

## Атеросклероз: гипотезы и теории

Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская, Н.Н. Новикова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

## Atherosclerosis: Hypotheses and theories

E.A. Yuryeva, V.S. Sukhorukov, E.S. Vozdvizhenskaya, N.N. Novikova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow

В статье приведены основные теории патогенеза атеросклероза, в том числе воспалительная, холестериновая, липидная, липопротеидная, «железная», как результат метаболического синдрома, окислительного стресса. Несмотря на тщательные и глубоко разработанные и продолжающие разрабатываться теории патогенеза, вопрос об этиологических факторах атеросклероза до сих пор остается открытым. Обсуждается возрастной аспект заболевания, считается, что атеросклероз — детское заболевание, которое проявляется в более позднем возрасте. Предлагается основанная на экспериментальных и клинических наблюдениях концепция единой этиологии синдромов атеросклероза: эндогенная интоксикация организма, постоянная или периодически нарастающая может быть первичной причиной изменения конформации различных белковых молекул с повышением их способности адсорбировать микроэлементы, закрепляющие структурные изменения. Такое изменение белков снижает функции и обуславливает их антигенные свойства, что сопровождается развитием различных звеньев патогенеза, в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

*Ключевые слова:* дети, атеросклероз, патогенез, эндогенная интоксикация, белки, микроэлементы.

The article gives basic theories of the pathogenesis of atherosclerosis, including inflammatory, cholesterol, lipid, lipoprotein, iron ones, as a result of metabolic syndrome, oxidative stress. In spite of carefully and deeply developed and ongoing elaborated pathogenesis theories, the etiological factors of atherosclerosis remain unknown so far. The age-related aspect of the disease is discussed; atherosclerosis is considered to be a childhood-onset disease that manifests itself at a later age. The authors propose an experimental and clinical evidence-based concept of the common etiology of syndromes of atherosclerosis, namely: the body's endogenous intoxication that is permanent or periodically progressive may be a primary cause of altered conformation of different protein molecules with their higher ability to adsorb the trace elements consolidating the structural changes. This change of proteins diminishes their functions and determines their antigenic properties, which is attended by the development of different pathogenic components in relation to the body's individual features.

*Key words:* children, atherosclerosis, pathogenesis, endogenous intoxication, proteins, trace elements.

В экономически развитых странах смертность от сердечно-сосудистых заболеваний превышает 50%. В России в настоящее время продолжительность жизни значительно ниже, чем в Европе, что зависит от более высокой частоты указанных заболеваний в российской популяции. Экспертное определение ВОЗ атеросклероза сосудов сформулировано следующим образом: атеросклероз — варибельная комбинация изменений внутренней оболочки артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, клеток гематологического происхождения, фиброзной ткани, кальцификацию. Существует много

различных теорий атерогенеза, в том числе холестериновая, липидная, воспалительная, как следствие метаболического синдрома, а также «природной клеточной терапии» сосудистой стенки с использованием универсального механизма репарации тканей.

Всегда считалось, что атеросклероз болезнь взрослых, но исследования последних лет показали, что у детей первые признаки атеросклероза в сосудах появляются уже до 10 лет, а к 13—15 годам формируются атеросклеротические бляшки [1]. Кардиологи так формулируют сегодня суть проблемы: атеросклероз — детское заболевание, которое проявляется в более позднем возрасте. Не вызывает сомнения, что в патогенезе атеросклероза играют роль разнообразные синдромы, не всегда в одинаковом сочетании присутствующие у всех пациентов, что объясняет патогенетические различия болезни в каждом отдельном случае и существование разных гипотез и теорий патогенеза. По нашему мнению, необходим поиск единой этиологии развития атеросклероза, начального механизма возникновения воспаления, нарушения

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 3:6–16

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., рук. той же лаборатории Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст.н.с. той же лаборатории 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2  
Новикова Наталья Николаевна — д.физ.-мат.н., рук. лаборатории Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва

липидного, углеводного, микроэлементного и других обменных процессов. Предлагается концепция триггерного механизма в развитии этих нарушений.

**Воспаление.** Вопрос о причинах развития атеросклероза и по сей день остается предметом дискуссии [2]. Связь атеросклероза и воспаления обсуждается в течение более 150 лет, начиная с Rayer (1825 г.) и позже с Вирхова, который положил этот принцип в основу теории атеросклероза. К настоящему времени в основном раскрыты механизмы гуморальных и клеточных реакций, которые определяют этапы воспаления. И воспаление, и атеросклероз определяются одними и теми же клетками соединительной ткани: клетками эндотелия, гладких мышц, фибробластами и макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами и в меньшей степени Т- и В-лимфоцитами [2]. С помощью одних и тех же интегринов осуществляется адгезия моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия, а некроз функциональных фагоцитов активирует хемотаксис и секрецию интерлейкинов (ИЛ). И при воспалении, и при атеросклерозе в ответ на секрецию ИЛ-6 гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы (С-реактивный белок, сывороточный амилоид, гаптоглобин,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназы, липопротеины ( $\alpha$ ) и фибриноген) [3]. При обоих синдромах в интима артерий происходит пролиферация гладкомышечных клеток, формируются липидные пятна (полосы) и увеличивается содержание эфиров холестерина как в клетках, так и во внеклеточном матриксе [2]. Отмечается неспецифичность воспаления: имеет место сходство ответа на микробную, вирусную инфекции, циркуляцию в крови денатурированных (модифицированных перекисным окислением, гликированием, формированием иммунных комплексов) макромолекул белка в ответ на гибель клеток [2–4]. В. Н. Титов заключает, что воспаление и атеросклероз зависят от одних и тех же функциональных реакций. Нельзя не считаться с наличием воспаления в симптомокомплексе атеросклероза.

**Холестерин.** Среди причин атерогенного (атерос—жир) повреждения сосудов в течение последних 10 лет главной считалось нарушение липидного обмена («холестериновая теория» атеросклероза). С начала XX века началась эра борьбы с холестерином [4], который объявили главным «преступником» в развитии атеросклероза. В борьбу с холестерином включились медики, фармакологи, предлагающие лекарственные средства (например, статины) и диеты для снижения уровня холестерина в организме. Особую роль в этой борьбе играли и играют до сих пор представители пищевой промышленности, выпускающие массу продуктов «без холестерина». Однако в последние десятилетия появились работы, в которых представлены данные, позволяющие сомневаться в критической роли холестерина как первичного фактора в повре-

ждении сосудов при атеросклерозе, ожирении, целлюлите.

