

# Относительный избыток животного белка в питании – инициатор развития атеросклеротического процесса

Е. Н. Николаева

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

## Абстракт

*В предложенной гипотезе возникновения и развития атеросклероза относительный избыток животного белка в питании рассматривается как инициатор процесса. При этом в гепатоцитах возникает истощение резервов орнитинового цикла образования мочевины. Непроореагировавший аммиак ингибирует ферменты дыхательной цепи, электроны переходят непосредственно на кислород, и в гепатоцитах происходит образование активных форм кислорода (АФК). В результате возникает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах эндоплазматического ретикулума и изменение конформации аполипопротеинов. Из гепатоцитов в кровь поступают ок-ЛОНП и ок-ЛВП, содержащие активный малоновый диальдегид (МДА). Изменение конформации апо-В-100, апо-С-II, апо-А-I приводит к развитию дислипидемий.*

*МДА ок-ЛП повреждает мембраны эндотелиоцитов с возникновением эндотелиальной дисфункции. Поступление ок-ЛП апо-В-100 в сосудистую стенку вызывает в ней иммуно-воспалительную реакцию. При длительном поступлении ок-ЛП происходит образование «пенистых» клеток и развитие атеросклеротических изменений, прогрессирование которых ведёт к стенокардии и инфаркту миокарда. МДА ок-ЛП повреждает также мембраны эритроцитов с нарушением микроциркуляции в тканях и тромбоцитов – с усилением адгезии. Представленная гипотеза охватывает все основные этапы развития атеросклероза.*

**Ключевые слова:** относительный избыток животного белка, аммиак, дыхательная цепь, АФК, ПОЛ, аполипопротеины, МДА, ок-ЛОНП, ок-ЛВП, эндотелий интимы, иммунное воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемии, атеросклероз, инфаркт миокарда.

## Relative abundance of animal protein in diet: the initiator of the atherosclerotic process

E. N. Nikolaeva

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Abstract

*In the presented atherosclerosis genesis and development hypothesis relative abundance of animal protein in diet is assumed as the initiator of the process.*

*Relative abundance of dietary protein causes exhaustion of ornithine cycle resources in hepatocytes. Unreacted ammonia (NH<sub>3</sub>) inhibits ferments of the respiratory chain; electrons transmit directly to oxygen, and reactive oxygen species (ROS) develop in hepatocytes. It results in lipid peroxygenation in cells of endothelial reticulum and in apolipoproteins conformational changes. From hepatocytes oxidized VLDL and oxidized HDL containing active malondialdehyde (MDA) release into blood. Apo-B100, apo-C-II, and apo-A-I conformational changes cause development of dyslipidemias.*

*MDA of oxidized lipoproteins damages membranes of endotheliocytes with endothelial dysfunction genesis. Oxidized apolipoprotein apo-B100 provokes the immune-inflammatory response in the vessel wall. During a longtime receiving of oxidized lipoprotein apo-B100, foam cells develop as well as atherosclerotic changes with their progression leading to angina pectoris and myocardial infarction. MDA of oxidized lipoproteins also damages membranes of erythrocytes and those of thrombocytes causing microcirculation disorder in tissues and enhanced adhesion respectively.*

*The presented hypothesis covers all the main stages of atherogenesis.*

**Keywords:** *relative abundance of animal protein, ammonia (NH<sub>3</sub>), respiratory chain, reactive oxygen species, lipid peroxidation, apolipoproteins, MDA, ox-VLDL, ox-HDL, intima endothelium, immune inflammation, endothelial dysfunction, dyslipidemias, atherosclerosis, myocardial infarction.*

Заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклерозом, остаются в центре внимания врачей и учёных.

В XIX веке в Европе констатировались единичные случаи заболеваний атеросклерозом [1]. В середине XX века в экономически развитых странах рост сердечно-сосудистых заболеваний, причиной которых является атеросклероз, принял масштабы эпидемии. В XXI веке эта тенденция сохраняется [2, 3] и усугубляется в нашей стране тем, что смертность у молодых людей в возрасте 25–30 лет (период с 1990 по 2005 гг.) увеличилась более чем в 2 раза [4]. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) как причина смерти с пятого места (в 1990 году) выйдет на первое [5].

Такой пессимистичный прогноз, скорее всего, не случаен, так как вклад огромного числа баллонных ангиопластик, стентирования и операций аортокоронарного шунтирования, выполняющихся в экономически развитых странах Запады (1,6 млн. вмешательств ежегодно только в США), в снижение сердечно-сосудистой смертности оказался небольшим [6, 7, 8]. И применение статинов, даже несмотря на очень выраженное снижение уровней общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [8, 9], хотя улучшает качество жизни и снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в одной трети случаев не останавливает прогрессирование атеросклероза, незначительно сокращает количество смертельных исходов, повторных инфарктов миокарда (ИМ) и других осложнений [2, 7, 9, 10].

Так, применение аторвастатина в дозе 80 мг в день снизило количество указанных осложнений всего на 2,6% по сравнению с данными в группе больных, не получавших статина [11]. Этот показатель приближается к величине снижения смертности от ишемической болезни сердца – 3,5% – при лечении симвастатином на протяжении почти 6-ти лет в Скандинавском исследовании 4S [12]. Подобные данные получены и в других исследованиях [13–15]. Следовательно, значительного снижения уровня ОХС и ХС ЛНП в плазме крови недостаточно для выраженного уменьшения смертности и осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом. Предпринята попытка применить препараты, повышающие уровень ХС ЛВП, но обнадеживающих результатов не получено [16]. Применение ненасыщенных жирных

кислот омега-3 также не уменьшило смертность от ИБС [17].

Высказано предложение о поиске причин возникновения атеросклероза, имеющих нелипидную точку приложения [9, 18].

В данной статье представлена гипотеза возникновения и развития атеросклероза, отличающаяся от общепринятой. На первое место среди факторов риска выдвинут относительный избыток животного белка в питании, являющийся инициатором атеросклеротического процесса.

Данные исследований в эксперименте показали, что животные белки, не содержащие ХС и животных жиров, вызывают развитие ГХС. При содержании в суточном рационе кроликов 27% очищенного молочного белка казеина уровень ХС плазмы повышался до 313 мг/дл через 28 дней с начала эксперимента, а удвоение дозы казеина сопровождалось выраженным нарастанием ГХС и развитием липоидоза [19, 20]. В эпидемиологических исследованиях обнаружена также положительная корреляция между количеством потребления белка и уровнем ХС плазмы крови [21].

В известном исследовании D. Ornish и его группы [22] у 82% пациентов с ишемической болезнью сердца, которые чуть более года находились на вегетарианской диете, отмечено снижение ХС ЛНП на 37%, и при этом выявлена выраженная регрессия стенозов в венечных артериях [22]. Никакие современные медикаментозные средства такого эффекта за столь короткий срок не давали [13]. Именно применение вегетарианской диеты отличает исследование D. Ornish и его группы от большого числа других [23].

