

УДК 615.225:616.153.922:616.127/.13-004.6

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И АТЕРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРЫ И МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Южик Е.И., Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск,
e-mail: pathol@soramn.ru

Гиперхолестеринемия и атеросклероз повышают риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Фармакологическая коррекция нарушений липидного обмена и восстановление структуры и метаболизма сердечной мышцы является важной биомедицинской задачей. В обзоре рассмотрены основные подходы к коррекции дислипидемий и вызванных ими нарушений функциональной активности кардиомиоцитов. Проанализированы механизмы действия гиполлипидемических препаратов, особенности их применения и побочные эффекты. Показано, что развитие атерогенных повреждений эндотелиоцитов сосудов и кардиомиоцитов сопровождается активацией множества сигнальных путей, изменением экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм липидов, кальциевый обмен, синтез и фолдинг белков, регуляцией пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Важную роль в атерогенном ремоделировании миокарда играют усиление активности липопротеинлипазы и внутриклеточное накопление липидов, нарушения гомеостаза (стресс) эндоплазматического ретикулума, процессов возбуждения-сокращения, усиление аутофагии. Проанализированы возможности фармакологической коррекции атерогенного ремоделирования миокарда и кардиомиоцитов, т.е. восстановления структуры и функций сердечной мышцы.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, атеросклероз, миокард, механизмы атерогенных повреждений, фармакологическая коррекция

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPERCHOLESTEROLEMIA AND ATHEROGENIC INJURIES: ABILITY TO RECOVER THE STRUCTURE AND METABOLISM OF HEART MUSCLE

Yuzhik E.I., Lushnikova E.L., Klinnikova M.G.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Hypercholesterolemia and atherosclerosis cause both ischemic heart disease and myocardial infarction. Pharmacological treatment of impaired lipid metabolism and restoration of structure and metabolism of cardiac muscle is an important goal of medicine and biology. This review summarizes the main approaches to the correction of dyslipidemias and associated disturbances of the functional activity of cardiomyocytes. Mechanisms of action of anti-lipid drugs, specifics of their application, and side effects are analyzed. It is shown that the development of atherogenic damage of endothelial cells and cardiomyocytes is accompanied by activation of multiple signaling pathways, changes in the expression of genes involved in lipid metabolism, calcium exchange, synthesis and folding of proteins, regulation of proliferation, differentiation and death of cells. In atherogenic myocardial remodeling some factors are shown to play an important role such as an increase of lipoprotein lipase activity and intracellular accumulation of lipids, disorders of homeostasis (stress) of the endoplasmic reticulum, processes of excitation-contraction, activation of autophagy. The possibilities are analyzed in regard to pharmacological correction of atherogenic remodeling of myocardium and cardiomyocytes, i.e. restoration of the structure and function of the cardiac muscle.

Keywords: hypercholesterolemia, atherosclerosis, myocardium, atherogenic injury mechanisms, pharmacological treatment

Атеросклероз относится к мультифакторным заболеваниям, медикаментозная коррекция которых требует комплексного подхода. Развитие атерогенных повреждений сосудов, органов и тканей происходит при активации множества сигнальных путей, изменении экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм липидов, синтез белков, регуляции пролиферации, дифференцировки, гибели клеток. По современным представлениям формирование атеросклеротической бляшки зависит от совокупности эндогенных и экзогенных факторов (накопления и модификации

апоВ-липопротеинов на сосудистой стенке, активации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, миграции и активации воспалительных клеток, особенно макрофагов, с образованием «пенистых» клеток) [39]. Ключевую роль в развитии атеросклеротических бляшек играют повреждения эндотелиоцитов, которые могут возникать в результате нарушений кровотока в сочетании с задержкой и накоплением липопротеинов [12]. В таких участках может происходить пролиферация эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, которая расценивается как защитная реакция.

При оценке характера и выраженности атерогенных повреждений их принято подразделять на поражения сосудов (субинтимальные скопления липидов, стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки) и так называемые липотоксические повреждения паренхиматозных клеток (в миокарде – кардиомиоцитов), поглощающих липиды для биосинтеза наружной и внутренних мембран (в легких – для синтеза сурфактанта), энергетического метаболизма и синтеза стероидных гормонов. Структурно-метаболические изменения паренхиматозных клеток в разных органах в условиях гиперхолестеринемии (гиперлипидемии) носят как универсальный характер, обусловленный общностью метаболических превращений липидов для пластических и энергетических нужд клеток, так и отражают дифференцировочные особенности разных типов клеток, связанные с секрецией, накоплением липидсодержащих субстанций или биосинтезом стероидных гормонов.

При оценке патогенетического значения гиперхолестеринемии для кардиомиоцитов, прежде всего, развития их сократительной дисфункции, следует иметь в виду, что окисление жирных кислот, в том числе триглицеридов, – это основной источник энергии для сократительной активности паренхиматозных клеток. Гидролиз триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) до жирных кислот и моноглицеридов осуществляется липопротеинлипазой, которая в миокарде ассоциирована преимущественно с кардиомиоцитами [28].

