

АТЕРОСКЛЕРОЗ: НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НЕУДАЧИ **Atherosclerosis: new achievements and failures**

Гоженко А.И.¹, Ковалевская Л.А.², Котюжинская С.Г.², Васюк В.Л.³, Zukow W.⁴
Gozhenko A.I.¹, Kovalevskaya L.A.², Kotyuzhinskaya S.G.², Vasyuk V.L.³, Zukow W.⁴

¹Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

²Одесский национальный медицинский университет, Одесса

³Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

⁴Uniwersytet Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

³Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

⁴Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

Atherosclerosis: new achievements and failures

A. I. Gozhenko¹, L. A. Kovalevskaya², S. G. Kotyuzhinskaya², V. L. Vasiyck³, W. Zukow⁴

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa

²Odessa National Medical University

³Bukovina State Medical University, Chernovtsy

⁴Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland

Summary. The article presents current information on the leading causes of atherosclerosis and its underlying mechanisms of pathogenesis, examined predictors of early stages of atherosclerosis (IL-1 β , IL-6, FNP- α , NO, MCP-1, Fres, endothelin-1, CRP, which can join and heparin). The prospects of a new enzyme inhibition and RSSK9, 33a mRNA in the treatment of cardiovascular disease. Analyzed the contradictions of using inhibitors cholesteryl ester transfer protein (CETP), new European and American recommendations in the management of patients with dyslipidemia.

Keywords: atherosclerosis, predictors, statins, new methods of treatment and diagnosis.

Атеросклероз: новые достижения и неудачи

Гоженко А.И.¹, Ковалевская Л.А.², Котюжинская С.Г.², Васюк В.Л.³, Zukow W.⁴

¹Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

²Одесский национальный медицинский университет

³Буковинский государственный медицинский университет, г.Черновцы

⁴Uniwersytet Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz

Резюме. В статье представлены современные сведения о ведущих причинах атеросклероза и основных механизмах его патогенеза, рассмотрены предикторы ранних стадий развития атеросклероза (IL-1 β , IL-6, ФНП- α , NO, MCP-1, ФРЕС, эндотелин-1, СРБ, к которым может присоединиться и гепарин). Показана перспектива нового ферменте PCSK9 и ингибирование mPHK 33a в лечение сердечно-сосудистой патологии. Проанализированы противоречия использования ингибиторов белка переносчика эфиров холестерина (CETP), новые Европейские и Американские рекомендации при ведении больных с дислипидемиями.

Ключевые слова: атеросклероз, предикторы, статины, новые методы лечение и диагностики.

The problem of combating cardiovascular diseases, mainly caused by atherosclerosis, has been and remains a priority, not only national, but also the world of medical practice. Obviously, the success of preventive and therapeutic measures largely depends on a clear understanding of the etiopathogenesis, early detection of disease, better prenosological stages of the process.

Long-term studies of various aspects of the atherosclerotic process contributed to the accumulation of large factual material, testifying that atherosclerosis, despite clear morphological changes in the vascular system is a systemic disease. This is evidenced by the pronounced changes in the main types of exchange of most organs and systems in atherosclerosis. Significant contribution to the study of the etiology and pathogenesis of atherosclerosis have our scientists, as reflected in the fundamental works and monographs NN Anichkov, GF Lang, AL Myasnikov, BV Ilinskiy, BL Kushelevsky, PE Lukomsky AN Klimov, IE Ganelin, LS Schwartz, JM Lopuchin, EI Chazov, RG Oganov and many others.

Undoubted achievements of medical science is the recognition of atherosclerosis disease, and not physiological aging stage; selection in the clinic two stages - early (functional) and late (sclerotic); establish the possibility of regression of the atherosclerotic process.

We now have a clear understanding of atherosclerosis as a multifactorial disease. Over the past three decades have been extensively studied the role of lipid metabolism, neurohormonal, immune mechanisms of pathogenesis, constitutional-genetic background of atherosclerosis to develop and further improve the means and methods of diagnosis and prevention of cardiovascular diseases. As a result, software research yielded unique materials of fundamental and applied value, which can not be overestimated and now.

In accordance with the present data in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system (atherosclerosis, coronary heart disease, hypertension) involved several groups of factors: dyslipidemia, endothelial dysfunction, oxidative stress, coagulation disorders systems, processes of inflammation, microalbuminuria, proteinuria, failure carbohydrate metabolism [1, 5, 9].

As predictors of atherosclerosis currently considered such markers of endothelial damage and inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , nitric oxide (NO), MCP-1, VEGF, endothelin-1, C-reactive protein, a natriuretic peptide.

According to the American researcher Ross initiating point to the formation of atherosclerotic plaques is endothelial damage. Under the endothelium damage means its dysfunction, which is manifested by increased permeability and adhesiveness, as well as increased secretion of procoagulant and vasoconstrictor factors [2, 3]. Vascular endothelium under physiological conditions produces factors that are continuously connected with homeostasis, fibrinolysis, impaired vascular permeability and vascular tone, the synthesis of growth factors etc. One of these substances, which is synthesized and stored in endothelial cells is von Willebrand factor. In case of damage to the endothelial cells release von Willebrand factor increases, which gives reason to suggest its use as an indicator of endothelial disorders and endocardial dysfunction. Disturbances of endothelial function are transient and e are the result of disturbances in cells, as coagulation and fibrinolysis, which in

turn implies the connection of these latter with thrombosis disorders and atherosclerosis. Manifestations of endothelial dysfunction associated with the lack of production or bioavailability of NO in the arterial wall. When atherosclerosis imbalance between humoral factors that have the potential protective effect (NO, endothelial hyperpolarization factor, prostaglandin - PGI), and factors that damage the vessel wall (endothelin-1, thromboxane A₂, superoxide anion). The main protective role in the intact endothelium assigned to NO, which ensures vasodilation, inhibition of expression of adhesion molecules, as well as platelet aggregation, anti-proliferative, anti-apoptotic and anti-thrombotic effects. It should be emphasized that in the intact endothelium major physiological stimulus for the release of NO is the pressure on the blood flow in the vessel wall, the so-called shear stress (shear stress). NO synthesis is carried out with the participation of endothelial NO synthase (enzymes secreted by endothelial cells under the influence of the laminar blood stream) as well as chemical mediators - like acetylcholine, stimulates receptors in the membranes of endothelial cells.

According to our understanding of one early predictors of development of atherosclerosis may be the level of heparin in blood. Sufficiently long known that mast cells as a source of endogenous heparin in normal arterial wall protects against atherosclerosis, and when they lose this ability, accelerated atherosclerotic changes [11]. Indeed, the lipid and atheroma strips was found to significantly decrease the number of mast cells. The results of these studies show a decrease in population is not mast cells in atherosclerotic lesion areas, and increase / or maintaining its strength at unchanged intima [5]. Increasing the number of mast cells in the early lipid spots accompanied by increased population of lymphocytes and monocytes, and also forms degranulate mast cells indicating that the signs of immune inflammation at this stage of the atherosclerotic process.

Endothelial dysfunction that may be caused by any pathogenic agent, accompanied by the development of tissue hypoxia, resulting in activated mast cells, and increased levels of heparin. It is known that heparin activates lipoprotein lipase (LPL), which cleave the main energetically significant lipids into fatty acids and glycerol, allowing them to absorb the tissues [19]. In our opinion, if the system is disturbed endothelial cell lesion directly control mechanism through heparin LPL activity [3]. On the one hand, this is because the more active correction blood rheology during endothelial dysfunction, in turn, causes depletion capabilities of mast cells and consequently - reducing the concentration of heparin in blood. [4] On the other hand, hypoheparinemia may be caused by mast cell death directly on the background of progressive endothelial dysfunction in atherosclerosis. Thus, the depletion of the pool of mast cells in patients with atherosclerosis leads to hypoheparinemia that entails a violation of atherogenic lipid-transport with increasing levels of atherogenic lipid classes manifest hyperlipidemia, which promotes the development of atherosclerosis.

At the same time, the mast cells are activated, allocating a large number of mediators and in particular, heparin, oxidized LDL and promoting the formation of collagen, may have much importance in the development of atherosclerosis [4, 18].