И это наблюдение не ново, так как давно отмечено, что вегетарианцы реже страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25], а у больных атеросклерозом при переходе на вегетарианский пищевой режим урежаются приступы грудной жабы и уменьшаются проявления перемежающейся хромоты [26]. Мысль о влиянии животного белка на возникновение и развитие атеросклероза была высказана российскими учеными Л. М. Старокадомским [27] и А. И. Игнатовским [28] ещё в начале XX века, на что обратил внимание А. Л. Мясников в своей последней монографии [25]. Он также писал, что «... уровень холестерина в крови может не вызывать, а лишь отражать метаболические расстройства, которые способствуют развитию атеросклеротического процесса».<sup>1</sup>

**Таблица 1.** Употребление продуктов, содержащих животный белок, жителями Окинавы и США

Продукты	Окинава	США
Мясо, птица, яйца	3%	29%
Рыба	11%	1%
Молочные продукты	1%	23%
Общий % белковых продуктов	15%	53%

*Примечание: процентное соотношение взято по весу отдельных продуктов [29].*

В Японии, где ИБС констатируется в 10 раз реже, чем в США, и где самая большая продолжительность жизни в мире, белковых продуктов животного происхождения пожилое население острова Окинава употребляет в 3,5 раза меньше, чем в США [29]:

Как ранее нами было отмечено [18], при относительно избыточном потреблении животного белка, который не откладывается в депо, как жир и гликоген, возникает снижение резервной мощности орнитинового цикла образования мочевины в клетках печени. В этих условиях в гепатоцитах начинает накапливаться аммиак, который свободно проникает как малая полярная незаряженная молекула [30] во все структуры клетки. Аммиак блокирует активность ферментов окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот, окисление изоцитрата в 2-оксиглутарат в цикле трикарбоновых кислот [31], в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата. При этом уменьшается концентрация 2-кетоглутарата, что вызывает гипоэнергетическое состояние в результате снижения скорости цикла трикарбоновых кислот. А именно цикл трикарбоновых кислот даёт дополнительную энергию в виде АТФ орнитinovому циклу в норме для обезвреживания аммиака путём синтеза мочевины [32]. В данном случае гипоэнергетическое состояние является митохондриальным, связанным с нарушением использования кислорода в гепатоцитах [33, 34] вследствие воздействия аммиака как ингибитора ферментов митохондриальной дыхательной цепи.

Конечно, в организме действуют мощные механизмы обезвреживания аммиака. Основной реакцией его связывания является синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы [32], но ингибирование ферментных систем в цепи переноса электронов происходит, видимо, быстрее включения действия обезвреживающих реакций, и электроны, минуя субстрат, переходят непосредственно на кислород, что ведет к образованию активных форм кислорода (АФК) и, в первую очередь, супероксидного аниона  $O_2^-$  [33, 35, 36].

Антиоксидант супероксиддисмутаза (СОД) приводит к снижению уровня супероксидных

анионов, превращая их в пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) [35]. Пероксид водорода может инициировать образование чрезвычайно активной формы кислорода – гидроксильного радикала ( $OH^\cdot$ ) [36], – если он полностью не разрушается антиоксидантом каталазой. Известно, что при ИБС уровень антиоксидантных ферментов снижен [36]. Неразрушенный гидроксильный радикал отнимает водород от  $-CH_2-$  групп ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов (ФЛ) мембран органелл поражённых клеток печени (эндоплазматический ретикулум и др.), что указывает на начавшийся процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Затем образуются активные липидные радикалы и липопероксиды [35, 36]. Эти радикалы окисляют новые ненасыщенные жирные кислоты, что свидетельствует о цепной реакции ПОЛ в гепатоцитах. При недостатке АТФ в клетках печени, поражённых аммиаком, происходит включение анаэробного гликолиза [37]. Этот процесс не зависит от работы митохондриальной дыхательной цепи. АТФ образуется за счёт реакций субстратного фосфорилирования [38] и несколько увеличивает энергетический потенциал гепатоцитов. Но при анаэробном гликолизе пировиноградная кислота, служащая акцептором водорода, превращается в молочную кислоту и снижает рН клетки и межклеточного матрикса. В закисленные клетки поступает больше  $O_2$ , так как ослабляется его связь с гемоглобином [37, 39, 40].

Во временно повреждённых аммиаком и закисленных клетках печени с начавшимся процессом ПОЛ избыток кислорода способствует его продолжению в ненасыщенных жирных кислотах фосфолипидов мембран органелл этих клеток. Нестабильные липопероксиды под действием глутатионпероксидазы частично распадаются в гепатоцитах с образованием вторичных продуктов ПОЛ и в том числе токсичного реакционноспособного малонового диальдегида (МДА) [35, 36, 41]. В этих условиях гладкий эндоплазматический ретикулум поражённых аммиаком клеток печени продуцирует окисленные фосфолипиды [34, 36], содержащие липопероксиды и МДА, а в аппарате Гольджи завершается сборка уже окисленных липопротеидов очень низкой плотности (ок-ЛОНП) и окисленных

липопротеидов высокой плотности (ок-ЛВП), которые и секретируются в кровь.

В крови больных ИБС обнаружено увеличение содержания и первичных (липопероксиды), и вторичных (МДА и др.) продуктов перекисного окисления липидов [36, 42]. Окисляемость ЛВП и ЛНП, выявленная в них по уровню МДА, у больных ИБС возрастала практически в 1,8 раза по сравнению со здоровыми [43].

Токсичные окисленные липопротеиды (ок-ЛП), проходя по сосудистому руслу, повреждают эндотелий всей сосудистой системы организма, включая и гематоэнцефалический барьер, вызывая в результате отёк интимы [44, 45] и увеличение щелей между клетками эндотелия. Ок-ЛП увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора и подавляя фибринолиз [46]. Вероятно, действие ок-ЛП отражается и на эндотелии венозных сосудов.

В клетках эндотелия сосудистой стенки, подвергающихся воздействию продуктов ПОЛ, увеличивается пассивная проницаемость липидного бислоя и нарушаются его физико-химические свойства (текучесть, заряд) [47, 48]. Изменение текучести бислоя приводит к нарушению работы важнейших ферментов эндотелиальной клетки, увеличивается чувствительность ее рецепторов к нейрогуморальным воздействиям [49, 50] и ведёт к возникновению эндотелиальной дисфункции.

Исследования на плёночных препаратах эндотелиальных клеток интимы аорты и артерий у людей с атеросклерозом выявляют и морфологические изменения: их выраженный полиморфизм, появление гигантских клеток, а на отдельных участках полная утрата эндотелия [51]. Такие изменения усиливают проницаемость сосудистой стенки, что особенно заметно при капилляроскопии. У здоровых лиц, получавших в течение 10 дней только мясо и воду с лимоном, к концу срока происходило значительное расширение капилляров (местами аневризматическое, с кровоизлияниями), увеличивалась их извитость, а также проницаемость. Через 2 недели после перевода этих лиц на молочно-растительную пищу произошло сужение и выпрямление капиллярных петель, уменьшилась и проницаемость капилляров [52].

Из-за усилившейся проницаемости повреждённого эндотелия интимы в субинтимальное пространство артерий поступают наряду с неокисленными и окисленными липопротеидами (ЛП) белки плазмы крови [53], лимфоциты, моноциты, тучные клетки (ТК), а также, вероятно, различные микроорганизмы (вирусы, хламидии и др.), если последние находятся в крови.

Лимфоциты, моноциты и ТК на пленочных препаратах интимы аорты и лёгочных артерий у здоровых людей, умерших от случайных причин,

обнаруживаются постоянно в интактных участках и в большей степени в липидных пятнах интимы даже у детей [54]. Следует отметить, что у новорожденных в интиме аорты и венечных артерий исследователи обнаруживали богатые липидами макрофаги и лимфоциты и значительное накопление ХС [55]. Первые липидные пятна появляются уже на первом году жизни у 50% детей [56]. Однако это не означает, что липидный обмен нарушается у всех с самого рождения. У людей любого возраста при относительном избытке животного белка в пище и воздействии аммиака на гепатоциты, в них начинают вырабатываться ок-ЛП.