В миокарде гиперхолестеринемия может приводить к накоплению жирных кислот (триглицеридов), нарушения окисления которых могут в свою очередь вызывать изменения в экспрессии ряда генов [42]. Показано, что при гиперхолестеринемии в кардиомиоцитах может активироваться PPAR α , а в интерстиции – увеличиваться содержание ФНО α , которые могут непосредственно индуцировать сократительную дисфункцию клеток (24). Кроме того, накопление в кардиомиоцитах липидов может приводить к образованию токсичных интермедиантов, которые могут вызывать гибель клеток [42]. Интрамиокардиальное накопление липидов часто наблюдают при хронической сердечной недостаточности и так называемых «липотоксических» кардиомиопатиях [36]. Эти данные свидетельствуют о том, что гиперхолестеринемия и, как следствие, накопление жирных кислот в кардиомиоцитах могут непосредственно, без атерогенного повреждения коронарных сосудов, приводить к развитию сократи-

тельной дисфункции и гибели клеток, лежащих в основе сердечной недостаточности.

Мультицелестность липопротеинов, их взаимодействие с разными типами клеток в миокарде и их большое значение для энергетического метаболизма и пластических реакций обуславливают необходимость разработки комплексных подходов к коррекции атерогенных повреждений миокарда с учетом особенностей атерогенного ремоделирования сосудов и кардиомиоцитов, особенно в хронических ситуациях. Анализ литературы показывает, что в настоящее время в клинической практике преобладают подходы, направленные на фармакологическую коррекцию уровня холестерина в крови как более универсальный способ решения проблемы, в то время как методы, направленные на восстановление структуры и функции коронарных артерий и миокарда, особенно при хронизации процесса, разрабатываются менее интенсивно.

Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии (гиперлипидемии). К гиполипидемическим средствам относят статины (ингибиторы синтеза холестерина), фибраты, никотиновую кислоту, секвестранты желчных кислот, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты.

Статиновая терапия. В настоящее время в клинической практике статины являются стандартной терапией у пациентов, нуждающихся в коррекции дислипидемических состояний и вызванных дислипидемией патологических изменений. Кроме того, статины используют для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким уровнем холестерина в крови. Проведение широких клинических исследований по применению статинов у всех групп пациентов позволило выявить как положительные результаты (снижение смертности от кардиоваскулярных заболеваний), так и побочные нежелательные эффекты (почечная недостаточность) [5, 27].

Фармакологическая коррекция повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), или атерогенной дислипидемии, главным образом основывается на ингибиторах редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента А (HMG-CoA) – статинах. В рандомизированных, клинических исследованиях 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AF/Tex CAPS, HPS была продемонстрирована их высокая эффективность по снижению общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также снижение частоты повторных осложнений ишемической болезни сердца – инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной смерти более чем

на 25–40% [1]. Средняя терапевтическая доза для большинства статинов составляет 20–40 мг в сутки.

Ингибирование HMG-CoA снижает синтез холестерина и повышает экспрессию рецепторов ЛПНП, что приводит к значительному снижению общего холестерина и ЛПНП в крови [10]. Снижение синтеза холестерина также вызывает снижение синтеза аполиipoproteина В100, что приводит к уменьшению формирования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а значит, и секреции печенью холестерина и триглицеридов. Статины оказывают и другие эффекты, включающие снижение воспалительной реакции в сосудистой стенке и повышение чувствительности к инсулину. Повышение чувствительности к инсулину может быть связано с повышением уровня циркулирующего адипонектина [43]. Действие статинов на триглицериды более умеренно и сопровождается снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что делает их неэффективными при монотерапии дислипидемии, связанной с ожирением. Поэтому наряду со статинами используют другие фармакологические агенты (фибраты, ниацин, ω -3 жирные кислоты).

Кардиопротекторное действие статинов заключается в улучшении функциональной активности эндотелия, снижении окислительного стресса, уменьшении адгезии тромбоцитов и повышении стабильности атеросклеротической бляшки [20]. Симва-статин может также ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов при гиперлипидемии или механическом растяжении сосудов у крыс [48]. Применение статинов способствует снижению концентрации Ca^{2+} в митохондриях, что предотвращает выход цитохрома с и защищает клетку от окислительного стресса [31].

К негативным эффектам статинов следует отнести опосредованное ими снижение синтеза коэнзима Q10 – ключевого митохондриального антиоксиданта и транспортера цепи переноса электронов. Для всех типов статинов, применяемых для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, установлена способность увеличивать риск развития острой почечной недостаточности, дисфункции печени, миопатии и катаракты (19). Наиболее высокая вероятность развития побочных заболеваний в первый год лечения; отмена препаратов уменьшает риск развития почечной недостаточности и катаракты в течение 1–3 лет, что свидетельствует о длительном сохранении повреждений, вызванных статинами и подчеркивает их глубокое воздействие на организм в целом.