Холестерин ( $C_{27}H_{46}O$ ) — жироподобное органическое вещество животного происхождения из группы стероидов является природным плохо растворимым липофильным спиртом, входящим в состав клеточных мембран всех живых организмов. Холестерин в крови всегда связан с липидами, нерастворим в воде и плазме, транспортируется в ткани и обратно с помощью липопротеинов — апоА1 в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и апоВ в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Частично холестерин может транспортироваться альбумином — универсальным белком-переносчиком [4]. В организме холестерин в основном (на 80%) вырабатывается в печени, в небольших количествах — в кишечнике, почках и только около 20% поступает с пищей.

Помимо обеспечения стабильности (жесткости) клеточных мембран, холестерин используется для синтеза всех стероидных соединений: витамина D, стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах, для защиты головного мозга, иммунной системы [5, 6]. Холестерин составляет до 22% всех липидов головного мозга. Миелиновое многослойное покрытие нервных волокон на 22% состоит из холестерина; холестерин составляет 14% от белого вещества головного мозга. Холестерин необходим для нормальной деятельности серотониновых и адренергических рецепторов в мозге. Без холестерина ослабляется связывающая способность серотониновых рецепторов, развивается болезнь Альцгеймера. Низкий уровень холестерина в организме ассоциируется с депрессией, снижением интеллекта, агрессивным поведением, тенденцией к суициду. В печени 80% холестерина используется для синтеза желчных кислот. ЛПНП переносят холестерин в ткани из печени, желудочно-кишечного тракта, в то время как ЛПВП удаляют холестерин из органов, переносят его в печень, откуда холестерин в виде желчных кислот удаляется из организма.

Прямая связь между количеством холестерина в пище и его концентрацией в крови до сих пор не доказана. Показано, что холестерин пищи и холестерин в бляшках — два совершенно разных холестерина [5]. При голодании и неполноценной низкобелковой диете, сопровождающихся психическими и физическими нагрузками, атеросклероз развивается очень быстро. В обмене холестерина принимают участие десятки ферментов, мутация кодирующих их генов приводит к нарушению всего обмена холестерина. Гиперхолестеринемия может быть связана также с мутацией генов, кодирующих рецепторы ЛПНП, в частности на поверхности гепатоцитов [5]. Так, важную роль в метаболизме холестерина и стероидов играет рецептор «мусорщик» SR-B1 lkz KGYG.

Низкомолекулярные липопротеины малораство-

римы и склонны к выделению в осадок кристаллов холестерина и формированию атеросклеротических бляшек, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний. ЛПВП хорошо растворимы, не выделяют холестерин в осадок и в норме не являются атерогенными. ЛПВП составляют более 20% от общего уровня холестеринсвязывающих липопротеинов. Среди причин повышения уровня холестерина ЛПНП перечисляют факторы, обуславливающие интоксикацию организма: курение, переизбыток (ожирение), употребление продуктов, содержащих большое количество холестерина (мозг, почки, печень), гиподинамию, алкоголь, некоторые лекарства, снижение дезинтоксикационной функции печени, сахарный диабет, снижение функции щитовидной железы, болезни почек.

Несомненным доказательством жизнеспособности «холестериновой теории» в патогенезе атеросклероза является факт обнаружения у больных атеросклерозом гиперхолестеринемии в 50% случаев, а также преобладание холестерина в липидах атеросклеротических бляшек у людей, умерших от атеросклероза. Остается вопрос о причинах гиперхолестеринемии или ее отсутствия при атеросклерозе. Можно расценивать нарушение обмена холестерина при атеросклерозе как один из необязательных симптомов этиологии и патогенеза.

**Липопротеины, жирные кислоты.** Разработана еще одна теория развития атеросклероза как патология эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПЕЖК) [2, 3]. Биохимическую основу атеросклероза по этой теории составляет блокада апоВ-100 — лиганда рецепторного взаимодействия и поглощения клетками ЛПНП. Последние у человека являются главной транспортной формой эссенциальных жирных кислот в форме эфиров холестерина. В результате блокады рецепторов апоВ-100 прекращается поступление в клетку (в клеточные мембраны, фосфолипиды) ПЕЖК, что определяет патологию мембранных белков, для которых необходимо специальное окружение фосфолипидами, эстерифицированными ПЕЖК. Такие фосфолипиды обеспечивают нормальную жидкость, низкую вязкость мембраны, необходимую подвижность встроенных ферментов и их максимальную активность. Эссенциальные ПЕЖК с 5—6 двойными связями ( $\omega$ -3) не синтезируются в организме животных, а поступают извне в основном с морскими продуктами. Эти жирные кислоты являются источником синтеза лейкотриенов, тромбоксанов и других липидных продуктов, не оказывающих провоспалительного действия в отличие от таких же соединений, синтезированных из ПЕЖК  $\omega$ -6 и  $\omega$ -9, которые образуются в клетках животных и оказывают провоспалительное действие. При дефиците ПЕЖК ( $\omega$ -3) синтезируются провоспалительные лейкотриены и другие липидные медиаторы воспаления. Таким образом, повышенное

потребление  $\omega$ -3 ПЕЖК при окислительном стрессе (синтез «полезных» лейкотриенов и других липидных продуктов), блокирование их поступления в клетку, снижение синтеза противовоспалительных липидных метаболитов и повышение синтеза провоспалительных липидных медиаторов ( $\omega$ -6 и  $\omega$ -9 ПЕЖК) создают условия для развития и поддержания воспаления и нарушения функции встроенных в мембрану белков (рецепторных, транспортных, структурных и др.), увеличения клеточной проницаемости, создания высокого риска воспаления [2, 3, 6].

ПЕЖК транспортируются в основном в виде эфиров холестерина в ЛПВП и ЛПНП, где соотношение этих эфиров и триглицеридов должно составлять 10:1. Это является оптимальным для взаимодействия апоВ-100 — рецепторов клеток и поглощения ПЕЖК. Нарушение этого соотношения в ЛПНП при окислительном стрессе препятствует взаимодействию липопротеинов с апоВ-100 рецепторами и поглощению эфиров ПЕЖК. В таком случае ЛПНП накапливаются в крови так же, как и холестерин. Накопленные в крови ЛПНП с перекисленными жирными кислотами являются по сути «инородными телами» и патологически измененными белковыми компонентами и захватываются функциональными фагоцитами, в частности макрофагами. Патологические изменения белков — ЛПНП, также как и липидов, могут быть результатом окислительного стресса: супероксидные анионы и  $H_2O_2$  окисляют в липопротеинах такие аминокислоты, как тирозин, триптофан, метионин [6].