Ок-ЛП, попадая в кровь, проникают в субинтимальное пространство и вызывают иммунное воспаление с выраженной лимфоцитарно-моноцитарно-макрофагальной реакцией [54, 57], которую авторы связывают с антигенными свойствами окисленных ЛНП. Токсичные ок-ЛП образуют в крови и в сосудистой стенке аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело [58, 59], рассматриваемые некоторыми авторами как независимый фактор риска развития острого инфаркта миокарда [60]. Иммунное воспаление является ответной защитной реакцией организма на появление окисленных ЛП [61, 62].

Контакт комплекса антиген-антитело с поверхностью лейкоцитов активирует фосфолипазу А<sub>2</sub>, что приводит к синтезу эйкозаноидов, выполняющих функцию медиаторов воспаления, которые увеличивают проницаемость сосудистой стенки [1, 33]. Лейкоциты проникают через эндотелий и фагоцитируют поступившие в субинтимальное пространство чужеродные частицы – ок-ЛП. Эйкозаноид липоксин А<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) в лейкоцитах стимулирует образование супероксидного аниона, что приводит при распаде лейкоцитов к началу перекисного окисления нативных ЛНП, поступивших в субинтимальное пространство [33]. Установлено также, что в процессе фагоцитоза макрофагами усиливается поглощение ими кислорода и образование его активных радикалов [34, 51]. АФК образуются в результате активации NADPH-оксидазы, преимущественно локализованной на наружной стороне плазматической мембраны, инициируя так называемый «респираторный взрыв» [34].

Дальнейшее поступление ок-ЛП в сосудистую стенку приводит к захвату их моноцитами-макрофагами, которые превращаются в «пенистые» клетки [63], а затем некротизируются с выходом липидных масс с преобладанием ХС во внеклеточное пространство [63, 64, 65]. Этот процесс стимулирует миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) из медиа, и они берут на себя функцию макрофагов, поглощая ок-ЛП и вырабатывая также коллаген, эластин и гликозаминогликаны для изоляции содержимого из распавшихся макрофагов. Этот процесс постепенно приводит к утолщению интимы, образованию липидных пятен, полосок

и атеросклеротических бляшек в гемодинамически уязвимых местах артерий. Так как венечные артерии больше других подвергаются воздействию турбулентного движения крови из-за постоянного сокращения сердца, то они в первую очередь и поражаются атеросклерозом.

От функционирующих *v. vasorum* в бляшки могут прорасти капилляры для улучшения кровоснабжения и уменьшения их размеров. Однако возникающие спазмы артерий при стрессовых ситуациях даже при малых концентрациях сосудосуживающих веществ при дисфункции повреждённого эндотелия могут вести к разрыву этих капилляров и кровоизлияниям. Если этот процесс происходит в тонкой покрышке бляшки, то здесь образуется эрозия и возникает опасность атеротромбоза [66].

По существу, асептическая иммуно-воспалительная реакция является защитной реакцией организма на повреждение окисленными токсичными ЛП, направленная на очищение внеклеточного пространства от окисленных ЛП, утративших свою функциональную значимость [53]. Именно преимущественно апо-В-100 ЛП обнаруживаются в стенке аорты и артерий, поражённых атеросклеротическим процессом [36, 67], за что и получили название атерогенных [68, 69].

Самые начальные проявления этого процесса можно считать физиологичными, но в дальнейшем, при периодическом и длительном поступлении ок-ЛП, процесс приобретает патологические черты.

Если меняется характер питания, что обычно происходит летом, когда потребляется меньше животного белка и много овощей и фруктов, то затихает и атеросклеротический процесс. Он затихает и в период вынужденного постепенно наступающего голодания (блокада города Ленинграда) [70], и при изменении набора продуктов в годы войны. Так, во время Второй мировой войны в странах Европы снизилось количество инфарктов миокарда несмотря на стрессовую ситуацию, связанную с фашистской оккупацией [70, 71]. А в США в этот, мирный для них период, когда Америке удалось преодолеть экономический кризис, значительно увеличилось количество сердечно-сосудистых заболеваний [70].

Однако в мирной жизни, при новом относительно избыточном добавлении животного белка в пищу, возобновляется поступление апо-В-100 ок-ЛП в субинтимальное пространство и процесс развивающегося атеросклероза обостряется.

Ок-ЛОНП и ок-ЛВП, повреждая эндотелий сосудистой стенки, активно влияют на ее физиологические свойства. В артериях с повреждённым окисленными липопротеидами эндотелием снижается активность NO-синтазы, возникает его дисфункция и существенно нарушается сосудорасширяющая реакция на оксид азота [72, 73, 74]. Из-за дисфункции эндотелия возрастает действие вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1,

ангиотензин II, катехоламины и др.), что приводит к спастическим реакциям даже при малых концентрациях указанных веществ. Изменения в интимае сопровождаются активацией молекул адгезии (селектины, хемокины, интегрин и др.), чтобы предотвратить опасность кровотечения в капиллярах [51, 52]. Экспрессия рецепторов этих молекул опосредуется медиаторами (цитокины, гормоны, простагландины и др.) В результате тромбоциты активно фиксируются к повреждённому эндотелию, возникает их агрегация, образуются пристеночные тромбы, видимые сначала только под микроскопом [51]. Указанные изменения способствуют увеличению коагулирующих свойств крови [75].

АФК в печеночной клетке, поражённой аммиаком, воздействуют не только на липиды, но и на апополипротеины липопротеидов, изменяя их конформацию [34, 36, 75–80]. Установлено, что апополипротеин-В-100 (апо-В-100) окисленных липопротеидов низкой плотности выступает над поверхностью фосфолипидного монослоя, а не погружен в него, как в неокисленных ЛНП [77, 81].

Окисленные ЛП с изменённой конформацией белка апо-В-100 перестают опознаваться рецепторами клеток к ЛНП [82, 83], образуясь в окаймленных ямках мембран клеток, нуждающихся в ХС, ЭХС, насыщенных и ненасыщенных жирных кислотах.

Но так как в течение суток имеются интервалы в приеме пищи и в организме активно включаются реакции обезвреживания аммиака (NH<sub>3</sub>), печёночные клетки вновь начинают вырабатывать нативные ЛОНП и ЛВП. Поскольку поступление в субинтимальное пространство липопротеидов происходит медленно, то в сумме ок-ЛП с апо-В-100 и образовавшиеся нативные ЛП с апо-В-100 могут повышать уровень общего ХС плазмы крови вплоть до гиперхолестеринемии (ГХС), т.е. в организме возникает изолированная дислипидемия.

У ок-ЛВП плазмы крови апополипротеины А-I и С-II, вероятно, так же конформированы, как апо-В-100 у ок-ЛНП, так как они образуются на рибосомах в одинаковых условиях [35] при повреждении гепатоцитов аммиаком. Вследствие этого ок-ЛВП не могут переносить апо-С-II на хиломикроны (ХМ), образовавшиеся в кишечнике, и на нативные ЛОНП, образовавшиеся в печени, как это происходит в норме [35, 67]. Известно, что апо-С-II является активатором липопротеинлипазы (ЛПЛ) [35, 84] в капиллярах тканей. Часть ХМ и ЛОНП, не получивших этот белок-фермент, не могут активировать сосудистую ЛПЛ при прохождении по капиллярному руслу, и, следовательно, ткани не получают пластический и энергетический материал – жирные кислоты, в том числе и ненасыщенные [85], в полном объёме. ХМ и ЛП, обогащённые триглицеридами (ТГ), дольше задерживаются в плазме крови, что может способствовать усилению ГХС и появлению гипертриглицеридемии (ГТГ), что будет соответствовать атерогенной комбинации

ной дислипидемии [84, 86].