When ischemic conditions arising during organ growth, the activation angiogenesis (VEGF). VEGF - a specific mitogen in direction on endothelial cells, is a key regulator of angiogenesis [4]. Molecules of growth factors, including VEGF and bind to receptors, initiating a cascade of biochemical events, resulting in vascular sheath splits. In the resulting "hole" endothelial cells migrate and go outside. Inhibition or reduced activity of VEGF

induces endothelial cell apoptosis, which contributes to the development and progression of atherosclerosis.

Currently, there is evidence that essential role of immune inflammation in atherogenesis [8]. In experimental studies have identified multiple regulatory effects of proinflammatory cytokines in the outbreak of atherosclerotic lesions, specifically related to the pathogenesis, and the inflammatory process involved in several types of immune cells: monocytes, T-and B-lymphocytes, mast cells, however, the key role is played by red blood cells - monocytes / macrophages, which produce mediators of intercellular interactions - cytokines. The greatest value in atherosclerosis given IL-1 and IL-6 [7]. IL-6 has a value in the development of the atherosclerotic process, such as proinflammatory, hepatocyte active factor produced by monocytes, macrophages, lymphocytes, fibroblasts and endothelial cells. Biological effects of IL-6 are similar to those of IL-1 and TNF- α .

It is shown that postischemic myocardial reperfusion accompanied by the release of cytokines. An important role in cell-cell interactions play a special molecules - integrins. Atherosclerosis should allocate intercellular adhesion molecule (ICAM), and vascular cell adhesion molecule (VCAM). Role molecules ICAM group is most significant during the migration of leukocytes into inflammatory. ICAM-1 is expressed under the influence of activation by cytokines such as IL-1, TNF- α , γ -interferons. ICAM-2 is expressed on cells spontaneously endothelium. VCAM-1 is expressed on endothelial cells due to exposure to cytokines and are important in the interaction of endothelial monocyte. The above adhesion molecules undergo enzymatic degradation, and then determined in the serum and are soluble adhesion molecules. Revealed an increase in the concentration of soluble ICAM-1 in plasma in patients with acute coronary syndrome, as well as increase the level of soluble P-selectin after episodes of anginal pain in patients with unstable angina.

Recently, there is evidence that C-reactive protein (CRP) also has an independent pathogenetic importance in the process of atherogenesis and atherothrombosis. Communicating with modified LDL accumulates in atherosclerotic lesion areas of the arteries, and can activate the complement system, to increase the activity of T-and B-lymphocytes, macrophages, and stimulate production of monocyte tissue factor, to increase the formation of free radicals by macrophages and foam cells, induces expression of adhesion molecules by endothelial cells, stimulate the production of monocyte chemo attractant 1 (MCP-1). Human MCP-1 is produced by many cell types including mononuclear cells, mast cells, T-cells, osteoblasts, fibroblasts, endothelial cells, bone marrow cells, astrocytes, epithelial cells. Synthesis of MCP-1 induced by IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-4, γ -IFN.

In many cardiovascular diseases one of the target organs the kidney. Markers of endothelial dysfunction in renal lesions appears microalbuminuria, which always reflect a high probability of the relevant complications. Currently, recognize that this marker is not only an indicator of renal tissue damage, but also a risk factor for cardiovascular disease. Microalbuminuria is a marker of kidney damage in patients with essential hypertension - hypertension nephronangiosclerosis occupying an important place among the causes of irreversible deterioration of renal function. Timely detection of microalbuminuria is of particular importance in terms of antihypertensive drugs with organoprotective providing maximum beneficial effect on hemodynamics, violations of which can be detected by special methods (Doppler ultrasound) already in young patients with a relatively short-lived "experience" a persistent increase in blood pressure [20].

Another indicator that can be used for the diagnosis of cardiovascular disease and reflects the similarity of the ways of forming myocardial fibrosis and nephrosclerosis is proteinuria. In a number of major foreign nephrology centers (The GISEN Group) substantiates the theory of so-called nephrotoxicity of proteinuria. This concept implies the influence of the protein components of the UF (primarily albumin, but also transferrin, low density lipoprotein cholesterol and very low density lipoproteins (LDL LP NP and XC LP SNPs), complement components that can be activated in the primary urine formation membrane attack complex) on proximal tubule epithelial cells, changing their phenotype (transdifferentiation) and acquire the ability to express the basic profibrogenic chemokines, including Regulated key nuclear transcription factor NFkB, monocyte chemoattractant protein type 1 molecule RANTES, and endothelin-1. Similar properties are obtained and other cells, in particular, mezangiocytes; simultaneously observed activation of resident macrophages with the involvement of new cells in this series, as well as fibroblasts. As a result, increases tubulointerstitial fibrosis, which is given a leading role in shaping the growing deterioration of renal function. The same similarities are maladaptive changes of the vascular wall defining the risk of many cardiovascular complications, significantly enhanced by acceleration of atherogenesis.

One of the main drugs in prophylactic and drug treatment of atherosclerotic vascular disease the last few decades is a statin. Currently we are getting closer to understanding the true place of statins in the treatment of cross respiratory disease. Recommendations of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society, dedicated medical tactics in dyslipidemia (ESC / EAC Guidelines for the management of dyslipidemeas), is proposed to achieve the target plasma cholesterol levels LOS F depending on the degree of cardiovascular rice ka, components at very high risk of less than 1.8 mmol / l and / or a reduction of 50% or more, high risk - less than 2.5 mmol / l and moderate - less than 3.0 mmol / l.

In 2013, an ode published recommendations of the American College of Cardiology and the American Heart Association, dedicated to the modification of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults (2013 ACC / AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults). Their recommendations are four main categories of patients with atherosclerotic cardiovascular risk reduction under the influence of statins significantly higher than the risk of side effects of therapy: nets with established atherosclerotic cardiovascular disease (CVD AU), b Aulnay with plasma LDL-C $\geq 4,9$ mmol / l ; nets with diabetes 40-75 years with plasma LDL-C 1,8-4,88 mmol / l b without ASKVZ and clinical manifestations of patients without clinical manifestations ASKVZ or without diabetes with plasma LDL-C 1,8-4,88 mmol / l and installed the 10-year risk of developing ASKVZ $\geq 7,5\%$.

Clinically established ASKVZ include ACS or anamnestic indications of myocardial infarction (MI), stable or unstable angina, coronary revascularization, or other arteries, stroke, TIA or atherosclerotic peripheral arterial disease.

The authors of these guidelines do not specify the target plasma levels of LDL-C, in contrast to the above European recommendations (which justice disputable), and statin therapy suggest carrying varying intensity depending on the degree of cardiovascular risk, the risk of side effects of treatment and its tolerability.

There is currently no evidence to show support for the start of statin therapy in patients with severe ischemic heart failure and non-ischemic etiology. At the same time data about the negative effects of statins also been obtained.

In all modern recommendations indicated the need for high doses of statins in coronary intervention or coronary artery bypass surgery to reduce postprocedural complications.

In 2012, the Office for Quality Control of Food and Drug Administration USA (FDA) must pay to the annotation of statins information about the possible development of new cases of diabetes mellitus (DM) and the deterioration of glycemic profile in their application. One can not but agree with MB Rocco that pain with high cardiovascular risk should not be deprived of favorable cardiovascular effects of statins, despite some risk of new cases of diabetes. The incidence of new cases of diabetes was 24% higher in patients treated with 80 mg / day. atorvastatin compared with those treated with 10 mg of atorvastatin (research TNT and IDEAL, RCTs (15,056 patients with CHD)).

Deserves special attention studies of the effects of statins on the biology of telomeres, which is associated with such a pleiotropic effect as antioxidant activity. Recent studies have investigated the effects of statins on leukocyte telomere length as a marker of oxidative stress telomerase and inflammation involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Shown that statin therapy was associated with an increase in telomere length, and it was regarded as an opportunity for potential new concept of primary preventive treatment strategies cardiovascular disease [15].

Much has changed, but coronary artery disease and stroke are the world's leading causes of death. At autopsy in the U.S. military for the period 2001-2011, was revealed varying degrees of severity of atherosclerosis (%): a temperate, in second place - heavy, then mild . [16] The frequency of expression of the degree of atherosclerosis was higher in the military with risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia; somewhat lower in the presence of risk factors such as smoking and diabetes. The extent of atherosclerosis was determined and those soldiers who did not have a risk factor or factors.