Фагоцитоз модифицированных ЛПНП макрофагами обуславливает формирование пенистых клеток. В крови и тканях моноциты и макрофаги фагоцитируют ЛПНП, модифицированные активными радикалами кислорода. В лизосомах фагоцитов происходит протеолиз апоВ-100, но гидролизовать эстерифицированный холестерин они не могут (гидрофобные молекулы неполярных транспортных форм эссенциальных ПЕЖК + холестерин). Такая способность гидролизовать ПЕЖК + холестерин имеется в эндотелии, гладкомышечных клетках, фибробластах, гепатоцитах, нервной ткани, сетчатке глаза, гломерулярной базальной мембране почек, базофилах аденогипофиза. Эта способность нарушается при окислительном стрессе. Негидрированные эфиры холестерина накапливаются вначале в лизосомах макрофагов, позже они занимают всю цитоплазму и формируют пенистые клетки, запускающая патофизиологический процесс, получивший название «болезнь накопления». Нарушение целостности лизосом приводит к аутолизу, гибели макрофагов путем некроза и формированию асептического очага воспаления. Окружающие клетки рыхлой соединительной ткани вырабатывают комплекс клеточных, гуморальных регуляторов воспаления, в частности в интиме эндотелия, например, ИЛ-6, который стимулирует син-

тез гепатоцитами белков острой фазы воспаления — С-реактивный белок, сывороточная амилаза А,  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ, гаптоглобин, фибриноген и апо (а). В очаг поражения привлекаются моноциты и нейтрофилы. Усиление синтеза макрофагами фактора активации тромбоцитов приводит к агрегации тромбоцитов на эндотелии, способствуя образованию тромбов [2, 3, 6].

Имеет место избирательное взаимодействие белков острой фазы с различными молекулами: С-реактивный белок проявляет высокое сродство с фосфатидилхолином, апо (а) — с апоВ-100 ЛПНП, сывороточная амилаза А — с апоА1 ЛПВП. Гиперлипотеинемия — характерная черта острой фазы воспаления в связи с блокадой нормального поглощения клетками липопротеинов очень низкой плотности и ЛПНП [2, 3]. В настоящее время роль нарушения обмена липопротеинов и ПЕЖК в патогенезе атеросклероза не вызывает сомнения, и в развитии этого процесса, по мнению большинства авторов, главную роль играет окислительный стресс.

**Окислительный стресс. Ксантиноксидаза.** Окислительному стрессу и его последствиям уделяют большое внимание при изучении факторов риска в патогенезе атеросклероза. Известно, что триггерную (пусковую роль) в образовании активных форм кислорода играют ферменты — пероксидазы, из которых наибольшее значение придается ксантиноксидазе и миелопероксидазе. Ксантиноксидаза является одним из основных ферментов, катализирующих деградацию пуриновых соединений, и в присутствии продуктов этой деградации — ксантина и гипоксантина — обеспечивает синтез мочевой кислоты. Кроме того, ксантиноксидаза является критическим ферментом в синтезе активных форм кислорода при всех заболеваниях [7].

Ксантиноксидаза содержится в лизосомах и представляет собой димер с молекулярной массой 300 кД, состоящий из двух единиц с равной молекулярной массой, каждая из которых имеет независимый активный центр, содержащий один атом молибдена, одну молекулу FAD и 4 атома железа и серы. Если вначале считали, что ксантиноксидаза обеспечивает синтез исключительно супероксидных молекул кислорода ( $O_2^-$ ), то в настоящее время доказано, что основная ее продукция — перекись водорода ( $H_2O_2$ ), которая вырабатывается количественно в обратной зависимости от содержания кислорода: при концентрации  $O_2$  от 10 до 25% продукция  $H_2O_2$  ксантиноксидазой составляет не менее 75% от всего количества активных форм кислорода, а при 1% кислорода (тяжелая гипоксия) — до 95% [7]. Наибольшее содержание ксантиноксидазы распределено в клетках печени. Активация этого лизосомного фермента наиболее выражена при окислительном стрессе в печени и мышцах и сопровождается не только образованием активных

форм кислорода, но и нарастанием концентрации уратов в тканях, снижением функции и дифференцировки клеток [8, 9].

Ксантиноксидаза активируется в тканях при значительном сужении сосудов, особенно микрососудов при стрессе (тканевая гипоксия) и усиливает свою активность при реперфузии и быстром поступлении в ишемическую область (циркуляторный шок) новых порций кислорода в условиях снижения активности антиокислительной системы защиты (супероксиддисмутаза, каталаза). Образующиеся при этом активные формы кислорода обуславливают повреждение клеток микрососудов и паренхимы органов, наблюдаемое при различных заболеваниях, включая инфаркт и инсульт. Активные формы кислорода повышают проницаемость микрососудов (мелких венул). Такой механизм действия продуктов ксантиноксидазы отмечен в почках, сердце, скелетных мышцах, мозге, трансплантируемых органах [9, 10]. Отмечено защитное действие аллопуринола (ингибитора ксантиноксидазы) при вызванном ишемией повреждении почек, снижение образования активных форм кислорода и мочевой кислоты. Защитным свойством при патологической активации этого фермента обладают также маннитол и хлорпромазин — мусорщики (скевенджеры) активных форм кислорода, снижающие постишемическое повреждение тканей [10, 11].

Супероксидный анион и  $H_2O_2$  участвуют во многих патологических реакциях, таких как переокисление липидов, повреждение клеточных мембран, воспаление. Супероксидный анион является предшественником более сильного оксиданта — гидроксильного радикала ( $\cdot OH$ ). Окислительный стресс ассоциируется с широким набором болезней, включая, кроме атеросклероза, болезнь Альцгеймера и др. Малые концентрации активных форм кислорода необходимы для обменных процессов и защиты от бактерий. В больших концентрациях активные формы кислорода участвуют в патологических действиях. Это их свойство отмечено при подавлении злокачественных опухолей терапевтическими средствами с высокой способностью образования активных форм кислорода и гибели клетки (как каспаззависимой — апоптоз, так и каспаззависимой — некроз). Аллопуринол снимает этот эффект [9]. В остром периоде при хирургических заболеваниях («острый живот», перитонит) у детей было выявлено резкое повышение (в 5—7 раз) активности ксантиноксидазы по сравнению со здоровыми детьми. Активность фермента можно было использовать как критерий прогноза послеоперационного течения болезни [10].