Воздействие продуктов ПОЛ на мембраны липопротеидов, клеток эндотелия и крови приводит к приобретению ими дополнительного заряда, а увеличение плотности зарядов ведет к снижению электрической стабильности мембран [87]. Молекула ХС, встраиваясь в мембраны путём простой диффузии, снимает последствия воздействия продуктов перекисного окисления липидов, увеличивает электрическую стабильность мембран [87], но при этом возрастает содержание свободного ХС в ЛНП, что повышает микровязкость их липидного монослоя [88]. Увеличение содержания ХС ЛНП, как известно, рассматривается как один из главных факторов риска развития атеросклероза [89]. Вероятно, для поддержания электрической стабильности мембран липопротеиды плазмы крови постоянно обмениваются ХС, что доказано при введении меченого ХС [21, 90].

Образовавшиеся АФК в гепатоцитах, поражённых аммиаком, вероятно, изменяют и конформацию аполипопротеина – А-I (апо-А-I) в ок-ЛВП. А это ведет к нарушению обратного транспорта ХС. Известно, что апо-А-I является активатором фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [35, 67], и если фермент не активируется, то он не может перенести радикал жирной кислоты от фосфатидилхолина (лецитина) на гидроксильную группу свободного ХС и превратить его в эфир ХС [35]. Следовательно, ок-ЛВП не могут акцептировать ХС из мембран клеток тканей, клеток крови и мембран ЛП, богатых ТГ.

Обнаружена достоверная обратная зависимость между окисляемостью ЛВП и их ХС-акцепторной емкостью [43]. Отмечено, что у больных ИБС уровень МДА ЛВП был тем выше, чем больше увеличивался функциональный класс (ФК) стенокардии. Без стенокардии уровень МДА ЛВП увеличивался на 10%, при II ФК – на 51%, при III ФК – на 75,5% [43], то есть окисленных ЛВП тем больше, чем выше ФК стенокардии. Окисленные ЛВП, не могущие выполнять функции нативных ЛВП, становятся чужеродными организму и поступают в клетки печени через скэвенджер-рецепторы BI (SR-BI) [91], где превращаются в желчные кислоты. Из-за того, что ок-ЛВП содержат мало ХС, а нативные ЛВП, видимо, нормальное количество ХС, в сумме получается, что содержание ХС в ЛВП уменьшается.

Таким образом, в организме возникает наиболее атерогенная дислипидемия – мало ХС ЛВП и много ХС ЛНП [67, 92, 93], но уровень ХС ЛВП не отражает количества циркулирующих в крови нативных и окисленных ЛВП [94].

Возникновение различных дислипидемий, встречающихся у больных атеросклерозом, вероятно, связано со степенью поражения печёночных клеток аммиаком, частотой и временем его воздействия.

МДА ок-ЛОНП и ок-ЛВП, поступающих в кровь, оказывает свое токсическое действие не только

на эндотелий интимы сосудов и монослой неокисленных ЛП, но и на мембраны клеток крови.

Особенно страдают при этом эритроциты и тромбоциты, т.к. они не могут обновлять свой липидный бислой из-за отсутствия ядра и соответствующих органелл. В поврежденные мембраны встраивается ХС, увеличивая соответственно вязкость бислоя, уменьшая его проницаемость и осмотическую неустойчивость [87].

Но увеличение в мембране эритроцитов отношения ХС/ФЛ снижает активность мембраносвязанного фермента  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы [95, 96]. Это снижение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы способствует накоплению ионов натрия, поступающих вместе с водой в клетку. Мембрана растягивается, в нее снова встраивается ХС для уменьшения проницаемости и предотвращения гемолиза. Дополнительное поступление ХС в мембрану эритроцита дополнительно увеличивает отношение ХС/ФЛ, что ведет к дальнейшему снижению активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы [95] и вновь к увеличению проникновения ионов натрия и воды. ХС опять поступает в мембрану. При этом постепенно увеличивается диаметр эритроцита, его форма приближается к сферической. Эритроцит теряет свою пластичность и становится «жестким», что затрудняет его прохождение по узким капиллярам. Такое уменьшение деформируемости эритроцитов отмечено у больных стабильной стенокардией и ИМ [97].

В норме диаметр эритроцита составляет 5–8 мкм, в среднем – около 7 мкм, а у больных ИБС со стенокардией эритроциты в 25% случаев достигали диаметра 9,4 мкм, их доля составляла около 10% всех эритроцитов. При ИМ или нарушении мозгового кровообращения у 80% больных были выявлены эритроциты большого размера, средний диаметр клеток составлял 10 мкм, а у некоторых больных доходил до 13 мкм [98]. У больных ИБС была выявлена прямая корреляционная зависимость величины отношения ХС/ФЛ в эритроцитарных мембранах от размеров эритроцитов [97]. Авторы считают, что появление ненормально крупных эритроцитов у больных с нарушениями липидного обмена закономерно и тесно связано с тяжестью течения ИБС [98, 99].

Подобные изменения эритроцитов сопровождаются повышенной агрегацией, увеличивают вязкость крови и способствуют тромбообразованию [100]. Крупные эритроциты и их агрегаты нарушают циркуляцию крови, что ведёт к возникновению гипоксии и ишемии на микроциркуляторном уровне, т.к. поступление кислорода к тканям становится ограниченным. Гипоксия, ишемия, возможная реперфузия при распаде эритроцитов в капиллярах и реоксигенация способствуют появлению АФК, которые вызывают ПОЛ на тканевом уровне в мембранах клеток различных органов [101]. При недостатке кислорода и питательных веществ в тканях образуются новые

капилляры более узкого диаметра [98] и не могут при нормальных, а тем более крупных и «жестких», плохо деформирующихся эритроцитах обеспечивать эффективный газообмен, улучшать тканевой кровотока и, соответственно, обмен в тканях различных органов [98].

Подобные нарушения могут способствовать: в миокарде – развитию мелкоочагового кардиосклероза, развитию аритмий и сердечной недостаточности, в других органах, вероятно, – развитию других различных патологических состояний.

При исследовании тромбоцитов больных ИБС также отмечено увеличение индекса ХС/ФЛ из-за накопления ХС в мембране, с чем связывают увеличение скорости агрегации тромбоцитов [98, 102].

Установлено увеличение вязкости мембраны лимфоцитов у больных ИБС по сравнению со здоровыми [98], что свидетельствует о накоплении в ней холестерина. Вероятно, этот процесс также небезразличен для организма.

Следовательно, относительно избыточное употребление животного белка не только вызывает дислипидемии и развитие атеросклероза в аорте и крупных артериях эластического типа с возникновением тяжелейших осложнений, но и влияет на клетки крови и микроциркуляцию в тканях всего организма.

## Заключение

В статье представлена гипотеза возникновения и развития атеросклероза, отличающаяся от общепринятой.

На первое место среди факторов риска в качестве инициатора процесса выдвинут относительный избыток в питании животного белка, который при катаболизме истощает резервы орнитинового цикла образования мочевины в печени. Непрореагировавший аммиак (NH<sub>3</sub>) как малая полярная незаряженная молекула проникает во все органеллы гепатоцитов и ингибирует ферментные системы митохондриальной дыхательной цепи. Электроны переходят непосредственно на кислород, что приводит к образованию АФК. АФК инициируют ПОЛ в мембранах эндоплазматического ретикулаума гепатоцитов и изменяют конформацию аполиппротеинов. Из гепатоцитов в кровь поступают ок-ЛОНП и ок-ЛВП, содержащие токсичный высокоактивный МДА. Ок-ЛП повреждают эндотелий интимы, что приводит к эндотелиальной дисфункции.