The study "Diet and Health" National Institute of Health USA and AARP found that men extra calcium intake was associated with an increased risk of death from cardiovascular disease (RR 1000 vs 0 mg / day, 1.20, 95% CI, 1.05-1.36), death from heart disease (OR, 1.19, 95% IID, 1.03-1.37) [16].

About the use of calcium supplements or not given comments Dr. Cleland, Thu Oba people stopped taking calcium supplements "until demonstrated their efficacy and safety, and that the Council "should definitely apply to those who take these supplements for osteoporosis and probably, to those who make them from chronic kidney disease". Probably the best - it is a healthy balanced diet and avoiding filters, reducing the calcium content of drinking water "[18].

Currently huge prospect carries prescriptions given genetic characteristics of a patient. Today it is known to 13 alleles risk of coronary disease. Several large prospective studies have shown that gene polymorphism KIF6, which is the replacement of arginine to tryptophan at position 719, is associated with coronary heart disease. KIF6 encodes kinesin - class of proteins involved in intracellular transport of organelles along microtubules membrane protein complexes, mRNA. 719 Arg allele carriers were at higher risk of primary and secondary coronary events. This risk allele is very common in the population and increases the risk of myocardial infarction by about 50%. At the same time, statin therapy in this group

of patients significantly reduces the risk of coronary events in these patients, in contrast to the "non-native". The number of patients needed to treat to prevent one coronary event, including 719 Arg allele carriers ranged from 10 to 20 people, compared with more than 80 patients for "non-native" (according to research CARE, WOSC OPS, PROVE IT-TIMI 22 STUDY) [16]. Score this genetic polymorphism carrier opens a wide perspective for improving risk assessment of coronary events and optimize therapy.

The new enzyme PCSK9 - to about proprotein convertase plasma subtilisin / kexin type 9 (proprotein convertase subtilisin / kexin type 9) binds to receptors for lipoproteins (LP), contributes to their degradation and improving cholesterol levels LP NP.

In population studies in humans vaniyah shown that mutations lead to increased function of hypercholesterolemia, whereas loss of function mutations associate low cholesterol LP and low incidence of coronary heart disease events.

PCSK9 - new object impact in the treatment of hypercholesterolemia. PCSK9 overexpression transgenic mice or infusion into mice of the recombinant PCSK9 lowers LDL receptors on the surface of hepatocytes, resulting in hypercholesterolemia. [15]

Autocatalytic cleavage PCS K9 occurs in the endothelial reticulum. To complex secreted into the plasma. Secreted PCSK9 binds cell surface receptor PL. A PR/PCSK9 complex enters the cell by means of an adapter protein (LPPA). A PCSK9 directs PR to lysosomes for destruction.

Observations on genetically modified mice suggest that inhibition of PCSK9 strengthen LP reduces the effect of statins. These data, together with the results of this study, make PCSK9 an attractive new target for therapy reduces LDL.

Today remain area contradictions regarding the use of inhibitors of CETP (inhibitors of cholesterol ester transfer protein) as reducing agents, cardiovascular risk. Inhibition of CETP more pro-atherogenic and anti-atherogenic not. question remains unanswered, known until results from ongoing trials with clinical outcomes. Inhibition of CETP leads to the formation of particles dysfunctional LP VI.

CETP inhibition mechanisms of different drugs, in particular, and dalcetrapibom anacetrapibom different. Based on the available data it is not clear whether the differences in the impact mechanism of action of CETP inhibitors for their ability to reduce the cardiovascular risk. To answer such questions, we should expect results from ongoing trials with clinical outcomes.

Preliminary results HPS2-THRIVE with drug TREDAPTIVE (niacin extended-release / laropiprant) show that the combination of niacin extended-release and laropiprant to effective treatment, based on the statins, does not cause clinical significance of having a reduction in major vascular events (such as myocardial infarction (MI), stroke or revascularization). Niacin extended-release and laropiprant plus statin therapy compared with statin therapy.

Adding a combination of niacin / laropiprant to statin therapy did not lead to a significant reduction in the risk of coronary death cases combinations, nave experimental heart attacks (myocardial infarction), stroke, or revascularization.

In the group treated with niacin and laropiprant, a statistically significant increase in the frequency of certain types of non-fatal serious adverse events.

Merck announces next steps in relation to TREDAPTIVE (combination of niacin extended action and laropiprant) recommends that doctors stop prescribing TREDAPTIVE. Merck also recommends that doctors promptly revise treatment plans for patients taking

TREDAPTIVE, to stop TREDAPTIVE and consider other changes in therapy to achieve their treatment of dyslipidemia .

Mendelian randomization study showed that none genetic mechanisms that increase cholesterol LP VP plasma does not reduce the risk of myocardial infarction. These data cast doubt on the concept that the increase in cholesterol LP VP plasma is uniformly broadcast reduction in the risk of MI.

Protein binding sterol regulatory element - element Regulatory sterol-binding protein (SREBP), controls the expression of genes involved in the biosynthesis of cholesterol and consumption, as well as the formation of fatty acids, phospholipids and triglycerides.

Genes encoding a human SREBP contain micro RNA miR-33A (present in the gene SREBF2) and miR-33b (gene SREBF1). Rodent have only miR-33a gene SREBF2. miR-33A / b inhibits expression of ATP binding - cassette transporter A1 (ATP-binding cassette transporter A1 - ABCA1) - pump outputting of cholesterol from cells, which plays a role in the reverse transport of cholesterol from tissues (eg atherogenic macrophages) in the liver. ABCA1 transports free cholesterol from cells to lipid-poor apoA1 particles and forms LP VI. Thus, inhibition of miR33 - pharmacological method for increasing circulating cholesterol LP VP and enhance RCT.

In experimental studies have shown that treatment and STI-miR 33 causes apoE-/- mice regression of atherosclerosis, improves markers of plaque stability [10], have increase cholesterol LP VP [11], have given removal of cholesterol from macrophages [11, 12]. In this 12-week therapy does not reduce the progression of atherosclerosis [12].

Thus, fundamental studies in recent years have clarified the basic mechanisms of atherogenesis and come close to identifying early markers of damage to the cardiovascular system. Among them there are markers of endothelial damage and inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, TNF- α , nitric oxide, MCP-1, VEGF, endothelin-1, CRP, natriuretic peptide, heparin) microalbuminuria, proteinuria, dyslipidemia. Identifying early markers of damage to the cardiovascular system will generate risk and timely to undertake preventive measures in the early stages of the disease (before the development of organic changes in the organs and systems), thereby contributing to the prevention of adverse cardiovascular events and premature mortality.

The emergence of statins partly allowed to take control of this process and reduce mortality. During the time that has elapsed since the first TCI rytia inhibitor GMGKoA - reductase, statins were a turning point in the profile active cardiovascular disease due to atherosclerosis. Numerous studies have demonstrated that statins may extend not just human life, but it was his active and fulfilling life.

References

1. Alekperov EZ Current concepts of the role of inflammation in atherosclerosis / EZ Alekperov, RN Nadzhafov // *Cardiology*. - 2010. - № 6. - S. 88-91.
2. Gozhenko AI Lipoprotein lipase in lipid metabolism pathology / AI Gozhenko, SG Kotyuzhinska // *Actual problems of transport medicine*. - 2011. - № 2. - S. 8-13.
3. Gozhenko AI Features lipoprotein lipase activity in patients with gipogeparinemicheskimi states / AI Gozhenko, SG Kotyuzhinska VL Vasyuk // *Tauride Medico-Biological Bulletin*. - 2014. - T. 17, № 1. - S. 29-32.

4. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis // Russian p The recommendations, IV revision. - M., 2009. - 80.
5. Endothelial dysfunction in patients with atherosclerosis burdened by heredity / [I. A. Kovalev, G. I. Marcinkiewicz, T. E. Suslov, A. A. Sokolov] // *Cardiology*. - 2004. - № 1. - S. 39-42.
6. Kirichuk F. Endothelial dysfunction / VF Kirichuk PV Glybochko, A. Ponomarev - Saratov: Saratov State honey. University, 2008. - 129 p.
7. Kovalenko VN Cholesterol and Atherosclerosis: traditional views and modern ideas / VN Kovalenko, TV Talaeva, VV / brother / *Ukrainsky kardiologichny magazine*. - 2010. - № 3. - P. 3-12.
8. Kotyuzhinska SG Feature lipid-transport system at gipogeparinemii / SG Kotyuzhinska AI Gozhenko // *Bukovynska medichny visnyk*. - 2014. - T. 18, № 2. - S. 57-59.
9. V. Nikitin V. Meaning of MCP-1 as a predictor of vascular disorders / VV Nikitin, NB Zakharova // *Saratov Journal of Medical Scientific*. - 2010. - T. 6, № 4. - S. 786-790.
10. Oganov RG Heart disease: a guide for physicians / R. G. Oganov, I. G. Fomin. - M.: Letter, 2006. - 1326.
11. Shulutko BI Yesterday, today and tomorrow, the real medicine // *New St. Petersburg medical statements*. - 2011. - № 4 (58). - S. 75-81.
12. Expression of chemokines and cytokines in atherosclerotic plaques and intima of arteries in patients with coronary artery disease / N. B. Kuhtina, T. I. Aref'eva, A. M. Aref'eva [etc.] // *Therapeutic Archives*. - 2008. - № 4. - S. 63-69.
13. Barter PJ Cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk / PJ Barter, K.-A. Rye // *J. Lipid Res*. - 2012. - P. 124-130.
14. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy / S. Saliques, JR Teyssier, C. Vergely [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2011. - Vol. 219. - P. 753-760.
15. Horton JD PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism / JD Horton, JC Cohen, HH Hobbs // *J. Am. Heart Assoc*. - 2012. - Vol. 21. - P. 321-327.
16. Guidelines for the Management of arterial hypertension: The Task Force for Management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology / G. Mancia, Gui de Backer, KJ Rayner [et al.] // *Eur. Heart J*. - 2007. - № 28. - P. 247-253.
17. Kleemann R. Cytokines and Atherosclerosis: comprehensive review of Studies in mice / R. Kleemann, S. Zedelddr, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res*. - 2008. - № 79. - P. 360-376.
18. Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences*. - 2013. - № 10 (5). - P. 301-308.
19. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, JJ Michal, XL Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci*. - 2011. - Vol. 7. - P. 659-663.
20. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619-634.

Список литературы.

Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // *Кардиология*. - 2010. - № 6. - С. 88-91.

Гоженко А. И. Липопротеинлипаза в патологии липидного обмена / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 2. – С. 8-13.

Гоженко А. И. Особенности липопротеинлипазной активности у больных с гипогепаринемическими состояниями / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, В. Л. Васюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 29-32.

Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, IV пересмотр. – М., 2009. – 80 с.

Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / [И. А. Ковалева, Г. И. Марцинкевич, Т. Е. Сусллова, А. А. Соколов] // Кардиология. – 2004. – №1. – С. 39–42.

Киричук В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук, П. В. Глыбочко, А. И. Пономарева – Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 2008. – 129 с.

Коваленко В. Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 3-12.

Котюжинская С. Г. Характеристика липидтранспортной системы при гипогепаринемии / С. Г. Котюжинская, А. И. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 57-59.

Никитина В. В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений / В. В. Никитина, Н. Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786–790.

Оганов Р.Г. Болезни сердца: руководство для врачей / Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина. – М.: Литера, 2006. – 1326 с.

Шулутко Б.И. Вчера, завтра и сегодня реальной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – №4 (58). – С. 75–81.

Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС / Н. Б. Кухтина, Т. И. Арефьева, А. М. Арефьева [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 4. – С. 63–69.

Barter P. J. Cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk / P. J. Barter, K.-A. Rye // *J. Lipid Res.* – 2012. – P. 124-130.

Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy / S. Saliques, J. R. Teyssier, C. Vergely [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219. – P. 753-760.

Horton J. D. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism / J. D. Horton, J. C. Cohen, H. H. Hobbs // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 21. – P. 321-327.

Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology / G. Mancia, Gui de Backer, K. J. Rayner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 247-253.

Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zedelddr, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – P. 360–376.

Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences*. – 2013. – № 10 (5). – P. 301-308.

The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659-663.

Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619–634.

References

1. Alekperov E. Z. Sovremennyye kontseptsii o roli vospaleniya pri ateroskleroze / E. Z. Alekperov, R. N. Nadzhafov // *Kardiologiya*. – 2010. – № 6. – S. 88-91.
2. Gozhenko A. I. Lipoproteinlipaza v patologii lipidnogo obmena / A. I. Gozhenko, S. G. Kotyuzhinskaya // *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny*. – 2011. – № 2. – S. 8-13.
3. Gozhenko A. I. Osobennosti lipoproteinlipaznoy aktivnosti u bol'nykh s gipogeparinemicheskimi sostoyaniyami / A. I. Gozhenko, S. G. Kotyuzhinskaya, V. L. Vasyuk // *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. – 2014. – T. 17, № 1. – S. 29-32.
4. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza // *Rossiyskiye rekomendatsii, IV peresmotr*. – M., 2009. – 80 s.
5. Disfunktsiya endoteliya u lits s otyagoshchennoy po aterosklerozu nasledstvennost'yu / [I. A. Kovaleva, G. I. Martsinkevich, T. Ye. Suslova, A. A. Sokolov] // *Kardiologiya*. – 2004. – №1. – S. 39–42.
6. Kirichuk V. F. Disfunktsiya endoteliya / V. F. Kirichuk, P. V. Glybochko, A. I. Ponomareva – Saratov: Izd-vo Saratovskogo med. universiteta, 2008. – 129 s.
7. Kovalenko V. N. Kholesterin i ateroskleroz: traditsionnyye vzglyady i sovremennyye predstavleniya / V. N. Kovalenko, T. V. Talayeva, V. V. Bratus' // *Ukrains'kiy kardiologichniy zhurnal*. – 2010. – № 3. – S. 3-12.
8. Kotyuzhinskaya S. G. Kharakteristika lipidtransportnoy sistemy pri gipogeparinemii / S. G. Kotyuzhinskaya, A. I. Gozhenko // *Bukovins'kiy medichniy visnik*. – 2014. – T. 18, № 2. – S. 57-59.
9. Nikitina V. V. Znacheneye MSR-1 kak prediktora sosudistyykh narusheniy / V. V. Nikitina, N. B. Zakharova // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. – 2010. – T. 6, № 4. – S. 786–790.
10. Oganov R.G. Bolezni serdtsa: rukovodstvo dlya vrachey / R. G. Oganov, I. G. Fomina. – M.: Litera, 2006. – 1326 s.
11. Shulutko B.I. Vchera, zavtra i segodnya real'noy meditsiny // *Novyye Sankt-Peterburgskkiye vrachebnyye vedomosti*. – 2011. – №4 (58). – S. 75–81.
12. Ekspressiya khemokinov i tsitokinov v ateroskleroticheskikh blyashkakh i intime arteriy u bol'nykh IBS / N. B. Kukhtina, T. I. Aref'yeva, A. M. Aref'yeva [i dr.] // *Terapevticheskiy arkhiv*. – 2008. – № 4. – S. 63–69.
13. Barter P. J. Cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk / P. J. Barter, K.-A. Rye // *J. Lipid Res*. – 2012. – P. 124-130.
14. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy / S. Saliques, J. R. Teysier, C. Vergely [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219. – P. 753-760.
15. Horton J. D. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism / J. D. Horton, J. C. Cohen, H. H. Hobbs // *J. Am. Heart Assoc*. – 2012. – Vol. 21. – P. 321-327.

16. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology / G. Mancia, Gui de Backer, K. J. Rayner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 247-253.
17. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelddr, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – R. 360–376.
18. Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – № 10 (5). – R. 301-308.
19. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659-663.
20. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619–634.

Проблема борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, главным образом, обусловленными атеросклерозом, была и остается одной из приоритетных задач не только национальной, но и мировой медицинской практики. Очевидно, что успех профилактических и лечебных мероприятий в значительной степени зависит от четкого представления об этиопатогенезе, раннего выявления заболевания, лучше на донозологических стадиях процесса.

