то ни было, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что все вышеуказанные процессы в значительной мере опосредованы активацией компонентов иммунной системы и развитием воспаления в стенке артерий.

ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

Перспективной дальнейших исследований и обсуждения является оценка роли одного из звеньев развития атеросклероза – иммунного воспаления.

SUMMARY

METNABOLIC ASPECTS OF ATHEROSCLEROSIS

I.F. Kostyuk, O.D. Kucherenko, O.O. Kalmykov
Kharkov National Medical University

Modern state of the problem of molecular mechanisms in the development and progression of atherosclerosis is reflected in the review. The role of cholesterol, lipids, lipoproteins and their oxidation together with apoproteins, components of connective tissue matrix in the development of atherosclerotic process is described. On the example of homocystein the place of aminoacids metabolism disturbances in the formation of atherosclerotic vessels affection is shown. The ecological concept of atherosclerosis is discussed. This theory is based on the idea of cumulative influence of foreign for the organism substances – xenobiotics. The article is concluded by highlighting of the role of immunity activation and development of inflammatory reactions in the realization of atherosclerotic process. The evaluation of the place of immune inflammation in the development of atherosclerosis is suggested as further perspective of investigations and discuss.

Key words: atherosclerosis, metabolism, cholesterol, apoprotein, homocystein, xenobiotics.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia / J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1995. - № 333. - P. 1301-1307.
2. Breslow J.L. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases / J.L. Breslow // *Nat. Med.* - 1997. - № 3. - P. 600-601.
3. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - № 337. - P. 1360-1369.
4. Walter M. Interrelationships among HDL metabolism, aging, and atherosclerosis / M. Walter // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2009. - № 9. - P. 1244-1250.
5. Matheson E.M. Shellfish consumption and risk of coronary heart disease / E.M. Matheson, A.G. Mainous, E.G. Hill, M.A. Carnemolla // *J. Am. Diet. Assoc.* - 2009. - № 8. - P. 1422-1426.
6. Napoli C. Novel pathogenic insights in the primary prevention of cardiovascular disease / C. Napoli, F. Cacciatore // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2009. - № 6. - P. 503-523.
7. Simionescu N. Prelesion al events in atherogenesis: accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit / N. Simionescu, E. Vasile, F. Lupu [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 1986. - № 123. - P. 109-125.
8. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update / D. Steinberg // *J. Lipid. Res.* - 2009. - № 50. - P. 376-381.
9. Mahdavi H. Dyslipidemia and cardiovascular diseases / H. Mahdavi, J.B. Kim, S. Safarpour [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2009. - № 20. - P. 157-158.
10. Trachtenberg B.H. Biomarkers of oxidative stress in heart failure / B.H. Trachtenberg, J.M. Hare // *Heart Fail Clin.* - 2009. - № 5. - P. 561-577.
11. Hansson G.K. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G.K. Hansson // *J. Thromb. Haemost.* - 2009. - № 7. - P. 328-331.
12. Gupta S. Correlation of antioxidants with lipid peroxidation and lipid profile in patients suffering from coronary artery disease / S. Gupta, S. Sodhi, V. Mahajan // *Expert Opin. Ther. Targets.* - 2009. - № 13. - P. 889-894.
13. Mente A. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease / A. Mente // *Arch. Intern. Med.* - 2009. - № 7. - P. 659-669.
14. Mestas J. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis / J. Mestas, K. Ley // *Trends Cardiovasc. Med.* - 2008. - № 6. - P. 228-232.
15. Huynh K.K. Cholesterol accumulation by macrophages impairs phagosome maturation / K.K. Huynh, E. Gershenson, S. Grinstein // *J. Biol. Chem.* - 2008. - № 283. - P. 35745-35755.
16. Geng Y.J. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma: colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme / Y.J. Geng, P. Libby // *Am. J. Pathol.* - 2005. - № 147. - P. 251-366.
17. Ylä-Herttuala S. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man / S. Ylä-Herttuala, W. Palinski, M.E. Rosenfeld [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2009. - № 84. - P. 1086-1095.
18. Sawayama Y. Effect of probucol on elderly hypercholesterolemic patients in the FAST study / Y. Sawayama, S. Maeda, H. Ohnishi [et al.] // *Fukuoka Igaku Zasshi.* - 2006. - № 1. - P. 15-24.
19. Chang M.Y. Inhibition of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in the nonhuman primate by probucol. II. Cellular composition and proliferation / M.Y. Chang, M. Sasahara, E.W. Raines [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - № 15. - P. 1631-1640.
20. Fruchis J. Effect of probucol treatment on gene expression of VCAM-1, MCP-1, and M-CSF in the aortic wall of LDL receptor-deficient rabbits during early atherogenesis / J. Fruchis, V. Gonzalez, M. Silvestre, W. Palinski // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2007. - № 17. - P. 1289-1302.
21. Reaven P.D. Effect of dietary antioxidant combinations in humans: protection of LDL by vitamin E but not by beta-carotene / P.D. Reaven, A. Khouw, W.E. Beltz [et al.] // *Arterioscler. Thromb.* - 2003. - № 13. - P. 590-600.
22. Stephens N.G. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study / N.G. Stephens, A. Parsons, P.M. Schofield [et al.] // *Lancet.* - 2006. - № 347. - P. 781-786.
23. Hennekens C.H. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease / C.H. Hennekens, J.E. Buring, J.E. Manson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - № 334. - P. 1145-1149.
24. Wojtczak A. Genetic determinants in ischemic heart disease / A. Wojtczak, J. Skretkiewicz // *Acta Pol. Pharm.* - 2008. - № 5. - P. 607-610.
25. Mahley R.W. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein / R.W. Mahley, S.C. Rall // *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* - 2000. - № 1. - P. 507-537.
26. Paternoster L. Association between apolipoprotein E genotype and carotid intima-media thickness may suggest a specific effect on large artery atherothrombotic stroke / L. Paternoster, N.A. Martinez González, S. Lewis, C. Sudlow // *Stroke.* - 2008. - № 1. - P. 48-54.
27. Angelopoulos T.J. ApoE genotype: impact on health, fitness and nutrition / T.J. Angelopoulos, J. Lowndes // *World Rev. Nutr. Diet.* - 2008. - № 98. - P. 77-93.
28. Kolovou G. Apolipoprotein E knockout models / G. Kolovou, K. Anagnostopoulou, D.P. Mikhailidis, D.V. Cokkinos // *Curr. Pharm. Des.* - 2008. - № 4. - P. 338-351.

