

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616-092

Титов В.Н.¹, Осипов Г.А.², Тарарак Э.М.¹, Годков М.А.²

Жирные кислоты ткани сонных артерий в области атером и липидных пятен. Единение патогенеза синдрома атеросклероза и его симптома — атероматоза интимы артерий

¹ — ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России Москва, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а

² — НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского Комитета здравоохранения г.Москвы, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором на операционном материале показано, что основу атероматозных масс в сформированных бляшках составляют, главным образом, производные эссенциальных полиеновых жирных кислот (ЭС поли-ЖК) и спирта холестерина. Они подвергнуты афизиологичному катаболизму (гидролизу) в лизосомах оседлых макрофагов как компоненты макромолекул белка, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При избытке пальмитиновых триглицеридов apoB-100 в ЛПНП не сформировал лиганд; в крови безлигандные ЛПНП стали биологическим «мусором» и их поглощают оседлые макрофаги интимы через рецепторы мусорщика. Когда лигандные ЛПНП физиологично поглощают клетки через apoB-100 рецепторы, катаболизм их (окисление) происходит не в лизосомах, а в пероксисомах. Липидные пятна — результат функционального липоидоза клеток, которые реализуют биологическую реакцию воспаления; инициирует липоидоз — белок-вектор переноса ЖК — C-реактивный белок. Формирование безлигандных ЛПНП — основа дефицита в клетках ЭС поли-ЖК и клинической картины синдрома атеросклероза. Атероматоз интимы артерий эластического типа — основной клинический симптом атеросклероза. Интима — место сбора и утилизации биологического мусора больших размеров (более 70 кДа) из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды.

Ключевые слова: жирные кислоты; холестерин; сонные артерии; атеросклероз; атероматоз

Titov V.N.¹, Osipov G.A.², Tararak E.M.¹, Godkov M.A.²

Fatty acid composition in the carotid artery tissue in the atheromatosis and lipid spot areas. Universal pathogenesis of the atherosclerosis syndrome and its symptom of intimal atheromatosis

¹ — Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health

² — N.V. Sklifosovsky Institute of Emergency Aid

Gas chromatography with mass spectroscopy detection have shown that the major components of atheromatous masses in formed atherosclerotic plaques (surgery material) are the derivatives of essential polyenic fatty acids (ES poly-FA) and of the alcohol cholesterol. They undergo nonphysiological catabolism (hydrolysis) in the lysosomes of resident macrophages as components of protein macromolecules, low-density lipoproteins (LDL). In excess of palmitic triglycerides apoB-100 of LDL does not form ligand, and ligand-free LDL become biological «rubbish» in the circulation. They are uptaken via scavenger receptors by resident macrophages in the intima. When ligand LDL are physiologically uptaken via apoB-receptors, they are catabolized (oxidized) in peroxisomes but not in lysosomes. Lipid spots result from functional cellular lipoidosis which fulfills the biological reaction of inflammation and initiate the lipoidosis — vector protein for FA transport — C-reactive protein pathway. Formation of ligand-free LDL lays the basis for intracellular ES poly-FA deficiency and clinical manifestations of the atherosclerosis syndrome. Intima is the spot where large-molecular-weight (>70 kD) biological rubbish is collected and utilized from a local intravascular pool of the intercellular medium.

Key words: fatty acids; cholesterol; carotid arteries; atherosclerosis; atheromatosis

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., руководитель лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, e-mail: vn_titov@mail.ru

Несмотря на достижения в лечении осложнений атеросклероза и атероматоза, и до настоящего времени не удалось:

- а) окончательно понять патогенез атеросклероза [1];
- б) объяснить морфологическую основу и локализацию патологического процесса [2];

в) отработать эффективные меры профилактики [3].

Почему апоВ-100 липопротеины (ЛП) из внутрисосудистого пула межклеточной среды оказываются в интима артерий эластического и смешанного типа? Этот афизиологичный процесс — реализация монослоем эндотелия активной, биологической реакции трансцитоза; это целенаправленный, энергозависимый перенос липопротеинов (ЛП) из сосудистого русла в интиму артерий [4]. Биологически роль спирта холестерина (ХС) столь велика, что его quantum sates синтезирует *in situ de novo* (из уксусной кислоты) каждая животная клетка; и ни одна из клеток не нуждается в подвозе ХС. В то же время, от каждой из клеток ХС необходимо отвозить, наравне с мочевиной и CO_2 . С позиций физической химии и общей биологии, клетки активно (рецепторно) поглощают полиеновые жирные кислоты (ПНЖК) только в неполярной форме, которая образуется при этерификации их спиртом ХС. Все раздельно, последовательно сформировавшиеся на ступенях филогенеза ЛП высокой плотности (ЛПВП), ЛП низкой плотности (ЛПНП) и наиболее поздняя, инсулинзависимая система ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) [5], предназначены, в первую очередь, для переноса ЖК — насыщенных, моноеновых, ненасыщенных (НЖК, МЖК, ННЖК) и ПНЖК. Все тесты, которые использованы в диагностике атеросклероза (ХС плазмы крови, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП), оценивают перенос ЖК в ЛП в форме эфиров со спиртами [6]. Спирт глицерин этерифицирует НЖК, МЖК и ННЖК с образованием неполярных триглицеридов (ТГ); спирт ХС превращает полярные ПНЖК в неполярную форму эфиров ХС, точнее в этерифицированные холестерином ПНЖК.

Теория гиперхолестеринемии по Н.Н. Аничкову постулирует экзогенное происхождение всех нарушений *in vivo*, в том числе и атероматоза интимы артерий — основного клинического симптома атеросклероза [7]. Причиной столь распространенной в популяции Ното сариенс «метаболической пандемии», как атеросклероз, является нарушение биологической функции трофологии (функции питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). Основным же патогенетическим фактором атеросклероза реально является не гиперхолестеринемия, а афизиологично высокое содержание в пище С16:0 пальмитиновой НЖК. Если заменить гиперхолестеринемию на экзогенную пальмитиновую НЖК, мно-

гие стороны атеросклероза станут более понятными [8]; пища в равной мере становится афизиологичной, если сформировать избыток не ХС, а пальмитиновой НЖК. Для экспериментов с ХС удачно выбран грызун — кролик с его особым переносом к клеткам ЖК в ЛП, который сходен с приматами. На многих же иных видах животных, модель экзогенной гиперхолестеринемии, воспроизвести не удастся. Важный постулат холестериновой теории состоит в том, что основой профилактики атеросклероза является нормализация биологической функции трофологии, функции питания.

Мы рассматриваем патогенез атеросклероза как патологию ЖК и с этих позиций объясняем особенности воспалительного и деструктивного процесса — атероматоза, который формируется в интима артерий, включая матрикс интимы, липидные пятна, пенные клетки (лаброциты), стабильные и склонные к разрыву атероматозные бляшки. Какие же физико-химические и биохимические изменения в ЛП являются основой того, что ЛПОНП и ЛПНП оказываются в интима? Каковы биологические основы процесса, в результате которого формируются гидрофобные, атероматозные массы, клеточный детрит и стеноз просвет артерий? Какие ЖК преобладают в плотных и склонных к разрыву мягких атероматозных бляшках? Для выяснения этого, мы определили состав ЖК в липидах, которые содержат интима + медиа сонных артерий, которые удалены при эндартерэктомии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения — динамически значимого стеноза а. carotis. Степень нарушения кровообращения мозга достоверно отражают:

- а) толщина интимы + медиа при сонографии;
- б) площадь атероматозного поражения интимы сонных артерий;
- в) концентрация пальмитиновой НЖК в сыворотке крови [9].

Методика

Исследован операционный материал 19 пациентов; проведено удаление *ad mass* интимы + медиа а. carotis в зоне бифуркации. До определения ЖК и стерингов, ткани хранили в морозильнике при температуре $70^{\circ}C$. Для анализа использовали кусочки ткани сонных артерий:

- 1) без признаков атероматоза;
- 2) ткань липидного пятна;
- 3) края атероматозной бляшки;
- 4) центральной ее части.

Вырезали кусочки ткани (5—15 мг), взвешивали, помещали в стеклянный виал с винтовой крышкой и тефлоновой прокладкой, заливали 400 мкл 1М соля-

ной кислоты в метаноле, плотно завинчивали и подвергали кислотному метанолизу в течение часа при температуре 80°C. К охлажденной реакционной среде добавляли 300 нг стандартного образца (дейтерометиловый эфир тредекановой ЖК). После перемешивания содержимого на вортексе, смеси отстаивали при комнатной температуре в течение 5 мин.