Многочисленные исследования различных сторон атеросклеротического процесса способствовали накоплению огромного фактического материала, свидетельствующего о том, что атеросклероз, несмотря на четкие морфологические изменения со стороны сосудистой системы, является системным заболеванием. Об этом свидетельствуют выраженные изменения со стороны основных видов обмена большинства органов и систем при атеросклерозе. Значительный вклад в изучение этиологии и патогенеза атеросклероза внесли отечественные ученые, что нашло отражение в фундаментальных трудах и монографиях Н.Н. Аничкова, Г.Ф. Лага, А.Л. Мясникова, Б.В. Ильинского, Б.Л. Кушелевского, П.Е. Лукомского, А.Н. Климова, И.Е. Ганелиной, Л.С. Шарвара, Ю.М. Лопухина, Е.И. Чазова, Р.Г. Оганова и многих других.

Несомненными достижениями медицинской науки являются признание атеросклероза болезнью, а не физиологическим этапом старения; выделение в клинике двух стадий – ранней (функциональной) и поздней (склеротической); установление возможности обратного развития атеросклеротического процесса.

К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе, как о мультифакторном заболевании. На протяжении последних трех десятилетий активно изучались роль нарушения липидного обмена, нейрогуморальных, иммунных механизмов патогенеза, конституционально-генетические предпосылки развития атеросклероза с целью разработки и дальнейшего совершенствования средств и методов диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В результате программных научных исследований были получены уникальные материалы фундаментального и прикладного значения, переоценить которые невозможно и в настоящее время.

В соответствии с современными данными в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии) участвует несколько групп факторов: дислипидемия, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, нарушения коагуляционной системы, процессы воспаления, микроальбуминурия, протеинурия, нарушение углеводного обмена [1,5,9].

В качестве предикторов атеросклероза в настоящее время рассматриваются такие маркеры повреждения эндотелия и факторы воспаления, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , оксид азота (NO), MCP-1, ФРЭС, эндотелин-1, С-реактивный белок, натрийуретический пептид.

По мнению американского исследователя Росса, инициирующим моментом к формированию атеросклеротической бляшки служит повреждение эндотелия. Под повреждением эндотелия понимается его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезивности, а также увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов [2,3]. Эндотелий сосудов при физиологических условиях продуцирует факторы, которые непрерывно связаны с гомеостазом, фибринолизом, нарушением сосудистого тонуса и проницаемостью сосудов, синтезом факторов роста и т.д. Одним из таких веществ, которое синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, является фактор Виллебранда. В случае повреждения клетки эндотелия освобождение фактора Виллебранда увеличивается, что дает основание предложить использовать его в качестве индикатора нарушения эндотелиальной и эндоканальцальной дисфункции. Нарушения функции эндотелия переходящие и являются результатом нарушений в клетках, как коагулянтных, так и фибринолитических, в свою очередь, предполагают связь этих последних нарушений с тромбообразованием и развитием дисфункции. Проявления дисфункции эндотелия связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперлипемии, простагландин-1-PG), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан А $_2$, супероксид-анион). Основная защитная роль в интактном эндотелии отведена NO, обеспечивающему вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, а также агрегации тромбоцитов, антипролиферативному, антиапоптотическому и антиромботическому действию. Следует подчеркнуть, что в интактном эндотелии основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда, так называемое напряжение сдвига (shear stress). Синтез NO осуществляется при участии эндотелиальной NO-синтазы (фермента, секретируемого клетками эндотелия под воздействием ламинарного тока крови), а также химических медиаторов – таких, как ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия.

Согласно нашим представлениям одним из ранних предикторов развития атеросклероза может служить уровень гепарина в крови. Достаточно давно известно, что тучные клетки, будучи источником эндогенного гепарина, в норме защищают стенку артерий от атеросклероза, а когда они теряют эту способность, ускоряются атеросклеротические изменения [11]. Действительно, в липидных полосках и атероммах было обнаружено значительное уменьшение числа тучных клеток. Результаты этих исследований свидетельствуют не об уменьшении популяции тучных клеток в зонах атеросклеротического поражения, а об увеличении/или сохранении ее численности на уровне неизменной интимы [5]. Увеличение числа тучных клеток в ранних липидных пятнах сопровождается ростом популяции лимфоцитов и моноцитов, а также дегранулирующих форм тучных клеток, что свидетельствует о появлении признаков иммунного воспаления уже на этой стадии атеросклеротического процесса.

Эндотелиальная дисфункция, которая может быть вызвана любым патогенным фактором, сопровождается развитием тканевой гипоксии, в результате чего активируются тучные клетки, и повышается уровень гепарина. Известно, что гепарин активирует липопротеинлиазу (ЛПЛ), которая, расщепляя основные энергетически значимые липиды на жирные кислоты и глицерин, позволяет усваивать их тканям [19]. На наш взгляд, при системном поражении эндотелиальных клеток нарушается непосредственно механизм управления активностью ЛПЛ через гепарин [3]. С одной стороны, это объясняется тем, что более активная коррекция реологических свойств крови при эндотелиальной дисфункции, в свою очередь, обуславливает истощение функциональных возможностей тучных клеток и как следствие – снижение концентрации гепарина в крови [4]. С другой стороны, гипотезаринемия может быть вызвана непосредственно гибелью тучных клеток на фоне прогрессирующей эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе. Таким образом, истощение пула тучных клеток у пациентов с атеросклерозом приводит к гипотезаринемии, что влечет за собой нарушения липидтранспортной системы атерогенного характера с увеличением уровней атерогенных классов липидов проявляющиеся гиперлипидемией, что способствует развитию атеросклероза.

В тоже время, активированные тучные клетки, выделяя большое количество медиаторов и, в частности, гепарина, способствующие окислению ЛПНП и образованию коллагена, могут иметь весомое значение в развитии атеросклероза [4,8].

При иммунических состояниях, возникающих в процессе роста органа, происходит активация ангиогенеза (ФРЭС). ФРЭС – специфический митоген, направленный на эндотелиальные клетки, является ключевым регулятором ангиогенеза [4]. Молекулы факторов роста, в том числе, и ФРЭС, связываются с рецепторами, инициируя целый каскад биохимических событий, в результате которых расщепляется оболочка сосудов. В образовавшиеся «дырки» эндотелиальные клетки выходят наружу и мигрируют. Ингибирование или снижение активности ФРЭС индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что вносит вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза.

В настоящее время появились данные, свидетельствующие об эссенциальной роли иммунного воспаления в атерогенезе [8]. В экспериментальных исследованиях выявлены множественные регуляторные эффекты провоспалительных цитокинов в очаге атеросклеротического поражения, специфически связанные с патогенезом, при этом в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток: моноциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, однако, ключевая роль принадлежит клеткам крови – моноцитам/макрофагам, которые продуцируют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины. Наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6 [7]. ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса, как провоспалительный, генитоактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Биологические эффекты ИЛ-6 сходны с таковыми ИЛ-1 и ФНО- α .

Показано, что постшемическая реперфузия миокарда сопровождается выделением цитокинов. Важную роль в межклеточном взаимодействии играют специальные молекулы – интегрины. При атеросклерозе следует выделить молекулы межклеточной адгезии (ICAM) и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM). Роль молекул группы ICAM наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется под влиянием активации такими цитокинами, как ИЛ-1, ФНО- α , γ -интерферонами. ICAM-2 спонтанно экспрессируется на клетках эндотелия. VCAM-1 экспрессируется на клетках эндотелия вследствие воздействия цитокинов и имеют значение во взаимодействии эндотелия и моноцитов. Указанные выше молекулы адгезии подвергаются ферментативному расщеплению, после чего определяются в сыворотке крови и относятся к растворимым молекулам адгезии. Выявлено увеличение концентрации растворимой ICAM-1 в плазме крови у больных с острым коронарным синдромом, а также повышение уровня растворимого – селектина после эпизодов ангинозных болей у пациентов с нестабильной стенокардией.

В последнее время появились данные о том, что С-реактивный белок (СРБ) также имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенитыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия, стимулировать продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1). Человеческий MCP-1 продуцируется многими типами клеток, включая мононуклеарные клетки, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, эндотелиальные клетки, клетки костного мозга, астроциты, эпителиальные клетки. Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-4, γ -ИНО.