Ок-ЛП с измененной конформацией апо-В-100 не взаимодействуют с рецепторами к ЛНП клеток тканей и являются, по существу, антигенами. Поступая в субинтимальное пространство, они захватываются

лимфоцитами, моноцитами-макрофагами, вызывая иммуно-воспалительную реакцию. При длительном поступлении ок-ЛП апо-В-100 макрофаги постепенно превращаются в «пенистые клетки» и распадаются с выходом преимущественно ХС и детрита в межклеточное пространство, что постепенно ведет к утолщению интимы и образованию липидных пятен и бляшек.

В результате поражения эндотелия интимы и развития эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и возникновения спазмов может появиться стенокардия или возникнуть ИМ при разной степени поражения сосудов атеросклеротическим процессом.

При активном включении реакции обезвреживания аммиака (NH<sub>3</sub>) гепатоциты начинают вновь вырабатывать нативные ЛП. Так как ЛП апо-В-100 медленно проникают в сосудистую стенку, то в крови одновременно находятся ок-ЛП и нативные ЛП с нормальной конформацией апо-В-100, в сумме дающие повышение уровня общего ХС или ГХС.

Конформированный белок окисленных ЛВП апо-С-II не активирует сосудистую липопротеинлипазу (ЛПЛ), и ХМ и ЛОНП, не подвергаясь её действию, дольше задерживаются в крови, усугубляя ГХС и вызывая повышение уровня триглицеридов, что приводит к комбинированной атерогенной дислипидемии.

Конформированный белок ок-ЛВП апо-А-I не активирует ЛХАТ, что нарушает обратный транспорт ХС. В результате возникает наиболее атерогенная дислипидемия: много ХС ЛНП и мало ХС ЛВП. От продолжительности и степени воздействия аммиака на гепатоциты зависит, вероятно, возникновение различных типов дислипидемий.

Ок-ЛП отрицательно воздействуют не только на эндотелий интимы, но и на мембраны клеток крови. Эритроциты увеличиваются в размерах, становятся жесткими и нарушают микроциркуляцию в тканях всего организма, что способствует развитию мелкоочагового кардиосклероза, аритмий, сердечной недостаточности и других нарушений в различных органах.

Кратко изложенная гипотеза охватывает все основные этапы развития атеросклероза.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;1(2):48–56. Russian (Аронов ДМ, Лупанов ВП. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1(2):48–56).
2. Kukharchuk VV. Controversial and unsolved issues in atherosclerosis in the first decade of the XXI century. *Therapy archive*; 2009;81(5):14–20. Russian (Кухарчук ВВ. Спорные и нерешённые вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. *Тер. арх.*, 2009;81(5):14–20).
3. Zhdanov VS. 3-stage studies in human atherosclerosis evolution during 40 years in some cities of Europe and Asia; 74–87 in: *Cardiovascular Pathology of Present Time (Collection of Scientific Papers) To 80th Anniversary of RAS member Chazov EI*. *Media Medica*; 2009;364. Russian (Жданов ВС. Трёхэтапные исследования эволюции атеросклероза у человека на протяжении 40-летнего периода в некоторых городах Европы и Азии. 74–87. *Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы. (Сборник трудов) К 80-летию акад. Е.И. Чазова. Media Medica*, 2009;364).
4. Chazov EI. Introduction; 10–20 in: *Manual on Atherosclerosis and CAD ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA*. *Media Medica*, 2007, 735. Russian (Чазов ЕИ. Введение. 10–20. *Руководство по атеросклерозу и ИБС под ред. акад. Чазова ЕИ, чл.-корр. РАМН Кухарчука ВВ, проф. Бойцова СА. Media Medica*, 2007, 735).
5. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, Koltunov IE. *Cardiovascular Prevention in Action. Kardiologiya*. 2011;51(1): 47–9. Russian (Оганов РГ, Герасименко НФ, Позосова ГВ, Колтунов ИЕ. *Кардиоваскулярная профилактика в действии. Кард.*, 2011;51(1):47–9).
6. Franklin BA. Coronary revascularization and medical management of coronary artery disease: changing paradigms and perceptions. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* 2006;13(5):669–73.
7. Azizova OA, Ivanov GG, Drinitsina SV, Sergienko VI. *Clinical significance of free-radical processes and electrophysiological myocardial remodeling at CAD*. Ed. by Lopukhin YuM, Dvornikov VE. M., Peoples' Friendship University of Russia; 2008, 191. Russian (Азизова ОА, Иванов ГГ, Дриницина СВ, Сергиенко ВИ. *Клиническое значение свободнорадикальных процессов и электрофизиологического ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца. Под ред. акад. РАМН проф. Лопухина ЮМ, проф. Дворникова ВЕ. Москва, Рос. Ун-т Дружбы народов. 2008, 191*).
8. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078–87.
9. Kobalava ZbD, Villevalde SV, Kotovskaya YuV, Shavarov AA. *Cardiology News in 2011. Kardiologiya*. 2012;4:1–40 (suppl). Russian (Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Котовская ЮВ, Шаваров АА. *Новости кардиологии 2011. Кард.*, 2012;4:1–40 (приложение к журналу «Кардиология»).
10. Gratsiansky NA. Some perspective trends in atherosclerosis pharmacological therapy and prophylactics. *Physicochemical Medicine Research Institute Atherosclerosis Centre, Moscow; www.athero.ru*, 2005. Russian (Грацианский НА. Некоторые перспективные направления в медикаментозном лечении и профилактике атеросклероза. *Центр атеросклероза НИИ Физико-химической медицины, Москва. www.athero.ru*, 2005).
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiber A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial // JAMA*, 2001;285:1711–18.
12. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. A randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994;344:1383–9.
13. Gratsiansky NA. Hypolipidemic therapy in primary CAD prevention. 79–87. *Discussion on pathogenesis, treatment and prevention of atherosclerosis*. (Ed. by Sidorenko BA, Gratsiansky NA) *Kardiologiya*. 1995; 9: 71–89. Russian (Грацианский НА. *Гиполипидемическая терапия в первичной профилактике ишемической болезни сердца. 79–87. Дискуссия по проблемам патогенеза, профилактики и лечения атеросклероза (Материалы подготовлены: Сидоренко БА, Грацианский НА) Кардиология*, 1995;9:71–89).
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071–80.
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction. 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350: 1495–1504.
16. Voight BF, Peloso GM, Orbo-Melander M. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomization study. *The Lancet Published Online May 17. – 2012, – doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 60312-2*.