Объединенный экстракт переносили в чистый виал, высушивали 7 мин. при температуре 80°C; к сухому остатку добавляли 25 мкл N,O-, бис(триметилсилил)-трифторацетамида и прогревали при +80°C 9 мин. Для анализа смеси метиловых эфиров ЖК в объеме 2 мкл вводили в инжектор газового хроматографа модели АТ-5973, фирма Agilent Technologies Inc, США. Хроматографию метиловых эфиров ЖК проводили на капиллярной колонке с метилсиликоновой неподвижной фазой модели HP-5ms этой же фирмы длиной 25 м и диаметром 0,25 мм; газ-носитель гелий. Режим анализа — программированный; скорость нагрева термостата колонки 7°C/мин в диапазоне 140-320°C. Выдержка 0,5 мин при начальной температуре и 3,5 мин при конечной. Температура испарителя 280°C; температура интерфейса 270°C. Масс-спектрометр квадрупольный с ионизацией электронами (70 эВ) использован в режиме селективных ионов (масс-фрагментографии) при периодическом сканировании до 30 ионов в пяти временных интервалах. Количество ЖК рассчитано согласно величине пиков на хроматограмме и внутреннего стандартного образца [10].

Использовали программное обеспечение, которое заложено в компьютере масс спектрометра; включая и библиотеку данных для идентификации ЖК. В таблицах представлено содержание индивидуальных ЖК в мкг/мг влажной ткани. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0». Данные представлены в виде средних значений ($M \pm SD$). Сравнительный анализ количественных признаков проводили с помощью U критерия Манна-Уитни; различие считали достоверным при $p \leq 0,05$. Использование масс-спектрометрического детектора позволило определить:

а) содержание в ткани интимы + меди а. carotis физиологичных ЖК с четным числом атомов С, включая среднецепочечные, длинноцепочечные и очень длинноцепочечные НЖК, МЖК, ННЖК и ПНЖК с уменьшенным числом двойных связей (ДС);

б) среди них мы выделили метаболиты и продукты окисления in situ ПНЖК;

в) афизиологичные НЖК и МЖК с нечетным числом атомов С;

г) группу стеринов: холестерин, продукты его окисления, сквален и β -ситостерин.

Результаты представлены в таблицах. Ограниченное число проб сузило возможности статистической обработки результатов. Однако мы рассматриваем эту работу как пилотную, не только в плане комплексной оценки метаболических (катаболических) превращений ЖК и стеринов, но, в первую очередь, как иную оценку патологии формирования атероматозной массы липидов и биологической реакции воспаления; вначале это патология поглощения клетками НЖК и, а в конечном итоге, ПНЖК.

Использованы четыре участка для взятия проб:

- проба 1 — это «фоновая» величина с чем сопоставлялись результаты;

- проба 2 — липидное пятно; для верификации является ли оно ранним проявлением атероматоза или это физиологичный процесс — функциональный липоидоз клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ);

- проба 3 — краевая зона бляшки, отражающая активность биохимических процессов в интиме, пролиферацию клеток, рост бляшки, в том числе и разрыв покрышки (монослоя эндотелия) на поверхности мягкой бляшки;

- проба 4 — срединная часть бляшки, где биохимические реакции могут быть не столь активными, если не упомянуть о возможных явлениях некроза, эрозии детрита, кристаллах моногидрата ХС, кальцификации некротизированных масс и отложения гемосидерина.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены показатели содержания физиологичных ЖК с четным числом атомов С в ткани сонной артерии. В липидном пятне, по сравнению с неизменной стенкой артерии, не увеличено содержание пальмитиновой НЖК, но вдвое выше количество ω -9 пальмитолеиновой МЖК, почти вдвое больше олеиновой МЖК при понижении стеариновой НЖК и почти двукратно увеличена концентрация линолевой ННЖК. Изменений в содержании ПНЖК — ω -6 арахидоновой (Арахид) и ω -3 докозагексаеновой (Докоза) не произошло, как и увеличение эндогенной ω -9 и экзогенной ω -6 дигомо- γ -линоленовой нена-ЖК. Это афизиологичная, эндогенно синтезированная С20:3 ННЖК, которую клетки используют как предшественник афизиологичных эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов), если поглощение физиологичных Арахид, Эйкоза и Докоза ПНЖК оказывается блокированным. В использованном нами методе, на хроматограмме нет пиков ω -6- и ω -3 С18:3 линоленовой ННЖК, как и ω -3 С20:5 Эйкоза ПНЖК.

Таблица 1

Содержание физиологических жирных кислот в ткани сонной артерии

№	ЖК: название, формула	Участки ткани артерии			
		1 (n = 4)	2 (n = 4)	3 (n = 8)	4 (n = 3)
1	Миристиновая С 14:0	78,7 ± 9,5	74,3 ± 10,1	84,0 ± 10,3	69,3 ± 11,2
2	Пальмитилолиновая С 16:1 ω-9	128,3 ± 35,8	252,1 ± 44,9*	128,5 ± 17,2	197,2 ± 57,2
3	Пальмитиновая С 16:0	2730,8 ± 354,7	2991,6 ± 231,1	3495,4 ± 378,8*	2809,7 ± 237,5
4	Линолевая С 18:2	962,5 ± 241,0	1658,2 ± 236,0*	1507,5 ± 223,8	1925,3 ± 312,1
5	Олеиновая С 18:1	1393,4 ± 276,5	2289,0 ± 278,5*	1502,4 ± 219,3	3493,1 ± 902,6
6	Стеариновая С 18:0	1995,0 ± 366,2	1653,5 ± 142,1	1852,7 ± 366,3	1491,0 ± 176,1
7	Арахидоновая С 20:4	1039,5 ± 164,0	680,6 ± 76,1	855,4 ± 183,5	622,3 ± 43,0*
8	Дигомо-γ-линоленовая С 20:3	32,2 ± 14,1	56,6 ± 5,0	32,6 ± 11,6	42,0 ± 8,3
9	Дигомо-γ-линоленовая-2 С 20:3	92,7 ± 37,2	94,0 ± 10,2	171,2 ± 55,2	126,0 ± 12,5
10	Докозагексаеновая С 22:6	10,3 ± 2,8	14,3 ± 2,4	31,6 ± 1,6	13,4 ± 1,9

Примечание. * — различия статистически значимы

Таблица 2

Содержание афизиологических жирных кислот в ткани сонной артерии

№	ЖК: название, формула	Участки ткани артерии			
		1 (n = 4)	2 (n = 4)	3 (n = 8)	4 (n = 3)
1	Пальмитолеиновая С 16:1 ω-7	27,7 ± 6,5	46,6 ± 3,6	53,8 ± 6,8	34,3 ± 4,2
2	Изопентадекановая С 15:0	21,8 ± 5,2	23,3 ± 3,2	39,3 ± 2,6	23,0 ± 1,6
3	Гептадеценная С 17:1	21,7 ± 7,1	20,7 ± 3,7	16,6 ± 1,8	12,0 ± 1,6
4	Маргариновая С 17:0	76,3 ± 10,6	77,4 ± 8,8	80,1 ± 11,5	67,3 ± 6,8
5	Антеизогептадеценная С 17:1	29,2 ± 7,6	27,9 ± 3,1	12,5 ± 4,5	16,3 ± 4,5
6	Цис-вакценовая С 18:1 ω-11	259,5 ± 65,5	268,1 ± 44,2	1042,8 ± 149,1*	234,6 ± 65,3
7	Трикозановая С 23:0	22,7 ± 7,5	31,1 ± 4,6	34,2 ± 10,0	39,6 ± 6,2
8	Тетракозановая С 24:0	183,8 ± 63,8	185,3 ± 38,8	364,5 ± 106,5	198,3 ± 19,3

Примечание. * — различия статистически значимы

Таблица 3

Содержание в ткани сонной артерии производных ПНЖК

№	ЖК: название, формула	Участки ткани артерии			
		1 (n = 4)	2 (n = 4)	3 (n = 8)	4 (n = 3)
1	Эйкозодиеновая С 20:2	23,5 ± 9,3	12,7 ± 4,5	30,3 ± 9,0	201, ± 0,6
2	Эйкозеновая С 20:1	34,2 ± 5,3	33,5 ± 4,1	24,0 ± 8,4	35,6 ± 4,3
3	Эйкозановая С 20:0	76,5 ± 12,5	52,7 ± 10,1	79,7 ± 25,8	52,6 ± 2,5
4	Докозатетраеновая С 22:4	131,0 ± 16,8	115,4 ± 51,2	80,0 ± 26,0	38,3 ± 14,1*
5	Докозатриеновая С 22:3	16,7 ± 8,19	16,7 ± 7,5	36,2 ± 16,3	8,6 ± 2,3
6	Докозодиеновая С 22:2	8,1 ± 2,1	6,27 ± 2,0	5,12 ± 1,3	4,9 ± 0,4
7	Докозеновая С 22:1	39,3 ± 1,3	14,7 ± 5,1	16,2 ± 4,1	9,3 ± 0,7
8	Докозановая С 22:0	14,2 ± 4,5	7,5 ± 2,3	11,7 ± 8,8	4,5 ± 0,8
9	Тетракозеновая С 24:1	183,8 ± 63,8	185,3 ± 38,8	364,5 ± 106,6	198,3 ± 19,3
10	Тетракозановая С 24:0	221,5 ± 50,1	109,7 ± 54,3	215,2 ± 54,6	177,1 ± 12,6

Примечание. * — различия статистически значимы

Среди афизиологичных ЖК (табл. 2) увеличилось содержание ω -7 пальмитолеиновой МЖК, при неизменном уровне иных экзогенных и эндогенных афизиологичных ЖК. Часть ЖК могут быть синтезированы бактериями толстого кишечника (микробиотой) [11]. При оценке окисления и деградации метаболитов ПНЖК, (табл. 3), отмечено снижение содержания эйкозодиеновой ННЖК и двукратное уменьшение тетракозановой НЖК. Это можно расценивать как снижение физиологичного поглощения клетками ПНЖК в условиях их алиментарного дефицита.