Применение фибратов. К фибратам, производным фиброевой кислоты, относят клофибрат (Атромид), гемфибозил, безафибрат, ципрофибрат (Липанор) и фенофибрат (Липантил 200 М). Клофибрат, первый препарат этого ряда, в настоящее время не применяется из-за часто возникавших при его приеме осложнений, в частности, холелитиаза [1]. Фибраты прежде всего используются для лечения гипертриглицеридемии и пониженного уровня холестерина ЛПВП как самостоятельно, так и в комплексе со статинами. Фибраты являются агонистами подкласса ядерных рецепторов-пролифераторов пероксисом (PPARs), активация которых интенсифицирует процессы, регулирующие метаболизм липопротеинов, синтез апо-белков, окисление жирных кислот. Фибраты уменьшают доступ к субстрату синтеза триглицеридов в печени, активируя липопротеинлипазу, усиливая взаимодействие ЛПНП со своим рецептором, вызывая экскрецию холестерина с желчью и стимулируя обратный транспорт холестерина [43]. Комбинированная терапия фибратами и статинами снижает риск рецидивов у пациентов с острым коронарным синдромом [41]. Однако высокие дозы фибратов и статинов повышают риск миопатии, поэтому в комбинированной терапии доза статинов должна быть низкой.

Ниацин – это собирательный термин, объединяющий никотиновую кислоту и никотинамид. Хотя оба соединения имеют одинаковую эффективность как кофакторы в углеводно-жировом обмене, липидопонижающей активностью в фармакологических дозах обладает только никотиновая кислота, которая может подавлять экспрессию ApoA в гепатоцитах [11]. Комбинированная терапия ниацином и колестиполом, секвестрантом желчных кислот, повышает уровень ЛПВП и замедляет атеросклеротический процесс [8]. Мета-анализ использования никотиновой кислоты показывает положительный эффект от ее применения при различных сердечно-сосудистых патологиях (снижение риска развития инфаркта или инсульта на 25%) [9]. Действие ниацина направлено на снижение уровня триглицеридов и повышение уровня ЛПВП.

Частые побочные эффекты ниацина обусловлены активным высвобождением простагландинов под влиянием никотиновой кислоты. Однако наиболее грозным, но редким осложнением, является развитие печеночной недостаточности. Учитывая, что недавние исследования показали отсутствие дополнительных улучшений при комбинированном приеме ниацина по сравнению с монотерапией статинами при

необъяснимом повышении риска ишемической болезни сердца [14], целесообразность применения ниацина в коррекции дислипидемий стоит под вопросом.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы) применяют в качестве гиполипидемических средств более 30 лет. Ионообменные смолы связывают желчные кислоты в просвете тонкого кишечника и усиливают их экскрецию. В результате для восполнения дефицита холестерина в печени синтезируются дополнительные апоВ-Е рецепторы, что ведет к снижению содержания холестерина в плазме крови [8]. В клинических исследованиях доказана их эффективность по снижению коронарных осложнений и смертельных случаев от инфаркта миокарда [1]. Наиболее распространенными представителями ионообменных смол являются холестирамин и колестипол.

Секвестранты желчных кислот считаются наиболее безопасными препаратами, поскольку не всасываются из кишечника в кровь. В связи с появлением более эффективных гиполипидемических средств, секвестранты желчных кислот в настоящее время не применяются для монотерапии и используются как дополнительные средства к основному лечению [1].

ω -3 жирные кислоты содержатся в растениях и в жире глубоководных рыб, способны подавлять формирование в печени ЛПОНП и повышать уровень циркулирующего адипонектина. Комбинированный прием правастатина с рыбьим жиром, содержащим ω -3 ненасыщенные жирные кислоты, на фоне диеты более эффективен для коррекции гиперлипидемии по сравнению с приемом одного правастатина. Применение ω -3 жирных кислот на фоне терапии статинами значительно снижает частоту случаев инфаркта миокарда и стенокардии. Наилучший эффект проявляется в снижении уровня триглицеридов в крови [46].

В последние годы разрабатываются некоторые новые подходы для коррекции уровня липидов в крови. Для усиления действия статинов (для адьювантной терапии глубоких нарушений липидного обмена) предложены новые агенты, воздействующие на отдельные элементы в регуляции синтеза и распада липидов. К ним относятся ингибиторы сквален-синтазы, антисмысловые олигонуклеотиды, нарушающие продукцию аполипопротеина В-100, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 (PCSK9), агонисты PPAR, агонисты рецепторов тиреоидных гормонов, ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов [40]. Предварительные

клинические испытания показали высокую эффективность далцетрапиба и анацетрапиба – модулятора и ингибитора переносчика эфиров холестерина (СЕТР) – для снижения уровня ЛПНП и повышения ЛПВП в крови пациентов с дислипидемией [37].