17. Rizos EC. Association between omega-3-fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*, 2012;308:1024–36.
18. Nikolaeva EN. Animal proteins and atherosclerosis: a hypothesis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(5):74–9. Russian (Николаева ЕН. Животные белки и атеросклероз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009, 8(5): 74–9).
19. Huff MW, Hamilton RMG, Carroll KK. Plasma cholesterol levels in rabbits fed low fat cholesterol – free semipurified diets: effect of dietary proteins, protein hydrolysates and amino acid mixtures. *Atherosclerosis*, 1977;28:187–95.
20. Carroll KK. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein. *Fed. Proc.*, 1982;11:2792–96.
21. Myant NB. *The Biology of Cholesterol and Related Steroids*. William Heinemann Medical Books, London, 1981.
22. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA. Lifestyle changes and heart disease. *Lancet* 1990, Sep. 22;336 (8717):741–2.
23. Barmeyer J, Buchwalsky R, Blumchen G. Clinical course of arteriosclerosis of coronary and lower arteries (author's transl). *Dtsch. med. Wschr.*, 1976;101:339–44.
24. Anichkov NN. Present-day state of atherosclerosis etiology and pathogenesis. *Clinical Medicine*; 1937, 15 (3): 347–68. Russian (Аничков НН. Современное состояние вопроса об этиологии и патогенезе атеросклероза. *Клин. мед.*, 1937;15(3):347–68).
25. Myasnikov AL. Nutrition importance. 249–257 in *Hypertension and atherosclerosis*; Moscow, *Medicine*. 1965, 615. Russian (Мясников АЛ. Значение питания. 249–257 в кн. «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», М. Медицина, 1965, 615).
26. Myasnikov AL. Atherosclerosis. *Big Medical Encyclopedia*. 1957;2:1022–49. Russian (Мясников АЛ. Атеросклероз. *БМЭ*, 1957;2:1022–49).
27. Starokadomsky LM. On experimental arteriosclerosis. PhD thesis. S. Petersburg; 1909, 92. Russian (Старокадомский ЛМ. К вопросу об экспериментальном артериосклерозе. Дисс. на степень докт. медицины, С. Петербург, 1909, 92).
28. Ignatovsky AI. Regarding animal food influence on rabbits' organisms. *Bulletin of the Imperial Military Medical Academy of 1908*: 154–76. Russian (Игнатовский АИ. К вопросу о влиянии животной пищи на организм кроликов. *Изв. Императ. ВМА за 1908*: 154–76).
29. Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M. The Okinawa Program. *M. Ri pol Classic*; 2005, 544. Russian (Уилкокс БДЖ, Уилкокс ДК, Судзуки М. Программа жизни острова Окинава. М., РИПОЛ классик, 2005, 544).
30. Golenchenko VA. Biological membranes. Substances' membrane transport. 225–261. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009. Russian (Голенченко В.А. Биологические мембраны. Перенос веществ через мембраны. 225–261. *Биохимия*. Под ред. член-корр. РАН, проф. Е.С. Северина, М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 734).
31. Smirnov VN, Asafov GB, Cherpachenko NM, Chernousova GB, Mozzhechkov VT, Krivov VI. Ammonia neutralization and urea synthesis in cardiac muscle; 123–156. In: *Myocardial Metabolism (Papers of the Soviet-American symposium 4–6 Nov., 1973)* ed. by Chazov EI (RUS) and Braunwald Yu (USA). M, *Medicine*; 1975; 432. Russian (Смирнов ВН, Асафов ГБ, Черпаченко НМ, Черноусова ГБ, Можжечков ВТ, Кривов ВИ. Нейтрализация аммиака и синтез мочевины в сердечной мышце. 123–156. В кн. *Метаболизм миокарда. (Материалы сов.-амер. симпозиума 4–6 ноября 1973г.)* под ред. акад. АМН СССР проф. Е. Чазова (СССР) и проф. Ю. Браунвальда (США). М., «Медицина», 1975, 432).
32. Korlyakova OV, Likhacheva NV. Aminoacid exchange and functions. Ammonium metabolism. 449–510. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Корлякова ОВ, Лихачёва НВ. Обмен и функции аминокислот. Обмен аммиака. 449–510. *Биохимия*. Под ред. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
33. Nikolaev AY. Hypoenergetic states. 230–31. *Biological chemistry*; M, MIA, 1998, 495. Russian (Николаев АЯ. Гипоэнергетические состояния. 230–31. *Биологическая химия*. М., МИА, 1998, 495).
34. Avdeyeva LV, Pavlova NA, Rubtsova GV. Energy metabolism. 262–93. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Авдеева ЛВ, Павлова НА, Рубцова ГВ. Энергетический обмен. 262–93. *Биохимия*. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
35. Gubareva AE. Lipid metabolism, 364–448. Lipid peroxidation: its role in cell damage pathogenesis. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Губарева АЕ. Обмен липидов. 364–448. Перекисное окисление липидов, роль в патогенезе повреждений клетки. 419–423. *Биохимия*. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
36. Lankin VZ, Tikhase AK, Belenkov YuN. Free-radical processes in diseases of cardiovascular system. *Kardiologiya*. 2000;7:48–61. Russian (Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Беленков ЮН. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кард.* 2000;7:48–61).
37. Gorokhova SG. Cardiovascular Continuum: Possibilities of Coenzyme-Q in Correction of Oxidative Stress. *Kardiologiya*. 2011;10:61–7. Russian (Горохова СГ. Сердечно-сосудистый континуум: возможности коэнзима Q10 в коррекции окислительного стресса. *Кардиология*. 2011;10:61–7).

38. Aleynikova TL, Vorobieva SA. Carbohydrate metabolism. Glucose catabolism. 328–38. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOGAR-Media», 2009; 759. Russian (Алейникова ТЛ, Воробьёва СА. Обмен углеводов. Катаболизм глюкозы. 328–38. Биохимия. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина. М., «ГЭОГАР-Медиа», 2009, 759).
39. Culcasi M, Pietri S, Cozzzone PJ. Use of 3,3,5,5-Tetramethyl-1-pyrroline-1-oxid spin trap for the continuous flow ESR monitoring of hydroxyl radical generation in the ischemic and reperfused myocardium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;164(2):1274–80.
40. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. *Clin. Res.* 1987;35(1):13–20.
41. Skulachev VP. On biochemical mechanisms of evolution and on oxygen role. *Biochemistry*. 1998;11:1570–9. Russian (Скулачев ВП. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода. Биохимия 1998;11:1570–9).
42. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1991;88:1785–92.
43. Drinitsina SV, Torkhovskaya TI, Azizova OA. Correlation of HDL oxidation stability and cholesterol-accepting ability in CAD patients. *Kardiologiya*. 2004;5:36–9. Russian (Дриницина СВ, Торховская ТИ, Азизова ОА. и др. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестерин-акцепторной способностью липопротеинов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2004;5:36–9).
44. Shimamoto T. The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. *J. Atherosclerosis Res.* 1963;2:87–102.
45. Vikbert AM. Regarding etiology, pathogenesis and histogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1974;12:61–6. Russian (Вихерт АМ. К вопросу об этиологии, патогенезе и гистогенезе атеросклероза. Кардиология. 1974;12:61–6).
46. Martens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis. *FASEBJ.* 2001; 15; (12): 2073–84.
47. Bilenko MV. Ischemic and reperfusion organ damages. (Molecular mechanisms, ways of prevention and therapy). М.; Medicine; 1989; 367. Russian (Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М., Медицина, 1989, 367).
48. Kumskova EM, Aksenov DV, Konovalova GG, Tikbase AK, Lanekin VZ. The Role of Oxidative Processes in Augmentation of Atherogenicity of Low Density Lipoprotein Particles. *Kardiologiya*. 2012;52(6):61–6. Russian (Кумскова ЕМ., Аксёнов ДВ, Коновалова ГГ, Тихазе АК, Ланкин ВЗ. Роль окислительных процессов в увеличении атерогенности частиц липопротеидов низкой плотности. Кардиология. 2012; 52(6):61–6).
49. Perova NV, Metelskaya VA. Biochemistry of atherosclerosis. 50–57. In *Human atherosclerosis. Collection of research papers ed. by Chazov EI, Smirnov VN.* М., Science. 1989, 312. Russian (Перова НВ, Метельская ВА. Биохимия атеросклероза. 50–57. Атеросклероз человека. Сб. научных трудов. Ред. акад. Чазов ЕИ и чл.-корр. Смирнов ВН. М., Наука. 1989, 312).
50. Burlakova EB. Molecular mechanisms of antioxidant effect in cardiovascular therapy. *Kardiologiya*. 1980;8:48–52. Russian (Бурлакова ЕБ. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 1980;8:48–52).
51. Zhdanov VS. Atherosclerosis Morphology. 29–49. In: *Manual on atherosclerosis and CAD*. Ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. *Medica Medica*, 2007, 735. Russian (Жданов ВС. Морфология атеросклероза. 29–49. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. *Medica Medica*, 2007, 735).
52. Rudnev I. Capillaroscopy. Moscow, Big Medical Encyclopedia; 1959;12:176–86. Russian (Руднев И. Капилляроскопия. М., БМЭ, 1959;12:176–86).
53. Kogan EM, Lopukhin YuM. Cholesterol in pathology. 187–254. In: *Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects)* М., Medicine. 1983, 352. Russian (Коган ЭМ, Лопухин ЮМ. Холестерин в патологии. 187–254. В книге Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина», 1983, 352).
54. Zhdanov VS, Chumachenko PV, Drobkova IP. Immuno-inflammatory cell-mediate reaction in aortal and pulmonary arterial intima and atherogenesis. *Kardiologiya*. 2004;2:40–4. Russian (Жданов ВС, Чумаченко ПВ, Дробкова ИП. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интима аорты и лёгочной артерии и развитие атеросклероза. Кардиология. 2004;2:40–4).
55. Torkhovskaya TP, Fortinskaya ES, Khalilov EM, Zbukovsky AV. Correlation of the human aortal atherosclerotic involvement and cholesterol in the skin. *Kardiologiya*. 1997;37:18–23. Russian (Торховская ТИ, Фортинская ЕС, Халилов ЭМ, Жуковский АВ. Сопряжённость степени атеросклеротического поражения аорты человека с содержанием холестерина в коже. Кардиология. 1997;37:18–23).
56. Vikbert AM. Atherosclerosis. 417–443 In: *Manual on Cardiology ed. by Chazov EI.* М., Medicine. 1982;1:635. Russian (Вихерт АМ. Атеросклероз. 417–443. В кн. «Руководство по кардиологии» под ред. акад. ЕИ Чазова, М., «Медицина»).
57. Nagornev NA, Voskaryants AN. Atherogenesis as an immuno-inflammatory process. *RAS bulletin*, 2004;17:3–11. Russian (Нагорнев НА, Восканьянц АН. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс. *Вест. РАМН*, 2004;17:3–11).