Одновременно в области липидного пятна происходит усиление катаболизма ХС (табл. 4), при двукратном увеличении концентрации сквалена, полторном возрастании ХС, малом изменении оксхолестерина и четырехкратном увеличении β -ситостерина. Суммируя полученные результаты, можно полагать, что липидное пятно морфологически и функционально, физиологично выявляют локализацию (колонию) оседлых макрофагов. Эти клетки поглощают много липидов и ЖК в ЛПОНП или ЛПНП, по сравнению с неизменной стенкой а. carotis. Липидное пятно отражает особенности ЖК в липидах тех ЛПОНП и ЛПНП, которые оседлые макрофаги интимы усиленно поглощают при реализации биологической функции адаптации. Вероятно, это происходит при реализации иного поглощения ЛПОНП, чем апоЕ/В-100 и апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. На это указывает выраженное увеличение содержания в липидном пятне олеиновой МЖК, по сравнению с пальмитиновой НЖК и повышение содержания ω -9, так и ω -7 пальмитолеиновой МЖК. При этом усилен метаболизм (катаболизм) возросшего количества поглощенного клетками в составе ЛП спирта ХС, который клеткам не нужен. Вероятно, в составе поглощаемых клетками ЛПНП, действительно понижено содержание ПНЖК.

Край атероматозной бляшки — место активной реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления. Здесь реализованы:

- а) биохимические и цитологические реакции увеличения размеров (роста) бляшки;
- б) формируются новые «пенистые» клетки;

в) условия для разрыва покрывки мягких атером.

По сравнению с неизменной стенкой артерии, в краевой зоне, в большей мере, чем и в липидном пятне, увеличено содержание пальмитиновой НЖК, но меньше олеиновой МЖК, стеариновой НЖК и Арахидиновой ПНЖК. Почти вдвое увеличена концентрация ω -9 С20:3 дигомо- γ -линоленовой ННЖК и в три раза содержание Докоза. Это можно расценивать так, что в краевой зоне на фоне гибели одних пенистых клеток происходит формирование новых, которые накапливают ПНЖК в форме катаболитов, эфиров со спиртом ХС. Одновременно в краевой зоне бляшки вдвое увеличено содержание ω -7 пальмитолеиновой МЖК, в 4 раза возросла концентрация афизиологичной ω -11 цис-вакценовой МЖК и вдвое тетракозановой НЖК. Среди метаболитов ПНЖК увеличено количество только тетракозановой НЖК; ее содержание, по сравнению с липидным пятном, увеличено вдвое. В краевой зоне метаболизм ХС проходит более активно, но во многом афизиологично, что и отличает афизиологичные бляшки от физиологичных процессов в липидном пятне.

В середине атероматозной бляшки несколько меньше содержание пальмитиновой НЖК, по сравнению с краевой зоной, в 2 раза большее количество линолевой ННЖК, вдвое увеличено количество олеиновой МЖК, меньше стеариновой НЖК и в два раза меньше Арахидиновой ПНЖК. По сравнению с краем бляшки, в 4 раза меньше цис-вакценовой афизиологичной НЖК и вдвое тетракозановой НЖК. В средней части бляшки в меньшей мере происходит катаболизм ПНЖК при насыщении их двойных связей (с 5—6 ДС до 2—3) и укорочении цепи ЖК. По сравнению с неизменной стенкой, в середине бляшки увеличена концентрация сквалена и ситостерина и в меньшей мере содержание ХС и оксхолестерина.

Физико-химические и биохимические реакции формирования атероматозных масс, липидного детрита в интима артерий, как и механизмы разрыва покрывки мягких атером привлекают внимание исследователей в течение длительного времени. В составе бляшек (материал аутопсий) нарушен состав ЖК, по сравнению с интактными неповрежденными участками артерий

Содержание стеридов в ткани стенки сонной артерии

Таблица 4

№	Стериды	Участки ткани артерии			
		1 (n = 4)	2 (n = 4)	3 (n = 8)	4 (n = 3)
1	Сквален	140,5 ± 20,8	285,9 ± 62,8*	220,3 ± 53,8	227,3 ± 15,8
2	Холестерин	11065,2 ± 2474,0	16846,9 ± 1101,3	16308,5 ± 1395,1	13779,8 ± 1299,3
3	Оксхолестерин	37,8 ± 12,5	59,13 ± 2,8	89,7 ± 20,6	75,6 ± 8,5
4	β -ситостерол	37,4 ± 5,8	144,6 ± 13,1	49,6 ± 12,8	63,6 ± 9,6

Примечание. * — различия статистически значимы

[12]; в ЖК уменьшается число ДС и укорачивается длина цепи. Особенности липидов (липидома) [13] атероматозных масс наиболее часто оценивают методом газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Используют также метод ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [14], включая и внутрисосудистое его применение *in vivo* [15], а также позитронно-эмиссионную томографию [16]. Синтез пальмитиновой НЖК из [¹⁴C]ацетата происходит физиологично и в клетках артериальной стенка [17] параллельно с отложением в интима атероматозных масс; применены методы иммуноморфологии [18] и микробиологии. Однако важно понять, в силу каких анатомических и функциональных причин *in vivo*, клетки монослоя эндотелия переносят и концентрируют в интима артерий только эластического типа и только апоВ-100 ЛП, но не ЛПВП. ЛПОНП и ЛПНП, выделенные из ткани интима + медиа а. carotis, по составу липидов, размерам и форме (данные электронной микроскопии с негативным контрастированием) во-многом сходны с теми ЛП, которые циркулируют в кровотоке. Однако и первые, и вторые выражено отличаются от ЛП, которые циркулируют в крови здоровых добровольцев [19]. ЛПНП, которые монослой эндотелия переносит в интиму артерий, это афизиологичные ЛП с измененным составом ЖК. В них апоВ-100 не сформировал апоВ-100 лиганд и поэтому их не могут поглотить клетки путем активного, рецепторного эндоцитоза; в крови они становятся биологическим «мусором». Вот их-то клетки монослоя эндотелия и переносят их в интиму артерий — в локальный пул сбора и утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистой межклеточной среды, из плазмы крови [20].

Используя методы липидологии (липидома) при применении ЯМР спектроскопии, в тканях и биологических жидкостях можно определить более 150 липидов [21]; в атероматозной массе артерий удается выявить только 24 липида. В атероматозной массе интимы в отсутствии клеток существенно меньше ЖК с более чем двумя ДС [12]; если же обратить внимание на положение ДС в цепи атомов углерода, оказывается, что большинство из них это продукты катаболизма ω -3 и ω -6 ПНЖК и спирта ХС, которым они этерифицированы. Образование катаболитов ПНЖК, есть результат сатурации (насыщения) их и укорочения (табл. 3). Это дает основание говорить, что атероматозные массы в интима артерий при атеросклерозе образованы в результате того, что:

а) безлигандные ЛПНП как биологический «мусор», в интима поглощают оседлые макрофаги через сквенджер-рецепторы (рецепторы-мусорщики); при этом макрофаги «воспринимают» ЛПНП как макромолекулы белка;

б) ЛП подвергаются протеолизу в лизосомах; в результате этого макрофаги катаболизируют ПНЖК с 4-6 ДС с образованием НЖК и МЖК;

в) накопление в цитозоле макрофагов катаболитов ПНЖК, ННЖК и ХС и образует пенные клетки (лаброциты); далее

г) пенные клетки путем экзоцитоза выводят атероматозные массы в интиму или детрит ПНЖК оказываются в матриксе в результате гибели макрофагов (лаброцитов) по типу некроза. Так происходит формирование основных компонентов атероматозного детрита. Пальмитиновую НЖК и олеиновую МЖК, которых порой много в ЛПОНП с плотностью ЛПНП, макрофаги и мигрировавшие из кровотока моноциты гематогенного происхождения, окисляют в митохондриях при синтезе АТФ. Функции макрофагов, утилизация ими биологического «мусора» (в частности, безлигандных ЛПНП) требует большого количества АТФ. Почему же после утилизации макрофагами ЛПНП остается столь много катаболитов ЖК и ХС?