Возможности фармакологической коррекции атерогенного ремоделирования миокарда и кардиомиоцитов. Гиперхолестеринемия вызывает модификацию ряда метаболических процессов в кардиомиоцитах: усиление окислительного стресса (окисление протеинов, перекисное окисление липидов), экспрессию фосфо-eNOS, повышение экспрессии миелопероксидазы, p38 MAPK и фосфо-p38 MAPK, проапоптотического белка PARP, увеличение числа TUNEL-позитивных клеток (маркера апоптоза) и снижение экспрессии Bcl-2, фосфо-Akt и фосфо-РКС ϵ [30]. Вызванные этими метаболическими превращениями ремоделирование кардиомиоцитов и их гибель и определяют в конечном итоге развитие сердечной недостаточности.

Важное значение в метаболизме липопротеинов играет липопротеинлипаза (ЛПЛ) (Zim). Впервые роль этого фермента для прогрессирования атеросклеротического процесса предположил Дональд Цильвершмит в 1973 г. [49]. Он полагал, что действие ЛПЛ на циркулирующие ЛПОНП и хиломикроны приводит к локальному повышению концентрации насыщенных холестерина остатков, которые затем попадают в артериальную стенку и образуют атеросклеротическое повреждение. Эта гипотеза подтвердилась, однако действие ЛПЛ оказалось значительно более сложным [26].

ЛПЛ экспрессируют макрофаги и гладкомышечные клетки, именно «пенистые» клетки являются основным источником ЛПЛ в атеросклеротических бляшках (29, 50). ЛПЛ, связанная с люминальной мембраной эндотелиальных клеток сосудов, отвечает за липолиз ЛПОНП и хиломикронов, тем самым приводя к уменьшению их размера и повышению концентрации холестерина. Эти остатки быстро захватываются макрофагами. Свободные жирные кислоты, образующиеся под действием ЛПЛ, могут ретерифицироваться в макрофагах, в них накапливаются эфиры холестерина, что ведет к трансформации в «пенистые» клетки [26]. ЛПЛ стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов через механизм активации РКС [23]. ЛПЛ также может действовать как непосредственный атерогенный лиганд, взаимодействуя с белком, родственном рецептору ЛПНП (LRP).

В миокарде ЛПЛ синтезируется преимущественно кардиомиоцитами; с помо-

щью этого фермента происходит высвобождение жирных кислот для их последующего окисления [28]. Кроме того, ЛПЛ может использоваться кардиомиоцитами в качестве лиганда для рецептор-неопосредованного потребления липопротеинов или эфиров холестерина. Эти процессы необходимы в целях обеспечения поступления липопротеинов в клетки для метаболических нужд и мембранного синтеза. Повышение активности ЛПЛ в кардиомиоцитах может приводить к развитию окислительного стресса, окислительной модификации липидов и белков, нарушениям энергетических и пластических процессов в кардиомиоцитах, их сократительной дисфункции [38]. В этом аспекте для нормализации функциональной активности кардиомиоцитов при гиперхолестеринемии необходимо применение антиоксидантной терапии.

Гиперхолестеринемия способствует также повышению в эндотелиоцитах и кардиомиоцитах экспрессии эффекторов нарушенного фолдинга белков – маркера стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР) [17]. ЭПР является мультифункциональным внутриклеточным компартментом, обеспечивающим реализацию большого количества внутриклеточных процессов: синтез, упаковку, фолдинг и посттрансляционную модификацию секретируемых и трансмембранных белков (включая N-связанное гликозилирование), биосинтез фосфолипидов и регуляция гомеостаза Ca^{2+} [7]. Нарушение гомеостаза ЭПР вызывает стрессорную реакцию, также известную как *unfolded protein response* (UPR). UPR-сигналинг ассоциирован со многими патологическими процессами у человека и играет важную роль в патофизиологии сердца.

Стресс ЭПР является следствием различных генетических факторов и факторов среды, включающих метаболические нарушения, накопление мисфолдинговых белков, агрегацию белков, истощение Ca^{2+} , окислительный стресс, истощение фосфолипидов и накопление холестерина [17]. В сердце гипоксия, ишемия/реперфузия, гипертрофия, повышенное давление могут приводить к активации стресса ЭПР. При ишемии наблюдается значительный дефицит питательных веществ и кислорода, который приводит к индукции генов стрессорного ответа ЭПР, включая BiP/GRP78, ATF6, XBP1, и IRE1 [17].

Мембраны ЭПР обладают низким соотношением свободного холестерина к фосфолипидам и ненасыщенным свободным жирным кислотам и являются одними из наиболее жидких мембран в клетке. Свободный холестерин в отличие от своих эфиров

эффективно встраивается в липидный бислой и может менять физические свойства мембраны. Мембраны ЭПР, содержащие в норме небольшое количество холестерина, могут быть особенно чувствительными к холестериневой нагрузке [25].

Накопление свободного холестерина и насыщенных жирных кислот в кардиомиоцитах ингибирует активность одного из ключевых ферментов, вовлеченных в процесс сокращения-расслабления – SERCA2b (Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, которая транспортирует Ca^{2+} из цитозоля в ретикулум при расслаблении) – вследствие потери мембраной жидкого состояния. В результате происходит истощение Ca^{2+} и нарушение фолдинга белков [13].