При многих сердечно-сосудистых заболеваниях одним из органов-мишеней является почка. Маркерами дисфункции эндотелия при почечных поражениях выступают микроальбуминурия, которая всегда отражает высокую вероятность соответствующих осложнений. В настоящее время признают, что этот маркер служит не только показателем повреждения почечной ткани, но и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Микроальбуминурия является маркером поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией – гипертоническим нефросклерозом, занимающего важное место среди причин необратимого ухудшения почечной функции. Своевременное выявление микроальбуминурии приобретает особое значение с точки зрения назначения антигипертензивных препаратов, обладающих органопротективными свойствами, оказывающих максимально благоприятное влияние на внутрипочечную гемодинамику, нарушения которой удается обнаружить с помощью специальных методов (ультразвуковая доплерография) уже у молодых больных с сравнительно непродолжительным «стажем» стойкого повышения АД [1].

Еще одним из показателей, который может использоваться для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и отражает сходство путей формирования миокардиального фиброза и нефросклероза, является протеинурия. В ряде крупных зарубежных нефрологических центров (The GISEN Group) обосновывается теория так называемого нефротоксического действия протеинурии. Эта концепция подразумевает влияние компонентов белкового ультрафильтрата (прежде всего, альбумина, но также и трансферрина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), компонентов комплемента, способных активировавшись в первичной моче с образованием мембранатакующего комплекса) на эпителиотоксические каналы, меняющих свой фенотип (трансдифференциация) и приобретающих способность экспрессировать основные профиброгенные хемокины, в том числе, регулируемые ключевым ядерным фактором транскрипции NFkB, моноцитарный хемотаксический белок типа 1, молекулу RANTES, а также эндотелин-1. Аналогичные свойства получают и другие клетки, в частности, мезангиоциты; одновременно

The Journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1107. (17.12.2013). © The Author (s) 2014;

This article is published with open access at [Licensee Open Journal Systems of Radom University in Radom, Poland](http://www.licenseeopenjournal.com) provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Conflict of interest: None declared. Received: 05.01.2014. Revised 15.04.2014. Accepted: 25.04.2014.

наблюдается активация резидентных макрофагов с привлечением новых клеток этого ряда, а также фибробластов. В результате нарастает тулоинтерстициальный фиброз, которому придает ведущее значение в формировании нарастающего ухудшения функции почек. Такое же сходство имеют дезадаптивные изменения сосудистой стенки, определяющие риск многих сердечно-сосудистых осложнений, значительно повышающиеся благодаря ускорению процессов атеросклероза.

Одним из основных препаратов в профилактике и медикаментозном лечении атеросклеротических заболеваний сосудов последние десятилетия являлись статины. В настоящее время мы постепенно приближаемся к пониманию истинного места статинов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза, посвященных лечебной тактике при дислипидемиях (ESC/EAC Guidelines for the management of dyslipidemia), предлагается достижение целевых плазменных уровней ХС ЛПВП в зависимости от степени кардиосклеротического риска, составляющих при очень высоком риске менее 1,8 ммоль/л и/или их снижение на 50% и более, высоком риске – менее 2,5 ммоль/л и умеренном – менее 3,0 ммоль/л.

В 2013 году опубликованы рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, посвященные модификации холестерина крови с целью снижения атеросклеротического кардиосклеротического риска у взрослых (2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults). Авторы рекомендаций выделяют четыре основные категории больных, у которых снижение атеросклеротического кардиосклеротического риска под влиянием статинов существенно превышает риск побочных эффектов терапии: пациенты с установленными атеросклеротическими кардиосклеротическими заболеваниями (АСКВЗ), больные с плазменными уровнями ХС ЛПВП $\geq 4,9$ ммоль/л; пациенты с СД 40-75 лет с плазменными уровнями ХС ЛПВП 1,8-4,88 ммоль/л без клинических проявлений АСКВЗ и больные без клинических проявлений АСКВЗ или без СД с плазменными уровнями ХС ЛПВП 1,8-4,88 ммоль/л и установленным 10-летним риском развития АСКВЗ $\geq 7,5\%$.

Клинические установленные АСКВЗ включают ОКС или анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), стабильную или нестабильную стенокардию, реваскуляризацию коронарных или других артерий, инсульт, ТИА или атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Авторы данных рекомендаций не конкретизируют целевые плазменные уровни ХС ЛПВП, в отличие от вышеприведенных европейских рекомендаций (справедливость чего дискуссионна), а предлагают проведение статинотерапии различной интенсивности в зависимости от степени кардиосклеротического риска, риска побочных эффектов лечения и его переносимости.

В настоящее время нет доказательств, свидетельствующих в поддержку начала терапии статинами у пациентов с выраженной ХСН ишемической и неишемической этиологии. В то же время данных о негативном влиянии статинов также не получено.

Во всех современных рекомендациях указывается необходимость применения высоких дозировок статинов при коронарных интервенциях или аортокоронарном шунтировании с целью снижения постоперационных осложнений.

В 2012 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) обязало внести в аннотации применения статинов информацию о возможном риске новых случаев сахарного диабета (СД) и ухудшении гликемического профиля при их применении. Нельзя не согласиться с мнением М.В. Россо о том, что «больных с высокими кардиосклеротическими рисками не следует лишать благоприятных кардиосклеротических эффектов статинов, несмотря на определенный риск развития новых случаев СД». Частота развития новых случаев СД оказалась на 24% выше в группе пациентов, принимавших 80 мг/сут. аторвастатина по сравнению с лицами, получавшими 10 мг аторвастатина (исследование TNT и IDEAL). РКИ (15056) больных с ИБС. Заслуживает особого внимания исследование, посвященное влиянию статинов на биологическое старение, которое связывают с таким pleiotropic эффектом, как антиоксидантная активность. В недавних исследованиях было изучено воздействие статинов на длину теломеров лейкоцитов, как маркера теломерассоциированного окислительного стресса и носителя, вовлеченных в патогенез атеросклероза. Показано, что терапия статинами ассоциировалась с увеличением длины теломеров, и это было расценено как возможная потенциальная новая концепция первичной превентивной стратегии лечения кардиосклеротической патологии [15].

Многое изменилось, но ИБС и инсульт в мире остаются ведущими причинами смерти. На аутопсии у военнослужащих США за период 2001-2011 гг. была выявлена различная степень выраженности атеросклероза (%): преобладала умеренная, на втором месте – тяжелая, затем легкая степень [16]. Частота выраженности степени атеросклероза была выше в военнослужащих с такими факторами риска, как ожирение, гипертония, дислипидемия; несколько ниже, при наличии таких факторов риска, как курение и диабет. Степень атеросклероза определялась и у тех военнослужащих, которые не имели факторов или фактора риска.

Исследование «Диета и Здоровье» Национального Института Здоровья США и Американской Ассоциации Пенсионеров показало, что у мужчин дополнительное потребление кальция ассоциировалось с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОП 1000 vs 0 мг/сут. 1,20; 95% ДИ, 1.05-1.36), смерти от заболеваний сердца (ОР, 1.19; 95% ДИ, 1.03-1.37) [16].

По поводу использования или нет добавок кальция дал комментарий д-р Cleland, чтобы люди прекратили принимать добавки кальция «пока не будут продемонстрированы их эффективность и безопасность, и что этот совет должен быть определенно относиться к тем, кто принимает эти добавки от остеопороза, и, вероятно, к тем, кто их принимает от хронического заболевания почек». «Вероятно наилучшее – это здоровая сбалансированная диета и отказ от фильтров, уменьшающих содержание кальция в питьевой воде» [18].