**Миелопероксидаза.** Другим важнейшим генератором активных форм кислорода при окислительном стрессе в клетках является миелопероксидаза, которая относится к семейству пероксидаз млекопитающих и обладает мощными способностями развивать

и поддерживать атеросклеротическую кардиоваскулярную болезнь. Миелопероксидаза — один из основных бактерицидных белков нейтрофилов, осуществляющих защиту организма от инфекции с помощью образования активных форм кислорода, секретлируемых в кровь [11]. Нейтрофильные активные формы кислорода образуются в азурофильных гранулах клеток. Небольшие количества миелопероксидазы также присутствуют в моноцитах и некоторых популяциях тканевых макрофагов. Этот фермент использует перекись водорода и хлориды для синтеза гипохлорной кислоты (НОСl) с бактерицидными свойствами против инвазивных патогенов. Однако, несмотря на важную защитную для хозяина роль, образованные миелопероксидазой оксиданты способны повреждать ткани, принимая участие в развитии воспалительного процесса, в том числе при атеросклерозе и кардиоваскулярной болезни. Так как наибольшее количество миелопероксидазы находится в нейтрофилах, считается, что именно нейтрофилы и образованные в них оксиданты являются специфическими провоспалительными медиаторами, выделяемыми в циркуляцию, и играют важную роль в патофизиологии воспалительного процесса при атеросклерозе [12, 13].

Доказана связь между повышением количества нейтрофилов и риском атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний: об этом свидетельствует повышение количества нейтрофилов у больных с указанными заболеваниями, скопление нейтрофилов в воспалительных очагах сосудистой стенки. Повышение активности миелопероксидазы коррелирует с тяжестью атеросклероза и уровнем кальция в стенке коронарных артерий. Напротив, снижение клеточного иммунитета и активности этого фермента коррелирует с уменьшением риска сердечно-сосудистого заболевания. Роль миелопероксидазы при атеросклерозе объясняется тем, что: 1) происходит дисфункция эндотелия; 2) модифицируется физиологическая функция ЛПВП в «дисфункциональные ЛПВП»; 3) ЛПНП превращаются в атерогенные модификации ЛПНП; 4) происходит гибель эндотелия и экспрессия фактора повреждения бляшек. Большое содержание миелопероксидазы в бляшках становится энзиматическим генератором провоспалительных эйкозаноидов и биологически активных липидов, помимо образования атерогенных форм ЛПНП и ЛПВП [12, 13]. В свою очередь было показано, что системное повышение активности миелопероксидазы и перекисных продуктов является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Помимо защитного действия против инвазивных паразитов и патогенных микробов, миелопероксидаза принимает участие в переокислении липидов хозяина, посттрансляционной модификации белков, участвует во многих видах хронического воспаления. Выявлено влияние этого фермента на сниже-

ние рецепторной (очищающей) функции макрофагов при накоплении ими окисленных ЛПНП при атеросклерозе и хронической почечной недостаточности. Протеолитический анализ позволил установить, что все 4 молекулы тирозина апоА1 (ЛПВП) являются мишенью для окислительного процесса под действием миелопероксидазы, также как триптофан и метионин, что обуславливает оксидативную инактивацию ЛПВП и лецитинхолестеринацилтрансферазы [13].

При этом ЛПВП теряют способность выводить холестерин из тканей и приобретают провоспалительные свойства [2, 4]. Вклад миелопероксидазы в развитие сердечно-сосудистой патологии характеризуется спектром факторов риска: коронарный стеноз, нарушение систолической функции левого желудочка и др. Миелопероксидаза повышает уровень натрийуретического белка в мозге.

Таким образом, данный фермент является одним из новых маркеров атеросклероза и указателем патогенетического поиска терапевтических средств для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Достоверно установлено, что воспаление имеет место при всех стадиях атеросклероза. Роль отдельных медиаторов воспаления при атеросклерозе уточняется, однако в связи с тем, что миелопероксидаза определяет появление ряда факторов, патологически воздействующих на стенки артерий, нельзя недооценивать ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

**Метаболический синдром.** Одной из групп риска атеросклероза служит метаболический синдром. Последний не является специфической болезнью, а включает группу факторов, зачастую присутствующих у отдельных людей, для которых характерен риск развития кардиоваскулярной болезни. Среди этих факторов наиболее часто встречаются абдоминальное ожирение, локализованное в области живота, и/или снижение способности организма использовать инсулин (интолерантность к инсулину и сахарный диабет 2-го типа). Диагноз метаболического синдрома не зависит от присутствия всех 5 факторов риска: увеличение окружности талии, высокое давление, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень ЛПВП, высокий уровень сахара крови; достаточно 3 факторов для установления диагноза [14, 15].

По данным многоцентровых международных исследований, распространенность метаболического синдрома среди взрослого населения варьирует от 10 до 40%. Очевидна опасность такого значительного распространения в популяции при том, что каждый из компонентов синдрома является безусловным фактором риска и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний с наибольшей частотой смертности среди всех болезней. При обследовании 2560 взрослых людей (60±8 лет) в Америке и в Корее было выявлено, что частота метаболического синдрома

составляет 24 и 11—19% соответственно. Около 30% этих людей не имели признаков сахарного диабета, но почти у всех отмечалась субклиническая резистентность к инсулину [1, 5].

Авторы высказывают беспокойство, что все чаще приходится сталкиваться с метаболическим синдромом у детей, что свидетельствует о быстром «омоложении» заболевания [1, 15]. Две трети родственников детей с ожирением имели отягощенную наследственность по 2—3 критериям синдрома. Отмечено увеличение встречаемости редких аллелей гена апоА, апоС и апоЕ у детей с ожирением и риском развития метаболического синдрома. У детей с ожирением и 1—2 другими признаками метаболического синдрома отмечалось достоверное превышение содержания мочевой кислоты либо в крови, либо в моче или в обеих средах [1, 15]. Среди детей с ожирением были лишь отдельные случаи диабета и практически не отмечалось явных отклонений среднего уровня глюкозы, однако индекс толерантности к инсулину (НОМА-R) был повышен приблизительно в 2 раза. Липидограмма крови у детей с ожирением характеризовалась повышением содержания триглицеридов и снижением уровня ЛПВП (транспортная форма холестерина из тканей в печень для синтеза желчных кислот). Умеренное повышение содержания общего холестерина встречалось у половины детей с ожирением (в общей популяции менее 9%).