Для преодоления стресса ЭПР необходимо повышение продукции специфических белков GRP (*glucose-regulated proteins*) – молекулярных шаперонов (таких как BiP/GRP78 и GRP94), которые ответственны за фолдинг белков в ЭПР. Такие белки активирует, в частности, глюкозное голодание. Транскрипционные факторы ATF4 и ATF6, активируемые при стрессе ЭПР, запускают глюконеогенез [35] и подавляют холестерогенез для сохранения источников углерода.

Гипоксия является одной из основных причин стресса ЭПР. Снижение уровня доступного кислорода – это сильный стресс для сердечно-сосудистой системы, и механизмы компенсации этого дефицита запускаются немедленно. Кислородное голодание, которое наступает при развитии атеросклеротического процесса в коронарных сосудах, частично активирует/инактивирует белки, что приводит к повышенной регуляции UPR-реакции [17]. При умеренной гипоксии метаболические изменения помогают преодолеть приступ ишемии, однако при сильной гипоксии метаболизм переходит на анаэробный путь с повышенной продукцией активных кислородных радикалов, что приводит к гибернации миокарда, гибели клеток и в итоге к сердечно-сосудистой дисфункции.

Учитывая большое патогенетическое значение стресса ЭПР, можно полагать, что синтез и использование новых химических шаперонов при гиперхолестеринемии или фармакологическая индукция GRP78 могут способствовать предотвращению атерогенного ремоделирования кардиомиоцитов. К преодолению стресса ЭПР может привести, по мнению некоторых авторов, также активация так называемой «фетальной генетической программы», или «гипертрофической генетической программы» [32]. Подобная программа опосредуется через активацию таких специфических для раз-

вития сердца транскрипционных факторов, как MEF2 (энхансер-фактор-2 миоцитов), NFAT (ядерный фактор активированных T-клеток) и GATA, которые вовлечены в ремоделирование сердца.

Аккумуляция липидов в кардиомиоцитах в результате повышения активности ЛПЛ, их переокисление и обусловленный этими процессами стресс ЭПР вызывают нарушения сократительной функции клеток, влияя на сопряженный процесс возбуждения-сокращения. Мембранное возбуждение вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума (индуцируемый процесс высвобождения ионов из внутриклеточного депо). Усиление тока через Ca^{2+} -каналы L-типа (Ca_v1) повышает возможность открытия рианодинового рецептора RyR2 в миокарде. Открытие RyR2 высвобождает Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума в цитоплазму. Повышение концентрации свободного цитоплазматического Ca^{2+} вызывает формирование мостиков миофиламентов, что приводит к сокращению волокон и реализует систолу. Активный обратный захват цитоплазматического Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум ускоряет обратные взаимодействия миофиламентов, позволяя миокарду расслабиться во время диастолы.

Кальций-кальмодулин зависимая киназа (CaMKII) принимает участие в регуляции каждого этапа данного процесса, и чрезмерная активация CaMKII приводит к сократительной дисфункции, вызывая сердечную недостаточность и аритмии [15]. Очень высокий уровень кальция в коронарных сосудах служит диагностическим критерием для коронарной болезни у пациентов с нормальной томограммой (SPECT) и перфузионной визуализацией миокарда (MPI) [16]. Повышенное содержание Ca^{2+} в кардиомиоцитах является главным фактором, вызывающим острую ишемию, гибель клеток, сократительную дисфункцию и аритмогенную активность. Ca^{2+} может действовать синергично с ЛПЛ, усиливая связывание, захват нативных и окисленных ЛПНП и отложение их производных – эфиров холестерина [44].

Холестерин влияет на базальный и индуцированный токи кальциевых каналов L-типа. Показано, что гиперхолестериновая диета у кроликов в течение 12 нед. снижает силу сокращения в стимулированных препаратах миокарда, увеличивает время пикового растяжения, незначительно увеличивает пик I_{CaL} , снижает экспрессию мРНК SERCA и RyR_L, повышает экспрессию мРНК Na^+/Ca^{2+} -обменника (NCX), снижает количество SERCA и NCX [22].

Кальциевые каналы являются мишенью для воздействия препаратов, широко применяющихся при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы – антагонистов кальция. Каналы L-типа блокируются современными антагонистами кальция из групп дигидропиридинов, фенилалкиламинов и бензотиазепинов. Различия в локализации рецепторов, с которыми связываются антагонисты кальция, и в состоянии каналов, при котором происходит взаимодействие, коррелируют с тканевой специфичностью и особенностями клинического действия препаратов. Так, избирательность дигидропиридиновых антагонистов кальция, нифедипина и амлодипина в отношении сосудов в 10 раз, фелодипина и исрадипина – в 100 раз, а нисольдипина – в 1000 раз больше, чем в отношении миокарда по сравнению с верапамилом и дилтиаземом. Верапамил и дилтиазем отчетливо улучшают диастолическую функцию левого желудочка, особенно связанную с ишемией миокарда [2].