29. Gravina-Taddei C.F. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for coronary atherosclerotic diseases in the elderly / C.F. Gravina-Taddei, M. Batlouni, C. Sarteschi // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2005. - № 3. - P. 166-173.
30. Nygard O. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease / O. Nygard, J.E. Nordrehaug, H. Refsum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. - № 337. - P. 230-236.
31. Harker L.A. Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and response in its genesis / L.A. Harker, R. Ross, S.J. Slichter, C.R. Scott // *J. Clin. Invest.* 1976. - № 58. - P. 731-741.
32. Hajjar K.A. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor / K.A. Hajjar // *J. Clin. Invest.* – 1993. - № 91. - P. 2873-2879.
33. Superko H.R. Sophisticated tests for susceptibility to atherosclerosis: an added value for heart hospitals / H.R. Superko // *Am. Heart Hosp. J.* – 2003. - № 1. - P. 135-140.
34. Siekmeier R. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function / R. Siekmeier, T. Grammer, W. März // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2008. - № 4. - P. 279-297.
35. Jguirim-Souissi I. Metalloproteinases: therapeutic target in atherosclerosis / I. Jguirim-Souissi, A. Jelassi, M. Najah [et al.] // *Tunis Med.* – 2008. - № 5. - P. 490-496.
36. Cottart C.H. Biology of arterial ageing and arteriosclerosis / C.H. Cottart, C. Laguillier, V. Nivet-Antoine [et al.] // *C. R. Biol.* – 2009. - № 5. - P. 433-447.
37. Babaev V. R. Heterogeneity of smooth muscle cells in atheromatous plaque of human aorta / V.R. Babaev, Y.U. Bobryshev, O.V. Stenina [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2000. - № 136. - P. 1031-1042.
38. Koyama H. Fibrillar collagen inhibits arterial smooth muscle proliferation through regulation of Cdk2 inhibitors / H. Koyama, E.W. Raines, K.E. Bornfeldt [et al.] // *Cell.* – 2006. - № 87. - P. 1069-1078.
39. Mercurius K.O. Inhibition of vascular smooth muscle cell growth by inhibition of fibronectin matrix assembly / K.O. Mercurius, A.O. Morla // *Circ. Res.* – 2008. - № 82. - P. 548-556.
40. Smith R.E. Cell-to-cell and cell-to-matrix interactions mediate chemokine expression: an important component of the inflammatory lesion / R.E. Smith, C.M. Hogaboam, R.M. Strieter // *J. Leukoc. Biol.* 1997. - № 62. - P. 612-619.
41. Hansson G.K. The role of adaptive immunity in atherosclerosis / G.K. Hansson, X. Zhou, E. Törnquist, G. Paulsson // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2000. - № 902. - P. 53-62.
42. Зербіно Д.Д. Атеросклероз як одна із форм артеріосклерозу: дискусійні питання / Д.Д. Зербіно, Т.М. Соломенчук, В.А. Скибчик // *Серце і судини.* – 2003. - № 1. - С. 101-106.
43. Охромій Г.В. Деякі аспекти оптимізації профілактики інфаркту міокарда в умовах великого промислового міста / Г.В. Охромій // *Вісник соц. гігієни.* – 2000. - № 1. - С. 102-103.
44. Оганов Р.Г. Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // *Рос. кардиол. журн.* – 2000. - № 4. - С. 7-11.
45. Peplonska B. Mortality pattern in the cohort of workers exposed to carbon disulfide / B. Peplonska, W. Sobala, N. Szeszenia-Dabrowska // *Intern. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2001. - Vol. 14, № 3. - P. 267-274.
46. Зербіно Д.Д. Патоморфологічні варіанти змін інтими аорти та артерій: Термінологія і суть / Д.Д. Зербіно // *Лік. справа.* – 1993. - № 9. - С. 3-6.
47. Зербіно Д.Д. Інфаркт міокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу / Д.Д. Зербіно, Т.М. Соломенчук, В.А. Скибчик // *Український кардіологічний журнал.* – 2004. - № 4. - С. 89-94.
48. Зербіно Д.Д. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі) / Д.Д. Зербіно, Т.М. Соломенчук, В.А. Скибчик // *Український кардіологічний журнал.* – 2003. - № 1. - С. 14-21.
49. Тожиев М.С. Распространенность ишемической болезни сердца. Ее связь с основными факторами риска и эффективность многолетней многофакторной профилактики на промышленных предприятиях / М.С. Тожиев, Д.Б. Шестов, А.М. Воробьев [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2000. - № 9. - С. 23-26.
50. Савченко Н.А. Факторы риска возникновения первичного и повторного инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / Н.А. Савченко, В.В. Кабельский, С.С. Прекраснов [и др.] // *Лік. справа.* – 1993. - № 5-6. - С. 119-121.
51. Мацко Н.В. Фактори професійного ризику та особливості формування і перебігу ішемічної хвороби серця у зварювальників сталей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01. – К., 2000. – 20 с.
52. Черкесов В.В. Раптова серцева смерть гірників вугільних шахт Донбасу (розповсюдженість, патогенез, прогноз, профілактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. – Х., 1999. – 31 с.
53. Семенов А.В. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста, имевших контакт с ксенобиотиками / А.В. Семенов, Н.В. Антипов, О.Г. Кузнецов, В.А. Цыганков // *Арх. клин. и эксперим. медицины.* – 1997. - Т. 6, № 2. - С. 161-165.
54. Mills N.L. Adverse cardiovascular effects of air pollution / N.L. Mills, K. Donaldson, P.W. Hadoke [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2009. - № 1. - P. 36-44.
55. Константинов В.В. Связь ишемической болезни сердца и факторов риска среди водителей автотранспорта (по материалам одномоментного исследования)