Частота метаболического синдрома среди населения различается в зависимости от возраста: 13% подростков в США; 24% лиц от юношеского до среднего возраста; 40% взрослых до 70 лет и старше. Метаболический синдром сочетается с высоким риском сердечно-сосудистой болезни, образованием жировых депозитов (атеросклеротических бляшек) в сосудах сердца и мозга, которые при разрушении могут вызвать закупорку артерии, инфаркт, инсульт. У взрослых чаще, чем у детей, встречается сахарный диабет 2-го типа, который в свою очередь представляет высокий риск развития атеросклероза [14, 16].

Имеются многочисленные доказательства связи окислительного повреждения липопротеинов, митохондриальной ДНК, атеросклероза и метаболического синдрома. Повреждение митохондриальной ДНК отмечается при окислительном стрессе образующимися активными формами кислорода, что в последующем сопровождается окислительным повреждением ядерной ДНК. При тяжелом метаболическом синдроме во многих органах выявляется повреждение митохондриальной ДНК и нарушение функции митохондрий. Между окислительным повреждением ДНК, метаболическим синдромом и атеросклерозом много общего. Наряду с повреждением ДНК обнаружены гистологические изменения в аорте, соответствующие атеросклерозу, метаболические изменения функции печени и поджелудочной железы,

стимулируется стресс-активация макрофагов с повышением их апоптоза, образованием нестабильных бляшек в крупных сосудах и пролиферацией в их интима гладкомышечных клеток. Повреждение митохондриальной ДНК в инсулинчувствительных тканях (печень, скелетные мышцы, поджелудочная железа) нарушает функции клеток этих органов (недостаток использования глюкозы). Это приводит к повреждению обмена липидов и их накоплению в циркуляции, снижению гликолиза и развитию непереносимости к инсулину. Неясно, что играет главную роль — геномные повреждения митохондриальной ДНК или их вторичное повреждение. Нужны дальнейшие исследования [16].

**Эндогенная интоксикация.** Эндогенная интоксикация — полиэтиологичный полипатогенный синдром, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсичных субстанций — избытка продуктов нормального или извращенного обмена веществ, а также нарушением механизмов детоксикации таких субстанций и их биотрансформации. В результате действия на организм токсичных веществ эндогенного или экзогенного происхождения возникает патологическое состояние, которое сохраняется при более или менее постоянном контакте организма с такими веществами и/или при их накоплении в организме. Это сложное полиорганное патологическое состояние, включает: а) нарушение барьерной функции организма против токсикантов, б) нарушение механизмов транспорта токсичных веществ к органам их трансформации и/или экскреции почками; в) нарушение способности биотрансформации токсинов.

Причиной эндогенной интоксикации могут быть: 1) продукты нормального обмена веществ — лактат, пируват, креатинин, мочевая кислота, билирубин; 2) продукты нарушенного обмена — кетоны, аммиак и др.; 3) продукты распада клеток и тканей или попадание токсикантов из желудочно-кишечного тракта при нарушении барьерных функций мембран (липазы, лизосомные ферменты, катионные белки, миоглобин, фенол; 4) иммуночужеродные продукты клеточного распада, антигены и иммунные комплексы [17].

Самыми распространенными эндогенными токсикантами (веществами, приводящими к повреждению биосистемы, нарушению ее функции и жизнеспособности) являются продукты окислительного стресса, последствия гипоксии [18]. Эти продукты могут накапливаться не только из-за эндогенных причин, но также вследствие активации свободно-радикальных процессов в организме в результате биотрансформации ксенобиотиков, таких как металлы Fe, Cu, цитостатики, фенилгидразин и др., с образованием промежуточных реактивных продуктов [18]. Под действием активных форм кислорода

происходит как избирательное повреждение одной из структур (щеточные каемки почечного эпителия, митохондриальные ферменты), так и структурно-функциональные изменения нескольких структур. Обладая достаточной стабильностью, активные формы кислорода взаимодействуют с разными биомолекулами, не только повреждая их, но и провоцируя цепные реакции дальнейшего образования активных радикалов из липидов, аминокислот, нуклеиновых кислот и т.д. Повреждение ткани проявляется некрозом, апоптозом [18], развитием фиброза в поврежденных органах и даже появлением новообразований. Результатом активации свободнорадикальных процессов в клетках может быть мутагенез, канцерогенез, фотоаллергия, гемолиз эритроцитов, помимо некроза клеток и фиброза пораженных органов [18].

Характерным проявлением окислительного стресса (гипоксического синдрома) является нарушение структуры и активности многих ферментов, в частности, выявляемых при увеличении в крови и/или моче содержания ряда продуктов, зависящих от изменения их активности.

**Мочевая кислота.** Наиболее известными показателями нарушения функции ферментов при окислительном стрессе являются мочевая кислота и гомоцистеин, накапливающиеся в результате нарушения пуринового обмена или обмена метионина соответственно [10].

Эндогенные перекисные продукты и другие токсиканты обуславливают не просто снижение активности ферментов пуринового обмена, но вызывают генные мутации в соматических клетках, не передающиеся по наследству. На сегодняшний день признанным маркером нарушения пуринового обмена наряду с гиперурикозурией и урикоземией является снижение активности в лимфоцитах одного из основных ферментов синтеза пуриновых нуклеотидов — гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (ГГФРТ), генный локус данного фермента располагается в длинном плече хромосомы X и подвержен мутациям в соматических клетках [19]. У лиц с дефектом этого фермента повышен биосинтез мочевой кислоты в связи с накоплением ее предшественников в тканях: гипоксантина и гуанина и повышением активности ксантиноксидазы, для которой эти основания являются субстратом в процессе синтеза мочевой кислоты [19].

Увеличенную частоту генных мутаций в локусе ГГФРТ соматических клеток отмечают при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Описано несколько случаев смерти больных с повышенным содержанием мочевой кислоты и гипоксантина в крови. Кроме ГГФРТ, у детей с нефропатиями обнаружен дефицит и других ферментов деградации пуриновых метаболитов — аденозиндезаминазы и пуридиннуклеотид-фосфорилазы [20]. Кроме того, показано, что эти

два фермента пуринового обмена являются регуляторами обмена нуклеотидов, биохимия которых тесно связана с физиологией лимфоцитов. Оба фермента служат мишенью для химического воздействия и определяют чувствительность к ксенобиотикам, в том числе к лекарствам [10, 19, 20].