Лечение нестабильной стенокардии, в сложном патогенезе которой участвуют три основных фактора: атеросклеротическая бляшка, внутрисосудистый неокклюзирующий тромбоз и спазм коронарных артерий, представляет большую проблему современной медицины. Различия в исходе нестабильной стенокардии зависят от класса применяемых антагонистов кальция, при этом использование верапамила и дилтиазема в виде монотерапии предпочтительнее, чем нифедипина. Помимо непосредственного связывания с рецепторами, кальциевыми каналами L-типа антагонисты кальция оказывают и другие эффекты. Верапамил повышает у крыс выработку печени глутатиона, мощного антиоксиданта [21], а также оказывает антипролиферативный эффект на гладкомышечные клетки сосудов, активируя аутофагию [34].

Аутофагия представляет собой еще один из наиболее высоко регулируемых клеточных процессов, который используется клеткой для деградации долго живущих белков и нефункциональных органелл [6]. Выделяют три основных механизма аутофагической деградации: макроаутофагию, микроаутофагию и шаперон-опосредованную аутофагию [18]. В процессе аутофагии секвестрированные мембраны, органеллы и цитоплазматические компоненты доставляются в лизосомы для деградации и дальнейшего использования в биосинтетических реакциях. Разные исследователи по-разному оценивают значение аутофагии для жизнедеятельности клеток, однако большинство авторов склоняются к дуали-

стической роли этого процесса – механизм выживания/адаптации (поддержания жизнеспособности) клеток при стрессорных воздействиях и механизм вовлечения клеток в программируемую клеточную гибель.

Усиление аутофагических процессов наблюдается при разных патологических состояниях сердечной мышцы, таких как гипертрофия, ишемия/реперфузия миокарда, антрациклиновые кардиомиопатии, стресс ЭПР [3, 4, 17]. Цитопротекторное или цитопатическое значение аутофагии в кардиомиоцитах определяется продолжительностью и интенсивностью стрессирующих воздействий. Некоторые из этих состояний могут вызвать сильную активацию аутофагии, которая приводит к кардиомиопатии и гибели клеток. Стресс ЭПР напрямую активирует аутофагию через IRE1/JNK/p38 путь и ATF4-зависимую активацию [33]. Подавление стресса ЭПР, а также малые интерферирующие РНК против IRE1 вызывают снижение аутофагии и клеточной гибели кардиомиоцитов [47].

Регуляция/контролирование процессов аутофагии в кардиомиоцитах при развитии патологических состояний представляет собой трудную задачу, поскольку заранее, до экспозиции неблагоприятного фактора, неизвестна выраженность аутофагических трансформаций. Трудно оценить также направленность этих трансформаций – относятся ли они к цитопротекторным реакциям или к индукции клеточной гибели. При статинотерапии (применении аторвастатина и ловастатина) отмечено снижения уровня апоптотической гибели мезенхимальных стволовых клеток, используемых для кардиопластики [45]. Показано, что статины активируют аутофагические процессы через AMPK/mTOR путь и способствуют, таким образом, выживанию мезенхимальных стволовых клеток.

Таким образом, анализ литературы позволяет заключить, что в настоящее время для предотвращения атерогенных поражений сердца и сосудов чаще всего применяется фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии, которая основана преимущественно на использовании статинов. Однако они обладают рядом побочных эффектов, что ограничивает их применение в терапевтических дозах. Поэтому в тяжелых случаях нарушения липидного обмена применяют комплексную терапию с использованием фибратов, никотиновой кислоты, секвестрантов желчных кислот, ω-3 полиненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов в дополнение к статинам. В то же время, поскольку развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза – про-

цесс длительный, который сопровождается значительным ремоделированием сосудов и сердца, гипохолестериновая терапия не устраняет всех нарушений функциональной активности кардиомиоцитов и эндотелиоцитов сосудов. В ремоделировании и дисфункции миокарда и кардиомиоцитов большую роль играют изменение активности липопротеинлипазы, стресс ЭПР, нарушения кальциевого обмена и сопряженные с ними процессы сокращения/расслабления миофибрилл, а также гиперактивация аутофагии, которые приводят к гибели клеток. Это, в свою очередь, повышает нагрузку на сердце, и запускается порочный круг функциональных изменений. Сочетание гипохолестериновой терапии с антиоксидантной терапией, фармакологической коррекцией кальциевого обмена, фармакологической индукцией экспрессии шаперонов (ослабление стресса ЭПР, цитопротекция) и регуляцией аутофагических процессов позволяет не только улучшить сократительную функцию миокарда, но и влиять на процессы регенерации миокарда, нормализацию паренхиматозно-стромальных взаимоотношений.