Высокая функциональная активность специализированных фагоцитов, — «чистильщиков», реализована в полной утилизации эндогенных флогогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) и экзогенных, инфекционных патогенов. В то же время филогенетически ранние макрофаги интимы артерий не могут гидролизовать два субстрата: а) ПНЖК этерифицированные спиртом ХС и гем гемоглобина. Разобраться в происходящем можно на основании филогенетической теории общей патологии [22]. Макрофаги начали функцию на ранних ступенях филогенеза, когда не было синтеза апоВ-100 и ЛПНП; все ЖК они поглощали (и поглощают) пассивно из ЛПВП; апоВ-100 рецепторов на мембране макрофагов нет. Филогенетически ранние макрофаги не поглощают ЛПНП и в лизосомах они не имеют кислых гидролаз, которые могли бы гидролизовать эфиры ХС. Когда макрофаги физиологично поглощают ЛПНП через апоВ-100 рецепторов, превращения их в клетках происходят в иных органеллах — пероксисомах, а не лизосомах. Однако через рецепторы-мусорщики макрофаги поглощают ЛПНП как макромолекулы белка, не «зная» о содержании в них ПНЖК этерифицированных ХС. Все поглощенные ПНЖК макрофаги в лизосомах превращают в атероматозную массу только после частичного их гидролиза, а не окисления, как это физиологично происходит в пероксисомах; то же происходит и при частичном гидролизе спирта ХС, фосфолипидов и иных субстратов, которые ЛПНП переносят к клеткам. Сколь велико:

а) при нарушении биологической функции питания, содержание пальмитиновой НЖК в пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП;

б) сколь много формируется в крови афизиологич-ных ЛПОНП с плотностью ЛПНП, которые не формируют апоВ-100 лиганд;

в) столь много атероматозной массы из липидов образуют макрофаги в лизосомах, депонируют в цитозоле, формируют пенные клетки и выводят содержимое их в интиму, и тем

г) в большей мере происходит формирование атероматоза — основного клинического симптома/синдрома атеросклероза.

Согласно филогенетической теории общей патологии, ранние в филогенезе макрофаги как универсальные фагоциты, утилизируют и ранние формы гемоглобина. Однако гем гемоглобина — структура тетрапиррола сформировалась, вероятно, в филогенезе позднее, чем макрофаги; поэтому утилизировать его могут только столь же филогенетически поздние клетки селезенки спленоциты, превращая гем (простетическую группу гемоглобина) в две молекулы билирубина. Если же при снижении осмотической резистентности эритроцитов и гемолизе в плазму крови выходит гемоглобин, его связывает специфичный белок острой фазы воспаления гаптоглобин, формируя комплекс гаптоглобин + гемоглобин. Его после физиологичной опсонизации компонентами комплемента клетки моноцита эндотелия выносят в интиму артерий эластического типа, реализуя биологическую реакцию транцитоза в биологической функции эндоекологии. Поглощая комплекс опять-таки как макромолекулу белка, через рецепторы-мусорщики, гидролизуют гемоглобин в лизосомах, гем гидролизуют не подвергается и остается в интиму в форме гемосидерина, компонента атероматозной массы липидов.

Согласно биологии, все, что *in vivo* синтезировано из уксусной кислоты, из ацетата, подлежит метаболическим превращениям в пероксисомах при действии семейства оксидаз. Это относится ко всем ЖК, спирту ХС, каротину, токоферолу, флаваноидам, флавонам, фибратам и глицеринам [23]. Однако ЛПНП, вместе со спиртом ХС, которым этерифицированы ПНЖК, поглощают макрофаги и катаболизируют его не физиологично в пероксисомах, а афизиологично в составе лизосом при действии не оксидаз, а гидролаз. Поэтому в атероматозных массах велико содержание окисленного ХС — моногидрата, который уже в цитозоле макрофагов начинает образовывать кристаллы. Если катаболизм ХС физиологично происходит в пероксисомах гепатоцитов, продуктами его являются физиологичные желчные кислоты, а не ХС моногидрат в форме игольчатых кристаллов. Последние макрофаги выводят в межклеточную среду, используя для этого биологическую реакцию отторжения, реакции шеддинга (shedding). Кристаллов ХС-моногидрата много в больших по площади, плотных, гемо-

динамически мало значимых атероматозных бляшек. Массы липидов, располагаясь в интиму, суживают просвет и вызывают ремоделирование артерий таким образом, что просвет их, даже выражено уменьшенный в диаметре, имеет в сечении круг. Лишенные кровоснабжения, при гипоксии атероматозные массы частично катаболизируются ЖК с включениями элементов РСТ (коллагена и эластина) матрикса интимы артерий, постепенно подвергаются некрозу и кальцификации. Плотные атероматозные бляшки не рвутся, но некротизированные ткани в центральной их части могут подвергаться эрозии. Это инициирует формирование пристеночного тромба с клиническими симптомами нестабильной стенокардии [24]. При этом возможно образование эмболов из некротизированного детрита, как и из массы ТГ.

Наиболее часто разрыву подвержены покрывки мягких атероматозных бляшек, в составе которых много пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК в форме ТГ; они-то и определяют мягкую консистенцию. Разрыв происходит в области переднего «плеча» атероматозной, мягкой бляшки, которое в большей мере испытывает гидродинамическое воздействие потока крови, реализуя афизиологично возросшую реакцию сдвига на поверхности (мембране) эндотелия [25]. К тому же в краевой зоне бляшек наиболее активно скапливаются моноциты — клетки «рекруты» гематогенного происхождения, которые инфильтрируют интиму и постепенно трансформируются в функциональные макрофаги. У края бляшки наиболее активны и биохимические процессы формирования макрофагами атероматозных масс, которые скапливаются в пенных клетках, но еще не в матриксе интимы. В краевой зоне бляшек высоко содержание мРНК для гормонзависимой липазы [26], гормон зависимого фермента, который в макрофагах гидролизует ТГ сразу на четыре части: три молекулы ЖК — полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) и спирт глицерин. В атероматозной ткани а. carotis высоко содержание НЭЖК и ТГ, которые расположены на наружной поверхности плазматической мембраны макрофагов [27].

Формированию острого коронарного синдрома предшествует эмоциональный или физический стресс. Повышение гидродинамического давления на передней плече мягкой бляшки из ТГ может быть тем механизмом, который приводит к ее разрыву [28]. Филогенетически ранние макрофаги, продолжая реализовать биологическую функцию внеклеточного пищеварения, депонируют ТГ не только в липидных каплях цитозоля, но и на наружной поверхности плазматической мембраны. При реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, активация адреналином липолиза в макрофагах акти-

вирует гидролиз и тех ТГ, которые депонированы на плазматической мембране у монослоя эндотелия. В результате быстрой активации липолиза, из одной молекулы неполярных ТГ образуются четыре полярные молекулы (три НЭЖК и гидрофильный спирт глицерин). Объем, занимаемый этими молекулами, становится существенно больше и продукты реакции, изнутри при локальном повышении давления, повреждают покрывку мягкой атеромы. Это может происходить одновременно с реализацией гидродинамического давления, напряжения сдвига на эндотелии, которое действует снаружи бляшки [29]. Избыточное давление выталкивает ткань интимы в просвет артерии и образуется тромб, который закрывает весь просвет артерии, инициируя клиническую картину острого коронарного синдрома.

Определение ЖК, ХС и его метаболитов в области липидного пятна выявило увеличение содержания НЖК и МЖК, снижение концентрации ПНЖК и отсутствие нарушений в метаболизме ХС, при сравнении с непораженной тканью интима + медиа а. саготис. При этом содержание пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК одинаково, но выше фоновых значений [29]. В липидных пятнах нет нарушений катаболизма ПНЖК и спирта ХС, которые характерны для ткани пораженных атероматозом участков артерии. Создается впечатление, что макрофаги в области липидного пятна усилительно поглощают иные ЛП, которые формируют атероматоз. Кроме того, в области липидных пятен выявлено высокое содержание С-реактивного белка [30]. Это дает основание полагать, что формирование липидных пятен в интима — это функционально иной процесс, непосредственно не связанный с атероматозом.

Согласно нашим представлениям, формирование липидных пятен (полос) в интима артерий эластического типа является проявлением биологической функции эндозекологии — поддержания «чистоты» межклеточной среды *in vivo* путем реализации биологической реакции воспаления. Со времен И.И. Мечникова поглощение и окончательную утилизацию функциональными фагоцитами чего-либо *in vivo* мы именуем биологической реакцией воспаления. Согласно филогенетической теории патологии, макромолекулы белка, которые выходят в плазму крови и не имеют в ней функциональной роли, системы организма (Толл-подобные рецепторы моноцитов) [31] воспринимают как биологический «мусор». Он подлежит утилизации функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами) в пуле сбора и утилизации биологического «мусора». Для внутрисосудистого пула межклеточной среды, пул РСТ и оседлые макрофаги располагаются в интима артерий эластического типа. Поэтому все белки с мол. массой более 70 кДа, которые невозможно профильтровать через мембрану гло-

мерул нефрона, физиологично, путем биологической реакции трансцитоза, монослой эндотелия переносит в интиму артерий.