58. Klimov AN, Popov AV. Modified lipoproteins formation in vivo and their role in pathogenesis of atherosclerosis. 106-119. Collection of scientific papers – Human atherosclerosis. Ed. by Chazov EI, Smirnov VN. M., Science. 1989;312. Russian (Климов АН, Попов АВ. Образование модифицированных липопротеидов in vivo и их роль в патогенезе атеросклероза. 106-119. Сб. науч. трудов. Атеросклероз человека. Под ред. Чазова ЕИ, Смирнова ВН. М., «Наука», 1989, 312).
59. Klimov AN, Denisenko AD. On immune complexes 'lipoprotein-antibody' role in atherogenesis. Soviet biology achievements, 1988;196(2):279-89. Russian (Климов АН, Денисенко АД. О роли иммунных комплексов липопротеид-антитело в атерогенезе. Успехи совр. биол. 1988;196(2):279-89).
60. Puurenen M, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Alftan G, Ehnholm C, Vaarala O, Aho K, Palosuo T. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein predicting myocardial infarction. Arch Intern Med, 1994;154(22):2605-09.
61. Denisenko AD. Autoimmune complexes 'lipoprotein-antibody' and their role in atherogenesis. Med acad journ. 2007;7(1):38-44. Russian (Денисенко АД. Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело и их роль в атерогенезе. Мед. акад. журн., 2007;7(1):38-44).
62. Shoenfeld Y, Sberer V, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. Trends Immunol., 2001;22(6):293-95.
63. Zhdanov VS. Atherosclerosis Morphology. 29-49. In: Manual on atherosclerosis and CAD. Ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Media Medica, 2007, 735. Russian (Жданов ВС. Морфология атеросклероза, 29-49. Руководство по атеросклерозу и ИБС. Ред. акад. Е.И. Чазов, чл.-корр. В.В. Кухарчук, проф. С.А. Бойцов. Media Medica, 2007, 735).
64. Puddu GM, Cravero E, Arnone G, Muscari A, Puddu P. Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. J Biomed Sci, 2005;18 (8):373-88.
65. Williams KJ, Fischer EA. Oxidation lipoproteins and atherosclerosis. Curr. Opin in Clin. Nutr Care, 2005;8:139-46.
66. Kukharchuk VV. News from the 78th European Atherosclerosis Society Congress (EAS 2010). Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2010;1:45-9. Russian (Кухарчук ВВ. Вестни с 78 Конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS). Атеросклероз и дислипидемии. 2010;1:45-9).
67. Perova NV. Lipid metabolism disorders, their diagnostics and correction. 54-101. In: Cardiology: manual for practitioners, ed. by Oganov RG, Fomina IG. M., Medicine; 2004, 847. Russian (Перова НВ. Нарушения липидного обмена, их диагностика и коррекция. 54-101. Кардиология. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Р.Г. Оганова, проф. И.Г. Фоминой. М., «Медицина» 2004, 847).
68. Stocker R, Kearney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol. Rev., 2004;84:1381-478.
69. Aronov DM. Coenzyme Q10 therapy in cardiology. Rus Med Journal, 2004;15:905-9. Russian (Аронов ДМ. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике. РМЖ, 2004; 15:905-9).
70. Anichkov NN, Volkova R. Atherosclerosis. M., Big Med. Encycl. 1957;2:1003-22. Russian (Аничков Н.Н., Волкова К. Атеросклероз. М., БМЭ, 1957;2:1003-22).
71. Piyinsky BV. Atherosclerosis and other sclerotic forms. 151-261. In: Manual on internal diseases, v2: Cardiovascular diseases. Ed. by Myasnikov AL. M., Medicine; 1964, 614. Russian (Ильинский БВ. Атеросклероз и другие формы склероза артерий. 151-261. Руководство по внутренним болезням, т. 2. Болезни сердечно-сосудистой системы. Ред. Мясников АЛ. М., «Медицина», 1964, 614).
72. Kukharchuk VV. Etiology and pathogenesis of atherosclerosis. 21-28. In: Manual on atherosclerosis and CAD ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Media Medica, 2007, 735. Russian (Кухарчук ВВ. Этиология и патогенез атеросклероза. 21-28. Руководство по атеросклерозу и ИБС под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Media Medica, 2007, 735).
73. Gratsiansky NA. Prevention of coronary disease exacerbation. Interventions without proved clinical effect: inhibitors of the angiotensin converting enzyme and antioxidants. Kardiologiya. 1998;36(6):4-19. Russian (Грацианский НА. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. Кард., 1998;36(6):4-19).
74. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem, 1995. 270; (1): 319-24.
75. Ragino YuI, Sadovskiy EV, Krivchun AS, Baum VA, Polonskaya YaV. Oxidative modification of lipids and proteins in men with coronary atherosclerosis complication. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2012;2(7):27-31. Russian (Рагино ЮИ, Садовский ЕВ, Кривчун АС, Баум ВА, Полонская ЯВ. Окислительная модификация липидов и протеинов при остром инфаркте миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;2(7):27-31).
76. Lankin VZ, Tikhase AK, Belenkov YuN. Antioxidants in atherosclerosis complex therapy: pro et contra. Kardiologiya. 2004;2:72-81. Russian (Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Беленков ЮН. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология. 2004;2:72-81).