Список литературы

1. Диагностика и лечение нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК. – М., 2004. – 35 с.
2. Кулешова Э.В. Антагонисты кальция и их роль при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (часть 2) // Вестник аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 28–34.
3. Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Молодых О.П., Непомнящих Л.М. Ультраструктурные критерии регенераторно-пластической недостаточности кардиомиоцитов при антрациклиновой кардиомиопатии // Бюл. exper. биол. – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 470–475.
4. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Семенов Д.Е. Очистительная деградация цитоплазматических органелл в кардиомиоцитах при регенераторно-пластической недостаточности миокарда // Бюл. exper. биол. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 675–680.
5. Резистентная гиперхолестеринемия в клинической практике: новый взгляд на причины и возможные пути лечения / С.А. Чернов, В.И. Стеклов, А.Н. Тесля, А.Н. Кучмин, Д.В. Черкашин, Т.В. Чурсина, К.Б. Евсюков // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 25–30.
6. Ahn J., Kim J. Nutritional status and cardiac autophagy // *Diabetes Metab. J.* – 2013. – Vol. 37. – P. 30–35.
7. Anelli T., Sirtia R. Protein quality control in the early secretory pathway // *EMBO J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 315–327.
8. Blankenhorn D.H., Nessim S.A., Johnson R.L. et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts // *JAMA.* – 1987. – Vol. 257. – P. 3233–3240.
9. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 210. – P. 353–361.
10. Buhaescu I., Izzedine H. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40. – P. 575–584.
11. Chennamsetty I., Kostner K.M., Claudel T. et al. Nicotinic acid inhibits hepatic APOA gene expression: studies

- in humans and in transgenic mice // *J. Lipid. Res.* – 2012. – Vol. 53. – P. 2405–2412.
12. Chien S. Effects of disturbed flow on endothelial cells // *Ann. Biomed. Engineer.* – 2008. – Vol. 36. – P. 554–562.
13. Cnop M., Foufelle F., Velloso L.A. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes // *Trends Mol. Med.* – 2012. – Vol. 18. – P. 59–68.
14. Dolgin E. Trial puts niacin and cholesterol dogma in the line of fire // *Nature med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 756.
15. Erickson J.R., He B.J., Grumbach I.M., Anderson M.E. CaMKII in the cardiovascular system: sensing redox states // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 889–915.
16. Grandi N.C., Brenner H., Hahmann H. et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – P. 926–933.
17. Groenendyk J., Sreenivasaiah P.K., Kim do H. et al. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 1185–1197.
18. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Recycle or die: The role of autophagy in cardioprotection // *J. Mol. Cell. Cradiol.* – 2008. – Vol. 44. – P. 654–661.
19. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the Qresearch database // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. C2197–2208.
20. Lacoste L., Lam J.Y., Hung J. et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 3172–3177.
21. Liu J., Miyakawa H., Liu J.H. et al. Effects of verapamil on hepatic glutathione in the rat // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 87. – P. 307–314.
22. Luo T.Y., Su M.J., Yang Y.F. et al. Effect of hypercholesterolemia on myocardial function in New Zealand white rabbits // *J. Biomed. Sci.* – 2004. – Vol. 11. – P. 829–837.
23. Mamputu J.C., Levesque L., Renier G. Proliferative effect of lipoprotein lipase on human vascular smooth muscle cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 2212–2219.
24. Mann D.L. Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling // *J. Card. Fail.* – 2002. – Vol. 8. – P. S379–S386.
25. Marciniak S.J., Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 1133–1149.
26. Mead J.R., Ramji D.P. The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 55. – P. 261–269.
27. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 499–508.
28. O'Brien K.D., Ferguson M., Gordon D. et al. Lipoprotein lipase is produced by cardiac myocytes rather than interstitial cells in human myocardium // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1445–1451.
29. O'Brien K.D., Gordon D., Deeb S. et al. Lipoprotein lipase is synthesized by macrophage-derived foam cells in human coronary atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 89. – P. 1544–1550.
30. Osipov R.M., Bianchi C., Feng J. et al. Effect of hypercholesterolemia on myocardial necrosis and apoptosis in the setting of ischemia-reperfusion // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. S22–S30.
31. Parihar A., Parihar M.S., Zenebe W.J., Ghafourifar P. Statins lower calcium-induced oxidative stress in isolated mitochondria // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 355–363.
32. Rajabi M., Kassiotis C., Razeghi P., Taegtmeyer H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: A strong hypothesis // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – Vol. 12. – P. 331–343.
33. Rzymiski T., Milani M., Singleton D.C., Harris A.L. Role of ATF4 in regulation of autophagy and resistance to drugs and hypoxia // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol. 8. – P. 3838–3847.
34. Salabei J.K., Balakumaran A., Frey J.C. et al. Verapamil stereoisomers induce antiproliferative effects in vascular smooth muscle cells via autophagy // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 262. – P. 265–272.
35. Scheuner D., Song B., McEwen E. et al. Translational control is required for the unfolded protein response and in vivo glucose homeostasis // *Mol. Cell.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1165–1176.
36. Sharma S., Adrogue J.V., Golfman L. et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1692–1700.
37. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer-protein modulator and inhibitors and their potential for the treatment of cardiovascular diseases // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 323–331.
38. Stocker R., Kearney J.F., Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 1381–1478.
39. Tabas I. The role of endoplasmic reticulum stress in the progression of atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 839–850.
40. Tavidou A., Ragia G., Manolopoulos V.G. Emerging targets for the treatment of dyslipidemia // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18. – P. 909–922.
41. Tenenbaum A., Medvedofsky D., Fisman E.Z. et al. Cardiovascular events in patients received combined fibrates/statin treatment versus statin monotherapy: Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys data // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e35298.
42. Unger R.H. The physiology of cellular liporegulation // *Annu. Rev. Physiol.* – 2003. – Vol. 65. – P. 333–347.
43. Wanders D., Plaisance E.P., Judd R.L. Lipid-lowering drugs and circulating adiponectin // *Vitam. Horm.* – 2012. – Vol. 90. – P. 341–374.
44. Wang X., Greilberger J., Jürgens G. Calcium and lipoprotein lipase synergistically enhance the binding and uptake of native and oxidized LDL in mouse peritoneal macrophages // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 150. – P. 357–363.
45. Xu R., Chen J., Cong X et al. Lovastatin protects mesenchymal stem cells against hypoxia- and serum deprivation-induced apoptosis by activation of PI3K/Akt and ERK1/2 // *J. Cell. Biochem.* – 2008. – Vol. 103. – P. 256–269.
46. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1090–1098.
47. Younce C.W., Kolattukudy P.E. MCP-1 causes cardiomyoblast death via autophagy resulting from ER stress caused by oxidative stress generated by inducing a novel zinc-finger protein, MCPIP // *Biochem. J.* – 2010. – Vol. 426. – P. 43–53.
48. Zhang Z., Zhang M., Li Y. et al. Simvastatin inhibits the additive activation of ERK1/2 and proliferation of rat vascular smooth muscle cells induced by combined mechanical stress and oxLDL through LOX-1 pathway // *Cell Signal.* – 2013. – Vol. 25. – P. 332–340.
49. Zilversmit D.B. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins // *Circ. Res.* – 1973. – Vol. 33. – P. 633–638.
50. Zimmermann R., Panzenböck U., Wintersperger A. et al. Lipoprotein lipase mediates the uptake of glycated LDL in fibroblasts, endothelial cells, and macrophages // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1643–1653.