У детей с повышением содержания мочевой кислоты в крови и/или в моче также отмечено значительное увеличение активности третьего фермента деградации пуринового обмена ксантиноксидазы — фермента синтеза мочевой кислоты. В свою очередь активация ксантиноксидазы обуславливает резкое повышение образования активных форм кислорода (суперактивный анион,  $H_2O_2$ ) и активацию перекисных процессов. К сожалению, образующаяся при этом в избыточном количестве мочевая кислота становится парадоксальным фактором дальнейшей активации перекисных процессов вопреки ее антиоксидантному действию при физиологических концентрациях (до 0,25 мкмоль/л), т.е. наблюдается шатл-эффект. В повышенных количествах мочевая кислота способствует повреждению эндотелия, образованию атеросклеротических бляшек в сосудах [10, 21].

Подобное действие на сосуды оказывает гомоцистеин — промежуточная аминокислота в обмене метионина. Повышение содержания гомоцистеина в крови является признанным фактором повреждения эндотелия сосудов и тромбообразования [22]. В норме гомоцистеин быстро выводится из циркуляции в связи с интенсивным использованием его SH-групп в синтезе ряда важнейших регуляторов обмена веществ. В норме в крови гомоцистеин связывается с белками, в основном с альбумином, образуя дисульфидную связь с цистеином. Гомоцистеин является одним из высокопатогенных факторов риска повреждения эндотелия сосудов, в частности в почках. В обмене гомоцистеина в норме участвует до 10 различных ферментов, специфически катализирующих его биотрансформацию, реутилизацию или элиминацию. Нарушение активности этих ферментов приводит к задержке гомоцистеина в циркуляции. Лекарственными средствами, повышающими уровень гомоцистеина в крови, являются NO, метотрексат, изониазид, пеницилламин, антиконвульсанты, антиэпилептики и др. Повышение уровня гомоцистеина в крови является фактором риска нефросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии, атеросклероза [23]. Обязательное участие в обмене гомоцистеина принимают витамины  $B_{12}$ ,  $B_6$ , фолиевая кислота. Нарушения в обмене гомоцистеина связывают с патологией печени и почек, гипоксией, недостатком тиреоидных гормонов, приемом лекарственных препаратов, злоупотреблением кофе. Считается, что повышение содержания гомоцистеина в крови является более информатив-

ным показателем повреждения эндотелия сосудов, чем повышенный уровень холестерина. Гомоцистеин и другие эндогенные токсиканты, накапливаясь при длительных, повторяющихся ситуациях с нарушением обменных процессов, создают риск хронических, прогрессирующих с возрастом соматических заболеваний, в частности сердечно-сосудистых [22].

В связи с обнаружением накопления железа в сосудах в области атеросклеротических бляшек [24] была выдвинута еще одна теория патогенеза атеросклероза — «железная»: железо является мощным активатором процесса перекисного окисления, что в свою очередь обуславливает повышенный синтез липидных медиаторов воспаления. Показано, что снижение содержания железа в организме (анемия) сочетается со снижением риска атеросклероза [22] как в эксперименте на животных, так и у человека. В настоящее время хорошо документировано накопление железа и цинка в сердце и аорте при прогрессировании атеросклероза в эксперименте на животных и при эпидемиологических исследованиях.

**Экспериментальные и клинические исследования.** Значение эндогенной интоксикации и ее роль в патогенезе атеросклероза были изучены в экспериментах *in vitro*, *in vivo* у животных, а также при заболеваниях у детей и у взрослых.

В модельных экспериментах на упорядоченных белковых монослоях над жидкой субфазой в присутствии или отсутствие липидного бислоя (ленгмюровские пленки) было установлено, что в результате действия различных субтоксических доз токсикантов в субфазе происходят конформационные перестройки белковых молекул с интенсивным увеличением их способности захватывать микроэлементы из водной среды с высокой степенью ее очистки от ионов ( $10^{-7}$ М). На источнике синхротронного излучения (ESRT, Франция; КИСИ, Россия) такое изменение белковых молекул было установлено в присутствии неблагоприятных факторов [25, 26]. Полученные данные можно объяснить увеличением доступности адсорбционных центров для микроэлементов при изменении конформации белковых молекул под действием повреждающих факторов.

Следующим этапом определения патогенетической роли эндогенной интоксикации в развитии атеросклероза явилось экспериментальное воспроизведение данных нарушений на крысах (всеядные животные) с помощью ежедневного введения в пищу 1% холестерина, а также в течение 3 дней — витамина D<sub>2</sub> (75 МЕ/кг) и вживления лески в брюшную аорту [25].

Наиболее информативными показателями интоксикации в крови животных оказались не холестерин, а повышение содержания ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты, индекса токсичности по альбумину и снижение содержания ЛПВП. Кроме того,

показательным явилось увеличение содержания железа, цинка, меди и хрома в ткани аорты в области воспаления и намечающейся липидной бляшки (лесска). Анализ микроэлементного состава тканей проводился с помощью лабораторного рентгеновского спектрометра PICOFOX S2 (Bruker). Содержание микроэлементов в сыворотке не менялось за время эксперимента. Морфологические исследования ткани аорты в области воспаления позволили установить накопление кальция [25]. На фоне лечения содержание микроэлементов и кальция в ткани аорты экспериментальных животных нормализовалось. Особого внимания заслуживало значительное и достоверное снижение показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови (индекса токсичности по альбумину, триглицеридов, мочевой кислоты). Отсутствие изменения содержания холестерина в сыворотке крови свидетельствовало о начальной сохранности способности организма животных выводить из крови избытки холестерина (эндо- и экзогенного). Приведенные данные подтверждают роль эндогенной интоксикации в патогенезе атеросклероза, накоплении микроэлементов в поврежденных областях ткани аорты у экспериментальных животных с характерными признаками атеросклероза.

Следующим этапом исследования микроэлементного состава атеросклеротически измененных сосудов было отдельное определение содержания микроэлементов и кальция в аутопсийных сосудах (аорта) у пожилых людей (70—90 лет), умерших с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярная болезнь (инфаркт). В липидных бляшках на поверхности сосудов содержание железа и цинка было минимальным по сравнению с тканью воспаленного эндотелия под бляшкой и с тканью «интактного» эндотелия в соседних областях тех же сосудов. Наибольшее количество железа и цинка отмечалось в воспаленном эндотелии под бляшкой, а наибольшее количество кальция (в 10—20 раз) было в липидных бляшках (кальциевые мыла), но не в ткани эндотелия [24, 26].