В настоящее время огромную перспективу несет в себе назначение препаратов с учетом генетических особенностей пациента. Сегодня известно до 13 аллелей риска коронарной болезни. Результаты нескольких крупных проспективных исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм гена KIF6, который заключается в замене аргинина на триптофан в позиции 719, ассоциирован с коронарной болезнью сердца. KIF6 кодирует кинезины – класс протеинов, участвующих во внутриклеточном транспорте по микроканальцам органеллов мембран, белковых комплексов, мРНК. Носители аллели 719 Arg были более подвержены риску первичных и вторичных коронарных событий. Эта аллель риска весьма распространена среди населения и увеличивает риск инфаркта миокарда примерно на 50%. В то же время терапия статинами у данной группы больных значительно снижает риск развития коронарных событий у данной категории пациентов, в отличие от «носителей». Число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного коронарного события, среди носителей аллели 719 Arg варьировало от 10 до 20 человек, по сравнению с более чем 80 пациентами для «носителей» (по данным исследований CARE, WOSCOPS, PROVE IT-TIMI 22 STUDY) [16]. Оценка носительств данного генетического полиморфизма открывает широкую перспективу для улучшения оценки риска коронарных событий и оптимизации терапии.

Новый фермент PCSK9 – конвертаза пропротеина плазмы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) связывается с рецепторами к липопротеинам (ЛП), способствует их деградации и повышению уровней ХС ЛПНП.

В популяционных исследованиях у человека показано, что мутации с усилением функции приводят к гиперхолестеринемии, в то время как мутации утраты функции ассоциируются с низким уровнем холестерина ЛПНП и низкой частотой событий коронарной болезни сердца.

PCSK9 – новый объект воздействия в лечении гиперхолестеринемии. Чрезмерная экспрессия PCSK9 у трансгенных мышей или инфузия рекомбинантного PCSK9 мышам снижает уровень рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, приводя к гиперхолестеринемии [15].

Аутокаталитическое расщепление PCSK9 происходит в эндотелиальном ретикулуме. Комплекс секретируется в плазму. Секретированный PCSK9 на поверхности клетки связывает ЛПНП-рецептор. Комплекс ЛПНП/PCSK9 входит в клетку с помощью протеина адаптора (ЛППА). PCSK9 направляет ЛПНП в лизосомы для разрушения.

Наблюдения над генетически модифицированными мышами предполагают, что ингибирование активности PCSK9 усилит снижающее ЛПНП действие статинов. Эти данные вместе с результатами настоящего исследования, делают PCSK9 привлекательной новой целью терапии, снижающей ЛПНП.

На сегодняшний день остаются три области противоречий в отношении использования ингибиторов CETP (ингибиторы белка переносчика эфиров холестерина) как агентов, уменьшающих сердечнососудистый риск. Ингибирование CETP скорее проатерогенно, а не антиатерогенно. Вопрос остается неотвеченным, пока не будут известны результаты ведущихся испытаний с клиническими исходами. Ингибирование CETP приводит к образованию дисфункциональных частиц ЛПВП.

Механизмы ингибирования CETP разными препаратами, в частности, дальстрабином и анцестрабином, различны. На основании имеющихся данных совершенно не ясно, влияют ли различия в механизмах действия ингибиторов CETP на их способность уменьшать сердечно-сосудистый риск. Для ответа на подобные вопросы следует ожидать результатов ведущихся испытаний с клиническими исходами.

Предварительные результаты HPS2-THRIVE с препаратом TREDAPTIVE (инанци пролонгированного высвобождения/ларопринтант) показывают, что комбинация инанци пролонгированного высвобождения и ларопринтанта к эффективному лечению, основанному на статинах, не вызывает имеющего клиническое значение уменьшения частоты основных сосудистых событий (таких, как инфаркты миокарда (ИМ), инсульты или реваскуляризации). Инанци пролонгированного высвобождения и ларопринтант плюс терапия статинами сравнимы с терапией статинами.

Добавление сочетания инанци/ларопринтант к терапии статинами не привело к достоверному уменьшению риска комбинации случаев коронарной смерти, нефатальных сердечных приступов (ИМ), инсультов или реваскуляризации.

В группе, получавших инанци и ларопринтант, произошло статистически достоверное увеличение частоты некоторых типов нефатальных серьезных нежелательных событий. Мерк сообщает о следующих шагах в отношении TREDAPTIVE (комбинации инанци пролонгированного действия и ларопринтанта): рекомендует врачам прекратить прописывать TREDAPTIVE. Мерк также рекомендует врачам своевременно пересмотреть планы лечения пациентов, принимающих TREDAPTIVE, чтобы прекратить TREDAPTIVE и рассмотреть другие изменения терапии для достижения целей лечения их дислипидемии.

Исследование с менадесковой рандомизацией показало, что некоторые генетические механизмы, которые повышают ХС ЛПВП плазмы, не снижают риск ИМ. Эти данные подвергают сомнению концепцию, согласно которой повышение ХС ЛПВП плазмы будет единообразно трансформироваться в уменьшение риска ИМ.

Протенин, связывающий регуляторный элемент стеролов – sterol regulatory element-binding protein (SREBP), контролирует экспрессию генов, участвующих в биосинтезе и потреблении ХС, а также образовании жирных кислот, фосфолипидов и триглицеридов.

Гены, кодирующие SREBP у человека, содержат микро РНК miR-33a (присутствует в гене SREBF2) и miR-33b (в гене SREBF1). Роденты имеют только miR-33a в гене SREBF2. miR-33a/b тормозит экспрессию связывающего АТФ-кассетного переносчика А1 (ATP-binding cassette transporter A1 - ABCA1) – насоса, выводящего ХС из клетки, играющего роль в обратном транспорте ХС из тканей (например, атерогенных макрофагов) в печень. ABCA1 переносит свободный ХС из клетки на бедные липидами частицы apoA1 и образует ЛПВП. Таким образом, ингибирование miR33 – фармакологический метод для увеличения циркулирующего ХС ЛПВП и усиления обратного транспорта ХС.

В экспериментальных исследованиях показано, что лечение анти-miR 33 вызывает у ApoE-/- мышей регрессию атеросклероза, улучшает маркеры стабильности бляшки [10], увеличивает уровень ХС ЛПВП [11], улучшает удаление холестерина из макрофагов [11,12]. При этом 12-недельная терапия не уменьшает прогрессирующую атеросклероза [12].

Таким образом, фундаментальные исследования последних лет позволили уточнить основные механизмы атерогенеза и вольную подопыть к выявлению ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы. Среди них наибольший интерес представляют маркеры повреждения эндотелия и факторы воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , оксид азота, MCP-1, ФРС2, эндотелин-1, СРБ, натрийуретический пептид, гепарин), микроальбуминурия, протеинурия, дислипидемия. Выявление ранних маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы позволит сформировать группы риска и своевременно организовать проведение профилактических мероприятий на ранних этапах заболевания (еще до развития органических изменений в органах и системах), тем самым способствуя предупреждению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и преждевременной смертности населения.

Появление статинов позволило отчасти взять под контроль этот процесс и снизить смертность. За время, прошедшее после открытия первого ингибитора ГМГ КоА-редуктазы, статины стали поворотным пунктом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Многочисленные исследования продемонстрировали, что статины могут продлить не просто жизнь человека, но именно его активную, полноценную жизнь.

Список литературы

1. Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88-91.
2. Гоженко А. И. Липидогенез и метаболизм липидов // А. И. Гоженко, С. Г. Коткожинская // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 2. – С. 8-13.
3. Гоженко А. И. Особенности липидогенеза и активности у больных с гипогиперлипидемическими состояниями // А. И. Гоженко, С. Г. Коткожинская, В. Л. Васюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 29-32.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, IV пересмотр. – М., 2009. – 80 с.
5. Дисфункция эндотелия у лиц с умеренной по атеросклерозу наследственностью // И. А. Ковалева, Г. И. Маршневич, Т. Е. Суслова, А. А. Соколов // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 39-42.
6. Киричук В. Ф. Дисфункция эндотелия // В. Ф. Киричук, П. В. Гальченко, А. И. Пономарева – Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 2008. – 129 с.
7. Коваленко В. Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления // В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Украинский кардиологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 3-12.
8. Коткожинская С. Г. Характеристика липидтранспортной системы при гипогиперлипидемии // С. Г. Коткожинская, А. И. Гоженко // Буковинский медицинский вестник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 57-59.
9. Никитина В. В. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений // В. В. Никитина, Н. Б. Захарова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 786-790.
10. Оганов Р. Г. Болезни сердца: руководство для врачей // Р. Г. Оганов, И. Г. Фомина. – М.: Литера, 2006. – 1326 с.
11. Шулюко Б. И. Вчера, завтра и сегодня реальной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – № 4 (58). – С. 75-81.
12. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интима артерий у больных ИБС // Н. Б. Кухтина, Т. И. Арефьева, А. М. Арефьева [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 4. – С. 63-69.
13. Barter P. J. Cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk // P. J. Barter, K.-A. Rye // J. Lipid Res. – 2012. – P. 124-130.
14. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy // S. Saliques, J. R. Teysier, C. Vergely [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219. – P. 753-760.
15. Horton J. D. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism // J. D. Horton, J. C. Cohen, H. N. Hobbs // J. Am. Heart Assoc. – 2012. – Vol. 21. – P. 321-327.
16. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology // G. Mancia, Gui de Backer, K. J. Rayner [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – № 28. – P. 247-253.

The Journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1107. (17.12.2013).
© The Author (s) 2014;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Conflict of interest: None declared. Received: 05.01.2014. Revised 15.04.2014. Accepted: 25.04.2014.

17. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zedelddr, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – P. 360–376.
18. Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – № 10 (5). – P. 301–308.
19. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659–663.
20. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619–634.

References

1. Alekperov E. Z. Sovremennyye konseptsii o roli vospaleniya pri ateroskleroze / E. Z. Alekperov, R. N. Nadzhafov // *Kardiologiya.* – 2010. – № 6. – S. 88–91.
2. Gozhenko A. I. Lipoproteinipaza v patologii lipidnogo obmena / A. I. Gozhenko, S. G. Kotyuzhinskaya // *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny.* – 2011. – № 2. – S. 8–13.
3. Gozhenko A. I. Osobennosti lipoproteinipaznoy aktivnosti u bol'nykh s gipogeparinemicheskimi sostoyaniami / A. I. Gozhenko, S. G. Kotyuzhinskaya, V. L. Vasyuk // *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* – 2014. – T. 17, № 1. – S. 29–32.
4. Diagnostika i korektsiya narusheniya lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza // Rossiyskiye rekomendatsii, IV persmotr. – M., 2009. – 80 s.
5. Disfunktsiya endoteliya u lits s otyagoshchennoy po ateroskleroze nasledstvennost'yu / I. A. Kovaleva, G. I. Martsinkevich, T. Ye. Suslova, A. A. Sokolov // *Kardiologiya.* – 2004. – № 1. – S. 39–42.
6. Kirichuk V. F. Disfunktsiya endoteliya / V. F. Kirichuk, P. V. Glybochko, A. I. Ponomareva – Saratov: Izd-vo Saratovskogo med. universiteta, 2008. – 129 s.
7. Kovalenko V. N. Kholesterin i ateroskleroz: traditsionnyye vzglyady i sovremennyye predstavleniya / V. N. Kovalenko, T. V. Talayeva, V. V. Bratus' // *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal.* – 2010. – № 3. – S. 3–12.
8. Kotyuzhinskaya S. G. Kharakteristika lipidtransportnoy sistemy pri gipogeparinemii / S. G. Kotyuzhinskaya, A. I. Gozhenko // *Bukovinskiy medicheskii visnik.* – 2014. – T. 18, № 2. – S. 57–59.
9. Nikitina V. V. Znachenije MSR-1 kak prediktora sosudistikh narusheniy / V. V. Nikitina, N. B. Zakharova // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* – 2010. – T. 6, № 4. – S. 786–790.
10. Oganov R. G. Bolezn' serdtsa: rukovodstvo dlya vrachev / R. G. Oganov, I. G. Fomina. – M.: Litera, 2006. – 1326 s.
11. Shulutko B. I. Vchera, zavtra i segodnya real'noy meditsiny // *Novyye Sankt-Peterburgskie vrachebnyye vedomosti.* – 2011. – № 4 (58). – S. 75–81.
12. Ekspressiya khemokinov i tsitokinov v ateroskleroticheskikh blyashkakh i intime arteriy u bol'nykh IBS / N. B. Kukhtina, T. I. Aref'eva, A. M. Aref'eva [i dr.] // *Terapevticheskiy arkhiv.* – 2008. – № 4. – S. 63–69.
13. Barter P. J. Cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk / P. J. Barter, K.-A. Rye // *J. Lipid Res.* – 2012. – P. 124–130.
14. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy / S. Saliques, J. R. Teysier, C. Vergely [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 219. – P. 753–760.
15. Horton J. D. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism / J. D. Horton, J. C. Cohen, H. H. Hobbs // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 21. – P. 321–327.
16. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology / G. Mancia, Gui de Backer, K. J. Rayner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 247–253.
17. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zedelddr, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – P. 360–376.
18. Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – № 10 (5). – R. 301–308.
19. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659–663.
20. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619–634.

References

1. Alekperov EZ Current concepts of the role of inflammation in atherosclerosis / EZ Alekperov, RN Nadzhafov // *Cardiology.* – 2010. – № 6. – S. 88–91.
2. Gozhenko AI Lipoprotein lipase in lipid metabolism pathology / AI Gozhenko, SG Kotyuzhinskaya // *Actual problems of transport medicine.* – 2011. – № 2. – S. 8–13.
3. Gozhenko AI Features lipoprotein lipase activity in patients with gipogeparinemicheskimi states / AI Gozhenko, SG Kotyuzhinskaya VL Vasyuk // *Tauride Medico-Biological Bulletin.* – 2014. – T. 17, № 1. – S. 29–32.
4. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis // Russian p The recommendations, IV revision. – M., 2009. – 80.
5. Endothelial dysfunction in patients with atherosclerosis burdened by heredity / I. A. Kovalev, G. I. Marcinkiewicz, T. E. Suslov, A. A. Sokolov // *Cardiology.* – 2004. – № 1. – S. 39–42.
6. Kirichuk F. Endothelial dysfunction / VF Kirichuk PV Glybochko, A. Ponomarev – Saratov: Saratov State honey. University, 2008. – 129 p.
7. Kovalenko VN Cholesterol and Atherosclerosis: traditional views and modern ideas / VN Kovalenko, TV Talayeva, VV / brother // *Ukrainskiy kardiologicheskii magazine.* – 2010. – № 3. – P. 3–12.
8. Kotyuzhinskaya SG Feature lipid-transport system at gipogeparinemii / SG Kotyuzhinskaya AI Gozhenko // *Bukovynska medicheskii visnyk.* – 2014. – T. 18, № 2. – S. 57–59.
9. V. Nikitin V. Meaning of MCP-1 as a predictor of vascular disorders / VV Nikitin, NB Zakharova // *Saratov Journal of Medical Scientific.* – 2010. – T. 6, № 4. – S. 786–790.
10. Oganov RG Heart disease: a guide for physicians / R. G. Oganov, I. G. Fomina. – M.: Letter, 2006. – 1326.
11. Shulutko BI Yesterday, today and tomorrow, the real medicine // *New St. Petersburg medical statements.* – 2011. – № 4 (58). – S. 75–81.
12. Expression of chemokines and cytokines in atherosclerotic plaques and intima of arteries in patients with coronary artery disease / N. B. Kukhtina, T. I. Aref'eva, A. M. Aref'eva [et al.] // *Therapeutic Archives.* – 2008. – № 4. – S. 63–69.
13. Barter PJ Cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk / PJ Barter, K.-A. Rye // *J. Lipid Res.* – 2012. – P. 124–130.
14. Circulating leukocyte telomere length and oxidative stress: a new target for statin therapy / S. Saliques, JR Teysier, C. Vergely [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 219. – P. 753–760.
15. Horton JD PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism / JD Horton, JC Cohen, HH Hobbs // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 21. – P. 321–327.
16. Guidelines for the Management of arterial hypertension: The Task Force for Management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology / G. Mancia, Gui de Backer, KJ Rayner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 247–253.
17. Kleemann R. Cytokines and Atherosclerosis: comprehensive review of Studies in mice / R. Kleemann, S. Zedelddr, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – P. 360–376.
18. Kotyuzhinskaya S. State lipid transport system in patients with severe conditions, which are accompanied by hyperheparinemia / S. Kotyuzhinskaya, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences.* – 2013. – № 10 (5). – P. 301–308.
19. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, JJ Michal, XL Wu [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 659–663.
20. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619–634.