Для утилизации макрофагами биологического «мусора» требуется много энергии, АТФ, большое количество НЖК + МЖК как субстратов для окисления в митохондриях. Мы полагаем, что на ступенях филогенеза эту функцию *in vivo* реализует С-реактивный белок (СРБ) в форме пентамера, пентраксина. Если СРБ мономер является иммуномодулятором, то СРБ пентамер, мы полагаем, это белок — вектор направленного переноса к клеткам НЖК+МЖК для наработки АТФ [32]. На более поздних ступенях филогенеза СРБ стал переносить субстраты для окисления в митохондриях — НЖК+МЖК в форме ТГ в апоЕ/В-100 ЛПОНП. Замусоривание межклеточной среды *in vivo* «мусором» большой мол. массы выявляют Толл-подобные рецепторы; они же инициируют и синтез СРБ. В плазме крови СРБ связывается с ЛПОНП; его инициирует ассоциированная с ЛП фосфолипаза А₂ [33]. СРБ перекрывает апоЕ/В-100 лиганд, сам становится лигандом и переадресует перенос ЛПОНП только к клеткам РСТ, которые выставляют на поверхность кооперативный лиганд СРБ+CD36 — рецептор для ЖК [34]. Так при повышении содержания в плазме крови биологического «мусора» большой мол. массы формируется функциональный липидоз клеток РСТ, которые участвуют в реализации биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления. Поэтому весь биологический «мусор», включая и экзогенные инфекционные патогены (бактерии, хламидии [35], вирусы) оказываются в интима макрофагов. И если мы говорим, что биологическая роль инсулина — это обеспечение энергией биологической функции локомоции, функции движения [36], то биологическая роль СРБ — обеспечение энергией биологической функции эндозекологии, реакции воспаления. Поэтому столь часто липидные пятна выявляют в интима артерий у детей при аутопсии; это физиологичный, достоверный, неспецифичный тест активации биологической реакции воспаления. Липидные пятна в ткани а. саготис являются проявлением функционального липидоза клеток РСТ, выявляя скопление в интима оседлых макрофагов; формирование и исчезновение их является процессом динамичным. При функциональном липидозе макрофаги (все клетки РСТ) активно поглощают ЛПОНП, в которых много пальмитиновой НЖК, олеиновой МЖК, апоЕ, но нет линолевой, линоленовой ННЖК и ПНЖК [37]. Эти-то различия в содержании индивидуальных ЖК между липидным пятном и атероматозом и подтверждают данные, приведенные в таблицах.

Многие авторы полагают, что к деструктивному процессу атероматоза в интима артерий эластического типа присоединяется биологическая реакция воспаления С позиций же филогенетической теории патологии, сбор во внутрисосудистой среде и утилизация функциональными фагоцитами любого биологического «мусора» большой мол. массы являются многоэтапной, но единой биологической реакцией воспаления — удаление из межклеточной среды и утилизация «мусора» большой мол. массы. Если плазма крови «замусорена» любым экзогенным инфекционным патогеном или безлигандными ЛПНП, все этапы биологической реакции воспаления будут теми же, все они подчиняются единому алгоритму. Естественно, что этиологические особенности индивидуальных патогенов добавляют к единому алгоритму специфические черты и клинические симптомы. Напомним, что в реализации биологической функции эндоэкологии (поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*) задействована не только биологическая реакция воспаления, но и иные биологические реакции. Это:

- 1) биологическая реакция экскреции;
- 2) биологическая реакция гидродинамического, артериального давления;
- 3) биологическая реакция трансцитоза;
- 4) биологическая реакция гипертермии;
- 5) биологическая реакция системного воспалительного ответа;
- 6) биологическая реакция компенсаторной противовоспалительной защиты;
- 7) биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета;
- 8) биологическая реакция компенсации;
- 9) биологическая реакция стресса.

И все они действуют в рамках единого алгоритма патогенеза заболевания.

Позитивным в холестериновой теории атеросклероза является то, что основой патогенеза атероматоза названо нарушение биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии — внешнего питания. В эксперименте на кроликах нарушение биологической функции питания вызвано добавлением в пищу избытка ХС, который не является липидом. В популяции человека основой формирования атеросклероза и атероматоза является избыточное содержание в животной пище липидов — пальмитиновой НЖК и ее афизиологичное влияние [38]; одновременно в такой пище увеличено и содержание ХС. Много работ посвящено отдельным этапам патогенеза атеросклероза как синдрома дефицита в клетках ПНЖК и патогенезу его основного клинического проявления — атероматозу. Это разные процессы, но с общим патогенезом. Мы приводим схему (алгоритм) патогенеза раздельно атеросклероза и

атероматоза при наиболее частой из причин [39] — при избытке в пище пальмитиновой НЖК и ее афизиологичным действием [40].

Основными этапами патогенеза атеросклероза являются:

- избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК [41, 42] →
- формирование в гепатоцитах пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП →
- низкая скорость гидролиза пальмитиновых ЛПОНП и медленное формирование апоЕ/В-100 лиганда →
- поглощение клетками только малого количества и только лигандных ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза →
- обретение безлигандными ЛПОНП гидратированной плотности ЛПНП по причине перехода в них ЭС поли-ЖК этерифицированных спиртом ХС из ЛПВП в (формально) ЛПНП →
- низкая скорость гидролиза ТГ в ЛПНП и медленное формирование апоВ-100 лиганда →
- образование безлигандных ЛПНП, которые не могут поглотить клетки путем апоВ-100 →
- превращение безлигандных ЛПНП в биологический «мусор», физиологичная денатурация их нейтрофилами [43] при окислении апоВ-100 [44], опсонизация компонентами комплемента [45] →
- вынос монослоем эндотелия всех базилигандных ЛПНП в интиму артерий — пул утилизации биологического «мусора» из плазмы крови и биологической реакции трансцитоза.

Заметим, что афизиологичных пальмитиновых ЛПОНП гепатоциты образуют в 10-15 раз больше, чем физиологичных линолевых ЛПОНП, в которые в норме переходят из ЛПВП все ПНЖК этерифицированные спиртом ХС. При этом ПНЖК, вместо поглощения их клетками путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза, оказываются в интима артерий, в пуле РСТ — пуле утилизации биологического «мусора». Все это формирует синдром дефицита в клетках ЭС поли-ЖК, проявлением чего и является широкая клиническая симптоматика атеросклероза. Клиническая картина атеросклероза формируется *in vivo* в результате:

- а) синтеза клетками РСТ *in vivo* биологически активных эйкозаноидов — простагландинов (простагландинов), тромбксанов и лейкотриенов не из физиологичных ω -3 С 20:5 Эйкоза и ω -6 С 20:4 Арахид как в норме, которые клетки не поглощают, а из эндогенной ω -6 С 20:3 дигомо- γ -линоленовой ННЖК: при этом вместо эйкозаноидов группы три с тремя ДС, в рамках биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, происходит синтез эйкозаноидов группы 1 с одной ДС; при этом патологические простагландины проявляют свойства

не вазодилатора, а вазоконстриктора; тромбоксаны группы 1 не ингибируют, а активируют агрегацию клеток (тромбоцитов), а лейкотриены активируют любую по этиологии биологическую реакцию воспаления (рисунок).

б) отсутствие в плазматической мембране аминокислот — фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, которые содержат ПНЖК; они вокруг каждого интегрального белка в плазматической мембране формируют менее гидрофобное окружение в выражено гидрофобной мембране из фосфатидхолинов [46]; отсутствие ПНЖК и аминокислот нарушает функцию всех встроенных в мембрану интегральных белков, включая рецепторы, транспортеры субстратов (глюкозные транспортеры), ионов, включая Na^+ , K^+ АТФ-азу, и все физиологические сигнальные системы;

в) снижает окисление клетками в пероксисомах избыточного количества экзогенной пальмитиновой НЖК, которое происходит без образования АТФ; это определено тем, что ПНЖК являются физиологично наиболее активными экзогенными агонистом рецепторов активации пролиферации пероксисом [47].

Суммируя столь многочисленные стороны патогенеза атеросклероза с позиций филогенетической теории общей патологии, его обоснованно именовать синдромом.