Такие же различия в содержании микроэлементов в отдельных областях атеросклеротически поврежденных сосудов обнаружены и другими авторами. Известно, что скопление Fe<sup>3+</sup> в ткани способствует образованию активных форм кислорода, а избыточное скопление цинка может приводить к активации апоптоза, пролиферации клеток, росту опухолей (в отличие от его умеренного накопления с антиоксидантной активностью за счет конкуренции с железом за связывающие локусы). Логично предположить, что белки, в частности, транспортирующие липиды и холестерин, с измененной конформацией, закрепленной интенсивно захваченными микроэлементами, оседают в стенках сосудов (особенно крупных артерий с высокой скоростью кровотока либо микрососудов с низкой скоростью кровотока). Ставшие чу-

жеродными структурами (антигенами) со сниженной транспортной функцией, такие белки распадаются на составляющие с выпадением в осадок кристаллов холестерина (бляшки), а белковая часть остается в эндотелии, постепенно развивая аутоиммунный воспалительный процесс [26].

Свидетельством повышения в организме количества белков, модифицированных эндогенными токсинами с высоким содержанием микроэлементов, явилось обнаружение их в моче детей, находящихся в стационаре на лечении с различной соматической наследственной или приобретенной патологией. Традиционными методами у детей не определялись белки в моче, что обусловило необходимость выделять их из мочи в виде ацетоновых порошков. Количество выделенных микропротеидов мочи у больных детей было значительно выше (в 2—8 раз) по сравнению со здоровыми. Основными фракциями выделенных белков были микроальбумины и  $\beta$ -глобулины, в состав которых входят ЛПНП. У больных детей отмечалось значительное превышение суточной экскреции железа и цинка с белками мочи. У всех обследованных детей в крови были выявлены признаки хронической интоксикации в виде гипоксического синдрома с активацией анаэробного гликолиза, накоплением лактата и пирувата, продуктов перекисного окисления липидов, нарушением пуринового обмена и повышением уровня мочевой кислоты, активацией щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, изменением лейкоцитарного индекса интоксикации, повышением экскреции с мочой молекул средней массы и мочевой кислоты, появлением признаков снижения биоэнергетики. Как уже упоминалось, мочевая кислота в организме действует наподобие челнока: в физиологических концентрациях (0,25 ммоль/л) выполняет антиоксидантную функцию (мусорщик активных форм кислорода), а в более высоких концентрациях проявляет прооксидантную активность и является маркером высокого риска атеросклероза [21]. Все перечисленные измененные показатели характерны для эндогенной интоксикации и способны приводить к дальнейшему хроническому нарушению обменных процессов [17] не только у детей, но и у взрослых.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ наиболее часто обсуждаемых патогенетических механизмов атеросклероза свидетельствует о вкладе каждого из них в развитие и хронизацию данной патологии. Что же их объединяет? Не настала ли пора «собрать разбросанные камни»? Наиболее глубоко изучен патогенез воспалительного процесса при атеросклерозе. Установлено нарушение гуморального и клеточного иммунитета, повышение синтеза белков острой фазы воспаления, активация пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой

стенки и другие изменения. Однако не обсуждается вопрос о первоначальных причинах развития воспаления в отдельных областях сосудистых стенок. Создается впечатление, что воспаление является вторичным синдромом со всеми законами его развития.

«Холестериновая теория» атеросклероза, основанная на появлении гиперхолестеринемии в 50% случаев патологии и скоплении его в атеросклеротических бляшках, не объясняет пусковых механизмов, обуславливающих нарушение обмена холестерина; по сути гиперхолестеринемия также является вторичным синдромом атеросклероза. Важным этапом в изучении патогенеза атеросклероза является теория, в основу которой положен принцип патологии полиеновых жирных кислот с учетом роли окислительного стресса, повреждения функций транспортных белков крови (ЛПНП, ЛПВП, альбумина) и их рецепторного аппарата в клетках. При этом важнейшем симптомокомплексе атеросклеротического процесса остаются в стороне изменение микроэлементного состава атеросклеротических очагов воспаления и причины локальной хронизации нарушений.

Метаболический синдром практически всегда ассоциируется с атеросклерозом. Считается, что сам по себе он не является специфической болезнью, но служит фактором высокого риска развития сердечно-сосудистой болезни. Подчеркивают наличие внешних факторов — переизбыток, обездвиженность, психологические проблемы, а также эндогенных токсинов (мочевая кислота, гомоцистеин) в крови. Большинство авторов не обнаруживают генетической предрасположенности к развитию метаболического синдрома, однако у детей с метаболическим синдромом было показано увеличение количества симптомов и усиление корреляций между ними при нарастании частоты встречаемости неблагоприятных аллелей генов ACE, apoA5, apoA1, apoC3 и apoE [1, 15].

При атеросклерозе основными эндогенными токсинами являются перекисленные вещества, накопившиеся в длительно ишемизированных тканях, а также выделяющиеся из клеток при их повреждении кислородными радикалами в условиях несостоятельности системы антиоксидантной защиты. При эндогенной интоксикации имеет значение и обменный механизм, обусловленный избыточной продукцией токсичных субстанций. Наиболее обсуждаемыми обменными эндогенными токсикантами являются повышенные количества в крови мочевой кислоты и гомоцистеина, которые повреждают эндотелий сосудов и служат признанными участниками атеросклеротического процесса. «Виновниками» этой обменной патологии являются нарушения (том числе генетически обусловленные) функции многочисленных ферментов, участвующих в синтезе, реутилизации или элиминации данных продуктов обмена веществ.

При сопоставлении разных теорий атеросклероза

возникает правомерный вопрос: нет ли единой причины одновременного воспалительного процесса, дислипидемии, пролиферации гладкомышечных клеток, образования атеросклеротических бляшек, повреждения эндотелия? Можно с уверенностью считать, что все тщательно и глубоко изученные патогенетические механизмы развития атеросклероза являются вторичными по отношению к единому фактору, который действует периодически, и нарастание симптомов заболевания происходит латентно, волнообразно в связи с периодическим улучшением детоксикации организма. Возможно, вследствие сохранности детоксицирующих способностей в детстве атеросклероз редко диагностируется у детей, хотя факторы повреждения сердечно-сосудистой системы могут выявляться рано, подтверждая мнение, что развитие атеросклероза, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний начинается в детстве.

Доказано, что накопление железа в организме положительно коррелирует с частотой кардиоваскулярной болезни. Однако практически не обсуждаются причины скопления железа и цинка в очагах воспаления сосудов.