77. Formazyuk VE, Osis YuG, Deev AI, Lankin VZ, Vikbert AM, Vladimirov YuA. Alteration of protein-lipid interactions at blood serum lipid peroxidation. Presentation at RAS 1982;263;(2):497-500. Russian (Формазюк ВЕ, Осис ЮГ, Деев АИ, Ланкин ВЗ, Вихерт АМ, Владимиров ЮА. Изменение белок-липидных взаимодействий при перекисном окислении липопротеидов сыворотки крови. Докл. АН СССР 1982;263(2):497-500.
78. Kapelko VI. Active oxygen forms, antioxidants and heart diseases prevention. Rus. Med. Journal 2003;21:1185-88. Russian (Капелько ВИ. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003;21:1185-88.
79. Yang CY, Raya JL, Chen HH, Chen CH, Abe Y, Pownall HJ, Taylor AA, Smith CV. Isolation, characterization and functional assessment of oxidatively modified subfraction of circulating low-density lipoproteins. Arterioscler ThrombVasc Biol, 2003;23(6):1083-90.
80. Haberland ME, Fogelman AM, Edwards PA. Specificity of receptor mediated recognition of malondialdehyde - modified low density lipoproteins. Proc. Nat. Acad. Sci USA. 1982;79:7112-16.
81. Ragino YuI, Polonskaya YaV, Semaeva EV, Kashtanova EV, Kulikov IV, Chernyavsky AM, Voevoda MI. Atherogenic oxidative and structural modification of low density lipoproteins in men with coronary atherosclerosis. Kardiologiya. 2007;11: 14-8. Russian (Рагино ЮИ, Полонская ЯВ, Семаева ЕВ, Каушанова ЕВ, Куликов ИВ, Чернышевский АМ, Воевода МИ. Атерогенные окислительная и структурная модификация липопротеинов низкой плотности у мужчин с коронарным атеросклерозом. Кардиология, 2007;11:14-8).
82. Goldstein JL, Brown MS. Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis. Metabolism 1977, Nov.; 26(11): 1257-75.
83. Goldstein JL, Brown MS. History of discovery: the LDL receptor. Arterioscler. ThrombVasc. Biol., 2009;29:431-38.
84. Perova NV, Gerasimova EN. Cholesterol-transport HDL function self-regulation and its disorders at coronary atherosclerosis. 187-203. In: Human atherosclerosis. Collection of research papers ed. by Chazov EI, Smirnov VN. M., Science. 1989;312. Russian (Перова НВ, Герасимова ЕН. Саморегуляция холестерин-транспортной функции липопротеинов высокой плотности и её нарушения при коронарном атеросклерозе. 187-203. Атеросклероз человека. Сб. науч. труд. Ред. академ. Е.И. Чазов и чл.-корр. АН СССР В.Н. Смирнов. М., «Наука» 1989, 312.
85. Titov VN. Laboratory diagnostics of lipid disorders at atherosclerosis. 144-158. In: Manual on Atherosclerosis and CAD ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Media Medica; 2007, 735. Russian (Титов ВН. Лабораторная диагностика липидных нарушений при атеросклерозе. 144-158. Руководство по атеросклерозу и ИБС. Под ред. академ. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Media Medica, 2007, 735.
86. Beisigel U. Lipoprotein metabolism. Eur. Heart, 1998;19(Suppl. A):A20-A23.
87. Vladimirov YuA. Cholesterol and physical properties of the membranous lipid bilayer. 41-82. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983, 352. Russian (Владимиров ЮА. Холестерин и физические свойства липидного бислоя мембран. 41-82. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
88. Formazyuk VE, Dobretsov GE, Polessky VA, Torkhovskaya TI, Gerasimova BN, Vladimirov YuA. Alteration of atherogenic lipoprotein structure in experimental atherosclerosis. Problems of Med. Chem. 1980;4:540-44. Russian (Формазюк ВЕ, Добрецов ГЕ, Полесский ВА, Торховская ТИ, Герасимова ЕН, Владимиров ЮА. Изменение структуры атерогенных липопротеидов при экспериментальном атеросклерозе. Вopr. мед. хим. 1980;4:540-44.
89. Semenova AE, Kukharchuk VV. Intensive atorvastatin intake. Treatment efficiency improving - Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2011;2(3):36-42 Russian (Семёнова АЕ, Кухарчук ВВ. Интенсивная терапия аторвастатином. Повышение эффективности лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;2(3):36-42).
90. Archakov AI, Vladimirov YuA. Cholesterol origin and transport in organism. 101-148. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983; 352. Russian (Арчаков АИ, Владимиров ЮА. Происхождение и транспорт холестерина в организме. 101-148. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
91. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-B I as a high density lipoprotein receptor. Science, 1996; 271: 518-20.
92. Voevoda MI, Ragino YuI, Semaeva EV. Blood lipid profile and resistance of blood lipoproteins to oxidation in patients with coronary atherosclerosis in Western Siberia. Bulletin of RAS. 2003;3:47-50. Russian (Воевода МИ, Рагино ЮИ, Семаева ЕВ. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири. Бюлл. СО РАМН. 2003;3:47-50).
93. Schaefer JR. HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology. Herz, 2012;37(5):51-5.
94. Cromwell WC. High density lipoprotein associations with coronary heart disease. Does measurement of cholesterol content give the best result? J Clin Lipidol, 2007;1(1):57-64.

95. Archakov AI. Cholesterol impact on enzyme and reception systems of biological membranes. 83–100. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterolosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983, 352. Russian (Арчаков АИ. Влияние холестерина на ферментные и рецепторные системы биологических мембран. 83–100. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
96. Torkhovskaya TP, Kbalilov EM, Archakov AI. Phospholipid modeling of lipoprotein transport function. 232–249. Collection of scientific papers – Human atherosclerosis. Ed. by Chazov EI, Smirnov VN. M., Science. 1989; 312. Russian (Торховская ТИ, Халилов ЭМ, Арчаков АИ. Моделирование фосфолипидами транспортной функции липопротеинов. 232–249. Атеросклероз человека. Сб. науч. труд. Ред. акад. Е.И. Чазов и чл.-корр. АН СССР В.Н. Смирнов. М., «Наука» 1989, 312.
97. Zarubina EG, Milyakova MN. Erythrocyte membranes changes in patients with myocardial infarction. Kazan Med. Journal. 2002;1:20–2. Russian (Зарубина ЕГ, Милякова МН. Изменения мембран эритроцитов у больных инфарктом миокарда. Казанский мед. ж., 2002;1:20–2.
98. Kogan EM, Lopukhin YuM. Cholesterol in pathology. 187–254. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterolosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983, 352. Russian (Коган ЭМ, Лопухин ЮМ. Холестерин в патологии. 187–254. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
99. Ganelina IE, Denisenko AD, Katyukhin LN. Blood plasma lipids and rheological properties of erythrocytes in patients with stable angina. Kardiologiya. 2000;40;(8):62–3. Russian (Ганелина ИЕ, Денисенко АД, Катюхин ЛН. Липиды плазмы крови и реологические свойства эритроцитов у больных со стабильной стенокардией. Кард., 2000;40;(8):62–3.
100. Titova TI. Biochemistry of blood. Erythrocyte metabolism. 643–73. In: Biochemistry. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Титова Т.А. Биохимия крови. Метаболизм эритроцитов. 643–73. Биохимия. Под ред. чл.-корр. РАН проф. Е.С. Северина. М., ГЕОТАР-Медиа. 2009, 759.
101. Kapelko VI. Diastolic Dysfunction. Kardiologiya. 2011;1:79–90. Russian (Капелько ВИ. Диастолическая дисфункция. Кард., 2011;1:79–90).
102. Sokolov EI, Buryachkovskaya LI, Zyкова AA, Goloborodova IV. Dynamics of Morphological Structures of Platelets in Patients with Ischemic Heart Disease in Dependence on Blood Levels of Fatty Acids. Kardiologiya. 2011;1:20–33. Russian (Соколов ЕИ, Бурячковская ЛИ, Зыкова АА, Голобородова ИВ. Динамика морфологических структур тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от уровня жирных кислот крови. Кард., 2011;1:20–33).