С активации функции моноцита эндотелия и реализации биологической реакции трансоцитоза, с выведения безлигандных ЛПНП в интиму артерий эластического типа, начинается патогенез атероматоза. Это, в первую очередь, воспалительный (реализация биологической функции эндоэкологии) и, только во вторую очередь, деструктивный процесс [48], который включает:

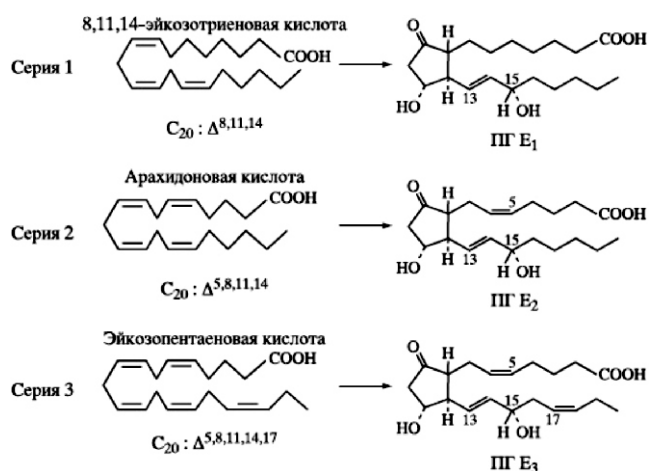
- связывание афизиологических ЛПНП с матриксом интимы [49] →
- синтез оседлыми макрофагами внеклеточных протеаз (металлопротеиназ), секреция их, деструкция матрикса [50] вместе с сорбированным биологическим «мусором»; процесс на уровне паракринных сообществ клеток, как а все иные процессы на этом уровне, регулирует ангиотензин II, который синтезируют клетки РСТ [51] →
- поглощение макрофагами денатурированных ЛПНП через сквенджер-рецепторы (рецепторы — мусорщики) [52] в форме ЛП как макромолекул белка →
- протеолиз апоВ-100 в лизосомах и невозможность гидролиз ЭС поли-ЖК этерифицированных спиртом ХС →
- накопление частично гидролизованных (ПНЖК с меньшим числом ДС) в бляшках [53] вместе с катаболитами ХС (холестерин моногидрат)

в цитозоле макрофагов с формированием пенистых клеток (лаброцитов) →

- выведение катаболитов из макрофагов путем экзоцитоза [54] и выход их при гибели лаброцитов по типу некроза формирует внеклеточную атероматозную массу липидов; расположенная под эндотелием атероматозные массы суживают просвет артерии, вызывают ее ремоделирование и по краю инициируют гибель следующих поколений трансформированных из моноцитов макрофагов [55] при постоянном стремлении этих клеток атероматозные массы повторно фагоцитировать [56] →

- разрыв покрывки мягкой атеромы или эрозия плотной атеромы с большим количеством кристаллов холестерина моногидрата, приводит к деструкции бляшки, формированию атеротромбоза и клинической картине острого коронарного синдрома. После воздействия металлопротеиназ секретированных макрофагами, часть гладкомышечных клеток изменяют свой фенотип [57], из сократительных они становятся секреторными и восполняют количество гидролизованного матрикса в интима; включая гликозамингликаны, волокна коллагена и эластина.

Атероматоз это основной клинический симптом синдрома атеросклероза; это объективное проявление «болезни накопления». Мы полагаем, согласно изложенному нами патогенезу атероматоза формируются и иные нозологические формы «болезней накопления», в частности, болезнь Альцгеймера. При этом заболевании в бляшках которые формируются в межклеточной среде головного мозга формируются включения [58], в котором одновременно с β -амиоидами содержится много неэтерифицированного ХС и



Структура предшественников синтеза эйкозаноидов (эйкозатриеновая НЖК, эйкозатетра- и эйкозопентаеновая ПНЖК) и структура афизиологических простагглинов первой серии, физиологических — второй и высокоактивных — третьей группы. ПГ E₃ — серия простагглиндинов.

апоЕ. Однако синдром атеросклероза нет оснований относить к протеинопатиям, поскольку нарушение конформации апоВ-100 и не образование апоВ-100 лиганда является динамичным, вторичным процессом и определено связыванием апоВ-100 афизиологичного количества экзогенных пальмитиновых ТГ и избыточным формированием одноименных ЛПОНП.

Если в теории экзогенной гиперхолестеринемии заменить спирта ХС на пальмитиновую н-ЖК, основные положения теории остаются в силе, особенно понимание формирования атеросклероза и атероматоза как нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Иницируют синдром атеросклероза и его основной клинический симптом — атероматоз интим артерий эластического типа два фактора;

а) избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК (больше 15% всех ЖК в пище) и, в меньшей мере,

б) избыточное количество в пище углеводов, поскольку почти вся экзогенная ГЛЮ инсулинозависимые гепатоциты и адипоциты используют в липогенезе, в синтезе эндогенной пальмитиновой НЖК.

Факторами, которые противодействуют формированию атеросклероза является высокое содержание в пище среднецепочечных НЖК, МЖК (особенно олеиновой) и ПНЖК; наиболее активно действуют ω -3 ЖК рыбьего жира и морепродуктов [59]. При этом отношение ω -6/ ω -3 ПНЖК должно быть ≤ 5 . Однако при атеросклерозе именно ПНЖК становятся основным субстратом формирования атероматоза. Применение пациентами ω -3 ПНЖК в форме этиловых эфиров в течение нескольких недель перед эндартерэктомией, увеличивает в интима содержание ПНЖК, уменьшает морфологическую картину воспаления и делает бляшку более стабильной.

В книге, которая названа «Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз», мы обратили внимание на то, что атеросклероз *in vivo* наиболее часто инициируется избыточным содержанием в пище пальмитиновой НЖК, а завершается формированием в клетках дефицита ПНЖК. Только при семейной гиперхолестеринемии, при гиперлипотеинемии фенотипа II формирование атеросклероза начинается с дефицита в клетках ПНЖК при нормальном содержании ТГ. Мы полагаем, что семейную гиперхолестеринемию, при отсутствии на мембране апоВ-100 рецепторов можно рассматривать как первичный атеросклероз. В том же случае, когда первично нарушен перенос в составе ЛП и поглощение клетками н-ЖК, формируется гипертриглицеридемия и это является причиной дефицита в клетках ПНЖК, можно рассматривать как вторичный атеросклероз. Поэтому ведущим симптомом, на который в первую

очередь надо обращать пристальное внимание — это гипертриглицеридемия. Именно с нее, с избытка в пище пальмитиновой НЖК начинается формирование не только атеросклероза, но и метаболического синдрома, ожирения и синдрома резистентности к инсулину.

Список литературы

1. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. *Тер. архив.* 1998; 9: 9-16.
2. Тутов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз.* М.; ИНФРА-М.
3. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиол. вестник.* 2010; 1: 1-6.
4. Тутов В.Н. *Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза.* М.: Фонд «Клиника XXI века». Изд-во АЛТУС. 2002.
5. Тутов В.Н. *Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.* М.: Фонд «Клиника XXI века» изд-во АЛТУС; 2002.
6. Kanjuh V., Ostojic M., Lalic N. et al. Low and high density lipoprotein—cholesterol and coronary atherothrombosis. *Med. Pregl.* 2009. 62; 3: 7-14.
7. Аничков Н.М. Перов И. Вирхов: 150 лет изучению клеточной патологии. *Архив патологии.* 2009; 71(1): 3-8.
8. Johnsen S.H., Mathiesen E.B. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2009; 11(1): 21-7.
9. Mahe G., Ronziere T., Laviolle B. et al. An unfavorable dietary pattern is associated with symptomatic ischemic stroke and carotid atherosclerosis. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52(1): 62-8.
10. Osipov G.A., Turova E.S. Studying species composition of microbial communities with the use of gas chromatography-mass spectrometry: microbial community of kaolin. *FEMS Microbiol. Rev.* 1997; 20: 437-46.
11. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Количественный *in situ* анализ микробиоты кишечной стенки и фекалий методом газовой хроматографии — масс спектрометрии. *Клин. лаб. диагн.* 2004; 9: 67-8.
12. Geer F.C., Panganamala R.V., Cornwell D.G. Position of double bonds in the fatty acids of cholesterol esters from human aorta. *Atherosclerosis.* 1970; 12: 63 — 74.
13. Ecroos K., Janis M., Tarasov K. et al. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2010; 12: 273-81.
14. Navaravong L., Steenson C., Sigurdsson G. Coronary plaque type and burden by computed tomography angiography without association to C-reactive protein. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014; 6(6): 260-5.
15. Wildgruber M., Swirski F.K., Zenecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics.* 2013; 3(11): 865-82.
16. Kato K., Schobr O., Ikeda M. et al. Evaluation and comparison of ^{11}C -choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging.* 2009; 36(10): 1622-8.
17. Derlin T., Habermann C.R., Lengyel Z. et al. Feasibility of ^{11}C -acetate PET/CT for imaging of fatty acid synthesis in the atherosclerotic vessel wall. *J. Nucl. Med.* 2011; 52(12): 1848-54.