Объяснением многих вопросов о механизме развития различных синдромов атеросклероза может быть концепция, согласно которой под действи-

ем различных эндогенных токсикантов изменяется конформация белков (ферментов, транспортных, рецепторных) с появлением в их молекулах дополнительных доступных лигандных локусов и агрессивным захватом микроэлементов, закрепляющих их модификацию. Трансформация белков не только снижает или полностью угнетает их физиологические функции, но и делает их чужеродными структурами, мишенями для иммунной системы с образованием антител и реакцией антиген — антитело в клетках различных органов и тканей. Именно перегруженные железом и цинком окисленные (чужеродные) ЛПНП откладываются в интима сосудов при атеросклерозе с высвобождением из их молекул холестерина и липидов, образующих на поверхности клеток атеросклеротические бляшки, что обуславливает локальное воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток и скопление микроэлементов в интима сосудов. Таким образом, изменение конформации белковых молекул при эндогенной интоксикации, сопровождающееся повышением адсорбции микроэлементов, является первичным этапом обменной патологии и обуславливает необходимость включения в лечебные и профилактические мероприятия средств для выведения токсикантов и повышения способности детоксикации организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Синицын П.А., Щербаклова М.Ю., Ларионова В.И. и др. Метаболический синдром у детей. Педиатрия 2008; 5: 124—127. (Sinitsyn P.A., Shcherbakova M.Yu., Larionova V.I. et al. Metabolic syndrome in children. *Pediatrics* 2008; 5: 124—127.)
2. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. Рос кардиол журн 1999; 5: 3—10. (Titov V.N. Commonality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. *Ros kardiol zhurn* 1999, 5: 3—10.)
3. Титов В.Н. Первичные и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М: Триада 2008; 343. (Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. M: Triada 2008; 343.)
4. Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 3: 342—374.
5. Медведев Ж.А. Холестерин: наш друг или враг? Наука и жизнь 2008; 1: 2—4. (Medvedev Z.A. Cholesterol: our friend or foe? *Nauka i Zhizn* 2008; 1: 2—4.)
6. Титов В.Н., Ширяева Ю.К. Артериосклероз и атеросклероз. Патология дистального и проксимального артериального русла. Патогенез диабетической микроангиопатии. Клинический журнал 2011; 4: 3—13. (Titov V.N., Shiryaeva J.K. Arteriosclerosis and atherosclerosis. Pathology proximal and distal arterial bed. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Klin lab diagn* 2011; 4: 3—13.)
7. Kelley E.E., Khoo N.K., Hundley N.J. et al. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radic Biol Med* 2010; 48: 4: 493—498.
8. Murata M., Fukushima K., Takao T. et al. Oxidative stress produced by xanthine oxidase induces apoptosis in human extravillous trophoblast cells. *J Reprod Dev* 2013; 159: 1: 7—13.
9. Czupryna J., Tsourcas A. Xanthine oxidase-generated hydrogen peroxide is a consequence, not a mediator of cell death. *FEBS J* 2012; 279: 5: 844—855.
10. Юрвева Э.А., Яблонская М.И., Раба Г.П. и др. Патологические аспекты мочекишлого (пуринового) диатеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 4: 40—46 (Yuryeva E.A., Jablonsky M.I., Raba G.P. et al. Pathological aspects of urate (purine) diathesis in children. *Ros vestn perinatol i pediater* 2013; 4: 40—46.)
11. Kamanna V.S., Ganji S.H., Kashyap M.I. Myeloperoxidase and atherosclerosis. *Curr Cardiovascular Ris* 2013; 7: 142—167.
12. Nicholls S.J., Hazen S.L. Myeloperoxidase, modified lipoproteins and atherogenesis. *J Lip Res* 2009; 50: S346—S351.
13. Peng D. Q., Brubaker G., Wu Z. et al. Apolipoprotein A-I tryptophan substitution leads to resistance to myeloperoxidase-mediated loss of function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2063—2070.
14. Lennie T.A. Metabolic Syndrome. *Circulation* 2006; 114: 528—529.
15. Щербаклова М.Ю., Синицын П.А., Петряйкина Е.Е. Метаболический синдром — взгляд педиатрии. Леч врач 2008; 7: 40—42. (Shcherbakova M.Y., Sinitsyn P.A., Petryaykina E.E. Metabolic syndrome — a view of Pediatrics. *Lech vrach* 2008, 7: 40—42.)
16. V.Madamanchi N.R., Rui-Hai Zhou, Vendrov A.E. Does

- oxidative DNA Damage Cause Atherosclerosis and Metabolic Syndrome? *Circ Res* 2010; 107: 8: 940–942.
17. Куценко С.А. Основы токсикологии. Ст-Петербург 2004; 750. (Kutsenko S.A. Basics of Toxicology. St-Petersburg 2004; 750.)
  18. Skulachev V.P. The programmed death phenomena. aging, and the Samurai law of biology. *Exp Gerontology* 2001; 36: 995–1024.
  19. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.Q. Urate, uric acid and Purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 105–118.
  20. Hershfield M., Notarangelo L. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol* 2007; 123: 139–47.
  21. Hayden M.R., Tyagi S.C. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004; 3: 1: 4–8.
  22. Sullivan J.Z. Is homocysteine an iron dependent cardiovascular risk factor? *Kidney Int* 2006; 69: 642–644.
  23. Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S. et al. Effect of Homocysteine Lowering on Mortality and Vascular Disease in Advanced Chronic Kidney Disease and End-stage Renal Disease. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007; 298: 1163–1170.
  24. Gajda M., Banas K., Banas A. et al. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaque of apoE/LDLR-double knockout mice assessed by synchrotron radiation-induced micro-XRF spectrometry. *X-Ray Spectrom* 2008; 37: 495–502.
  25. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Мурашов А.Н. и др. Биохимические маркеры атерогенности и протективной активности ксидифона у экспериментальных животных. *Бюлл экспер биол и медицины* 2012; 4: 445–448. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Murashov A.N. et al. Biochemical markers atherogenic and protective activity of ksidi-fon in experimental animals. *Vyull eksper biol i medicine* 2012; 4: 445–448.)
  26. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. и др. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. *Молек мед* 2013; 3: 45–52. (Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodcev A.D. et al. The change of protein molecules with endogenous intoxication as a risk factor for chronic metabolic diseases. *Molek med* 2013, 3: 45–52.)

Поступила 05.03.14