- / В.В. Константинов, О.Н. Осипова, В.Г. Кривошапкин, К.И. Иванов // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 13-17.
56. Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький. - Львів: ВД «Наутилус», 2005. – 306 с.
57. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю.И. Губский // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 8-13.
58. Аронов Д.М. Социальные аспекты атеросклероза и методы его лечения / Д.М. Аронов // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 7. – С. 276-280.
59. Сыркин А. Особенности ишемической болезни сердца у молодых / А. Сыркин, Н. Новикова, Н. Горустович // Врач. – 2001. – № 4. – С. 5-8.
60. Toshima S. Circulated oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease / S. Toshima, A. Hasegawa, M. Kurabayashi [et al.] // Arterioscler. thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 10. – P. 2243-2247.
61. Horvatova M. Vascular endothelium in inflammatory process in vivo and in vitro / M. Horvatova, E. Jahnova, S. Nyulassy // Bratisl. Lek. Listy. – 2001. – Vol. 101, № 7. – P. 391-397.
62. Дейнека С.Є. Цитоморфологічні зміни в культурах клітин за токсичного впливу сполук металів / С.Є. Дейнека, І.С. Давиденко // Буковин. мед. вісн. – 2001. – № 3-4. – С. 147-149.
63. Шляхто Е.В. Влияние гиполипидемической терапии на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / Е.В. Шляхто, Е.А. Баженова, О.А. Беркович [и др.] // Терапевт. арх. – 2001. – № 9. – С. 46-50.

Поступила в редакцию 16 июля 2009 г.