18. Menezes L.J., Kostze C.W., Agu O. et al. Investigating vulnerable atheroma using combined (18)F-FDG PET/CT angiography of carotid plaque with immunohistochemical validation. *J. Nucl. Med.* 2011; 52(11): 1698-703.
19. Stegeman C., Drozdov I., Shalhoub J. et al. Comparative lipidomics profiling of human atherosclerosis plaques. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4(3): 232-42.
20. Титов В.Н. Интима — биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. *Вестник РАМН.* 2003; 8: 40-3.
21. van Lammeren G.W., Moll F.L., de Borst G.J. Atherosclerotic plaque biomarkers: beyond the horizon of the vulnerable plaque. *Curr. Cardiol. Rev.* 2011; 7: 22-7.
22. Титов В.Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. *Успехи совр. биологии.* 2008; 128(5): 435-52.
23. Wyatt J., Nandish S., Oliveros R. et al. Effect of glitazones on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes patients. *Vasc. Health. Risk. Management.* 2010; 6: 1-8.
24. Kwee R.M., Teule G., van Ostenbrugge R.J. et al. Multimodality imaging of carotid artery plaques: 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2009; 40: 3718-24.
25. Fagerberg B., Ryndel M., Kjell Dahl J. et al. Differences in lesion severity and cellular composition between *in vivo* assessed upstream and downstream sides of human symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *J. Vascular. Res.* 2010; 47: 221-30.
26. Babaev V.R., Fazio S., Gleaves L.A. et al. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 1999; 103(12): 1697-705.
27. Helderma F., Segers D., de Crom R. et al. Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18(5): 527-33.
28. Sahebkar A., Watts G.F. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin. Ther.* 2013; 35(8): 1082-98.
29. Montecucco F., Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin. Interen. Aging.* 2008; 3(2): 341-9.
30. Schilling J., Lai L., Sambandam N. et al. Toll-like receptor-mediated inflammatory signaling reprograms cardiac energy metabolism by repressing peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 signaling. *Circ. Heart. Fail.* 2011; 4(4): 474-82.
31. Титов В.Н., Осипов С.Г. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот. М.: Изд-во фонда «Клиника XXI века»; 2003.
32. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология медицина. М. Тверь: ООО «Изд-во Триада»; 2006.
33. Амелюшкина В.А., Уразалина С.Ж., Коткина Т.И. и др. Секреторная фосфолипаза A₂ и перенос липидов липопротеинами у пациентов с риском сердечно-сосудистой патологии (система SCORE) низкой и средней степени. Диагностическое значение теста. *Клини. лаб. диагн.* 2012; 3: 4-10.
34. Luge A., Turu M.M., Rovira N. et al. Early atherosclerotic plaques show evidence of infection by Chlamydia pneum. *Front. Biosci.* 2012; 4: 2423-32.
35. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М. Тверь: ООО «Изд-во Триада»; 2008.
36. Sala-Vila A., Cofan M., Nunez I. et al. Carotid and femoral plaque burden is inversely associated with the β -linolenic acid proportion of serum phospholipids in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2011; 214(1): 209-14.
37. Merchant A.T., Kelemen L.E., de Koning L. et al. Interrelation of saturated fat, trans-fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(1): 168-74.
38. Seo T., Qi K., Chang C. et al. Saturated fat-rich diet enhances selective uptake of LDL cholesterol esters in the arterial wall. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(8): 2214-22.
39. Mas S., Martinez-Pina R., Martin-Ventura J.L. et al. Local non-esterified fatty acids correlate with inflammation in atheroma plaques of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59: 1292-301.
40. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты — причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. *Клини. лаб. диагн.* 2011; 2: 4-15.
41. Sudheendran S., Chang C.C., Deckelbaum R.J. N-3 vs. Saturated fatty acids: effects on the arterial wall. Prostaglandins. Leukot. Essent Fatty. Acids. 2010; 82(4-6): 205-9.
42. Шойбонов Б.Б., Баронец В.Ю., Панченко Л.Ф. и др. Простой способ определения модифицированных липопротеинов низкой плотности. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2012; 2: 77-83.
43. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Роль перекисно-модифицированных липопротеидов в механизмах развития митохондриальной дисфункции сосудов при атеросклерозе. *Бюлл. ВШЦ СО РАМН.* 2008; 4(62): 85-9.
44. Кашкин К.П., Дмитриева Л.Н. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. *Клини. лаб. диагн.* 2000; 7: 25-32.
45. Rossmeisl M., Jilkva M., Kuda O. et al. Metabolic effects of n-3 PUFA as phospholipids are superior to triglycerides in mice fed a high-fat diet: possible role of endocannabinoids. *PLoS One.* 2012; 7(6): e38834. doi: 10.1371/journal.pone.0038834.
46. Mozaffarian D., Wu J.H. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J. Nutr.* 2012; 142(3): 614-25.
47. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М. Тверь: ООО «Изд-во Триада»; 2008.
48. Душкин М.И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль. *Биохимия.* 2012; 77(4): 419-32.
49. Fujimoto S., Hartung D., Ohshima S. et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(3): 1847-57.
50. Cipollone F., Fazio M., Iezzi A. et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E₂-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation.* 2004; 109: 1483-8.
51. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Vivanco F. et al. Biology of atherosclerotic plaques: what we are learning from proteomic analysis. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72: 18-29.
52. Smith D.D., Tan X., Tawfik O. et al. Increased aortic atherosclerotic plaque development in female apolipoprotein E-null mice is associated with elevated thromboxane A₂ and decreased prostacyclin production. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 61(3): 309-16.
53. Ouimet M., Marcel Y.L. Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells. *Arterioscler. Thromb. Vac. Biol.* 2012; 32: 575-81.

54. Zhao Q., eng T., Zhao X. et al. Imaging of atherosclerotic aorta of rabbit model by detection of plaque inflammation with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Chinese. Med. J.* 2011; 124(6): 911-7.

55. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М.; Изд-во «Реафарм». 2005. Тодоров С.С. Гладкие миоциты в патологии сердечно-сосудистой системы. *Росс. кардиол. журнал.* 2009; 5: 91-4.

56. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О. и др. Протеинопатии — формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. *Мол. биол.* 2012; 46(3): 402-15.

57. Harris W. Omega-3 fatty acids: the «japanese» factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(6): 425-7.

58. Zampelas A. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010; 212(1): 34-5.

Поступила 18.08.14

References

1. Chazov T.I. History of the study of atherosclerosis: the truth of the hypothesis, speculation. *Terapevticheskiiy arhiv.* 1998; 9: 9-16. (In Russian)

2. Titov V.N. *Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez jktpytq zivilizazii. Atherosclerоз.* М.; INFRA-M. 2014. (In Russian)

3. Kuharchuk V.V., Tararak E.M. Atherosclerosis from AL Myasnikov to the present day. *Kardiologicheskiiy vestnik.* 2010; 1: 1-6. (In Russian)

4. Titov V.N. *Atherosclerоз kak patologiya polienovyh girnyh kislot. Biologicheskiiye osnovy teorii aterogeneza.* М.; Fond «Klinika XXI veka». Izdatel'stvo ALTUS. 2002. (In Russian)

5. Titov V.N. *Atherosclerоз kak patologiya polienovyh girnyh kislot. Biologicheskiiye osnovy patogeneza, diagnostiki, profilaktiki I iteheniya aterosclerозa.* М.; Fond «Klinika XXI veka». Izdatel'stvo ALTUS. 2002. (In Russian)

6. Kanjuh V., Ostojic M., Lalic N. et al. Low and high density lipoprotein—cholesterol and coronary atherothrombosis. *Med. Pregl.* 2009. 62; 3: 7-14.

7. Anichkov N.M., Perov I. Virchow 150 years to the study of cellular pathology. *Arkhiv patologii.* 2009; 71(1): 3-8. (In Russian)

8. Johnsen S.H., Mathiesen E.B. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2009; 11(1): 21-7.

9. Mahe G., Ronziere T., Laviolle B. et al. An unfavorable dietary pattern is associated with symptomatic ischemic stroke and carotid atherosclerosis. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52(1): 62-8.

10. Osipov G.A., Turova E.S. Studying species composition of microbial communities with the use of gas chromatography-mass spectrometry: microbial community of kaolin. *FEMS Microbiol. Rev.* 1997; 20: 437-46.

11. Osipov G.A., Parfenov A.I., Verhovzeva N.V. I drugie. Quantitative analysis of microbiota in situ intestinal wall and faeces by gas chromatography — mass spectrometry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2004; 9: 67-8. (In Russian)

12. Geer F.C., Panganamala R.V., Cornwell D.G. Position of double bonds in the fatty acids of cholesterol esters from human aorta. *Atherosclerosis.* 1970; 12: 63-74.

13. Ecroos K., Janis M., Tarasov K. et al. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2010; 12: 273-81.

14. Navaravong L., Steenson C., Sigurdsson G. Coronary plaque type and burden by computed tomography angiography without association to C-reactive protein. *N. Am. J. Med. Sci.* 2014; 6(6): 260-5.

15. Wildgruber M., Swirski F.K., Zenecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics.* 2013; 3(11): 865-82.

16. Kato K, Schobr O., Ikeda M. et al. Evaluation and comparison of ¹¹C-choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur. J. Nucl. Mol. Imaging.* 2009; 36(10): 1622-8.

17. Derlin T., Habermann C.R., Lengyel Z. et al. Feasibility of ¹¹C-acetate PET/CT for imaging of fatty acid synthesis in the atherosclerotic vessel wall. *J. Nucl. Med.* 2011; 52(12): 1848-54.

18. Menezes L.J., Kostze C.W., Agu O. et al. Investigating vulnerable atheroma using combined (18)F-FDG PET/CT angiography of carotid plaque with immunohistochemical validation. *J. Nucl. Med.* 2011; 52(11): 1698-703.

19. Stegeman C., Drozdov I., Shalhoub J. et al. Comparative lipidomics profiling of human atherosclerosis plaques. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4(3): 232-42.

20. Titov V.N. Quantitative analysis of microbiota in situ intestinal wall and faeces by gas chromatography — mass spectrometry. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2003; 8: 40-3. (In Russian)

21. van Lammeren G.W., Moll F.L., de Borst G.J. Atherosclerotic plaque biomarkers: beyond the horizon of the vulnerable plaque. *Curr. Cardiol. Rev.* 2011; 7: 22-7.

22. Titov V.N. The theory of biological function and its application in elucidating the pathogenesis of common human diseases. *Uspehi sovremennoy biologii.* 2008; 128(5): 435-52. (In Russian)

23. Wyatt J., Nandish S., Oliveros R. et al. Effect of glitazones on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes patients. *Vasc. Health. Risk. Menegement.* 2010; 6: 1-8.

24. Kwee R.M., Teule G., van Ostenbrugge R.J. et al. Multimodality imaging of carotid artery plaques: 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2009; 40: 3718-24.

25. Fagerberg B., Ryndel M., Kjell Dahl J. et al. Differences in lesion severity and cellular composition between *in vivo* assessed upstream and downstream sides of human symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *J. Vascular. Res.* 2010; 47: 221-30.

26. Babaev V.R., Fazio S., Gleaves L.A. et al. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 1999; 103(12): 1697-705.

27. Helderma F., Segers D., de Crom R. et al. Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18(5): 527-33.

28. Sahebkar A., Watts G.F. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin. Ther.* 2013; 35(8): 1082-98.

29. Montecucco F., Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin. Interen. Aging.* 2008; 3(2): 341-9.

30. Schilling J., Lai L., Sambandam N. et al. Toll-like receptor-mediated inflammatory signaling reprograms cardiac energy metabolism by repressing peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 signaling. *Circ. Heart. Fail.* 2011; 4(4): 474-82.

31. Titov V.N., Osipov S.G. *Ateroskleroz. Rol' endogennoy vospal'nitsy? Belkov ostroy fazy I girnykh kislot.* М.; Fond «Klinika XXI veka». Izdatel'stvo ALTUS. 2003. (In Russian)
32. Titov V.N., Listyn D.M. *Girnye kisloty. Fizicheskaya himiya, biologiya I meditsina.* М.; Tver': ООО «Izdatel'stvo Triada»; 2006. (In Russian)
33. Ameluschkina V.A., Urazalina S.G., Kotkina T.I. I drugie. Secretory phospholipase A2 and lipid transport of lipoproteins in patients at risk of cardiovascular disease (System SCORE) low to moderate. Diagnostic value of the test. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 3: 4-10. (In Russian)
34. Luge A., Turu M.M., Rovira N. et al. Early atherosclerotic plaques show evidence of infection by Chlamydia pneum. *Front. Biosci.* 2012; 4: 2423-32.
35. Titov V.N. *Klinicheskaya biokhimiya girnykh kislot, lipidov I lipoproteinov.* М.; Tver': ООО «Izdatel'stvo Triada»; 2008. (In Russian)
36. Sala-Vila A., Cofan M., Nunez I. et al. Carotid and femoral plaque burden is inversely associated with the δ -linolenic acid proportion of serum phospholipids in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2011; 214(1): 209-14.
37. Merchant A.T., Kelemen L.E., de Koning L. et al. Interrelation of saturated fat, trans-fat, alcohol intake, and subclinical atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87(1): 168-74.
38. Seo T., Qi K., Chang C. et al. Saturated fat-rich diet enhances selective uptake of LDL cholesteryl esters in the arterial wall. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(8): 2214-22.
39. Mas S., Martinez-Pina R., Martin-Ventura J.L. et al. Local non-esterified fatty acids correlate with inflammation in atheroma plaques of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59: 1292-301.
40. Titov V.N., Krylin V.V., Schiryayeva Yu.K. Prevention of atherosclerosis. Excess dietary palmitic acids — cause hypercholesterolemia syndrome inflammation, insulin resistance and myocyte apoptosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 2: 4-15. (In Russian)
41. Sudheendran S., Chang C.C., Deckelbaum R.J. N-3 vs. Saturated fatty acids: effects on the arterial wall. Prostaglandins. Leukot. Essent Fatty. *Acids.* 2010; 82(4-6): 205-9.
42. Schoybonov B.B., Baronez V.Yu., Panchenko L.F. I drugie. A simple method of determining the modified low-density lipoprotein. *Patologicheskaya fiziologiya I eksperimental'naya terapiya.* 2012; 2: 77-83. (In Russian)
43. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Yu.M. I drugie. The role of the peroxide-modified lipoproteins in the mechanisms of mitochondrial dysfunction in atherosclerosis vessels. *Bulliten' VSNZ SO RAMN.* 2008; 4(62): 85-9. (In Russian)
44. Kaschkin K.P., Dmitrieva L.N. The role of the peroxide-modified lipoproteins in the mechanisms of mitochondrial dysfunction in atherosclerosis vessels. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2000; 7: 25-32. (In Russian)
45. Rossmesl M., Jilkva M., Kuda O. et al. Metabolic effects of n-3 PUFA as phospholipids are superior to triglycerides in mice fed a high-fat diet: possible role of endocannabinoids. *PLoS One.* 2012; 7(6): e38834. doi: 10.1371/journal.pone.0038834.
46. Mozaffarian D., Wu J.H. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J. Nutr.* 2012; 142(3): 614-25.
47. Titov V.N. *Pervichnyy i vtorichnyy ateroskleroz, ateroskleroz I ateroskleroz.* М. Tver': ООО «Izdatel'stvo Triada». 2008. (In Russian)
48. Duschkin M.I. Macrophage/foam cells as an attribute of inflammation: mechanisms of formation and functional role. *Biokhimiya.* 2012; 77(4): 419-32. (In Russian)
49. Fujimoto S., Hartung D., Ohshima S. et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions: resolution with dietary modification and statin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(3):1847-57.
50. Cipollone F., Fazia M., Iezzi A. et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation.* 2004; 109: 1483-8.
51. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Vivanco F. et al. Biology of atherosclerotic plaques: what we are learning from proteomic analysis. *Cardiovasc. Res.* 2006; 72: 18-29.
52. Smith D.D., Tan X., Tawfik O. et al. Increased aortic atherosclerotic plaque development in female apolipoprotein E-null mice is associated with elevated thromboxane A2 and decreased prostacyclin production. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 61(3): 309-16.
53. Ouimet M., Marcel Y.L. Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells. *Arterioscler. Thromb. Vac. Biol.* 2012; 32: 575-81.
54. Zhao Q., eng T., Zhao X. et al. Imaging of atherosclerotic aorta of rabbit model by detection of plaque inflammation with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Chinese. Med. J.* 2011; 124(6): 911-7.
55. Schevchenko O.P., Mischnev O.D. *Ischemicheskaya bolezn' serdca.* М.: Izdatel'stvo «Reafarm»; 2005. (In Russian)
56. Todorov S.S. Smooth muscle cells in diseases of the cardiovascular system. *Rossiyskiy kardiologicheskiy gurnal.* 2009; 5: 91 — 4. (In Russian)
57. Schelkovnikova T.A., Kulikova A.A., Zvetkov F.O. i drugie. Proteopathy — forms of neurodegenerative diseases which are based on the aggregation of abnormal proteins. *Molekulyarnaya biologiya.* 2012; 46(3): 402 — 15. (In Russian)
58. Harris W. Omega-3 fatty acids: the «japanese» factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(6): 425-7.
59. Zampelas A. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis.* 2010; 212(1): 34-5.

Received 18.08.14

Сведения об авторах:

Осипов Георгий Андреевич, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. отдела лабораторной диагностики НИИ скорой помощи им А.В. Склифосовского, e-mail: osipov@raexpert.ru

Тарарак Эдуард Михайлович, доктор мед. наук, проф., руководитель лаборатории патоморфологии атеросклероза Института экспериментальной кардиологии ФБГУ РКНПК Минздрава России, e-mail: etarak@mail.ru

Годков Михаил Андреевич, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: mgodkov@yandex.ru