References

1. *Diagnostika i lechenie narushenii lipidnogo obmena s tseliyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii VNOK* [Diagnostics and treatment of lipid metabolism disorders with a view to prophylaxis and treatment of atherosclerosis]. Moscow, 2004. 35 p.
2. Kuleshova E.V. *Vestnik aritmologii*, 1999, no. 11, pp. 28–34.
3. Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Molodykh O.P., Nepomnyashchikh L.M. *Bulluten Experimental'noi Biologii I Meditsiny*, 2005, no. 4, pp. 470–475.
4. Nepomnyashchikh L.M., Lushnikova E.L., Semenov D.E. *Bulluten Experimental'noi Biologii I Meditsiny*, 2000, no. 12, pp. 675–680.
5. Chernov S.A., Steklov V.I., Teslya A.N., Kuchmin A.N., Cherkashin D.V., Chursina T.V., Evsyukov K.B. *Voenno-medit-sinskii zhurnal*, 2010, no. 11, pp. 25–30.
6. Ahn J., Kim J. *Diabetes Metab. J.* 2013, Vol. 37, pp. 30–35.
7. Anelli T., Sitia R. *EMBO J.* 2008, Vol. 27, pp. 315–327.
8. Blankenhorn D.H., Nessim S.A., Johnson R.L. et al. *JAMA*. 1987, Vol. 257, pp. 3233–3240.
9. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P. *Atherosclerosis*. 2010, Vol. 210, pp. 353–361.
10. Buhaescu I., Izzedine H. *Clin. Biochem.* 2007, Vol. 40, pp. 575–584.
11. Chennamsetty I., Kostner K.M., Claudel T. et al. *J. Lipid. Res.* 2012, Vol. 53, pp. 2405–2412.
12. Chien S. *Ann. Biomed. Engineer.* 2008, Vol. 36, pp. 554–562.
13. Cnop M., Foufelle F., Velloso L.A. *Trends Mol. Med.* 2012, Vol. 18, pp. 59–68.
14. Dolgin E. *Nature med.* 2011, Vol. 17, pp. 756.
15. Erickson J.R., He B.J., Grumbach I.M., Anderson M.E. *Physiol. Revol.* 2011, Vol. 91, pp. 889–915.
16. Grandi N.C., Brenner H., Hahmann H. et al. *Heart*. 2012, Vol. 98, pp. 926–933.
17. Groenendyk J., Sreenivasaiah P.K., Kim do H. et al. *Circ. Res.* 2010, Vol. 107, pp. 1185–1197.
18. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. *J. Mol. Cell. Cradiol.* 2008, Vol. 44, pp. 654–661.
19. Hippisley-Cox J., Coupland C. *BMJ*. 2010, Vol. 340, pp. C2197–2208.
20. Lacoste L., Lam J.Y., Hung J. et al. *Circulation*. 1995, Vol. 92, pp. 3172–3177.
21. Liu J., Miyakawa H., Liu J.H. et al. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1995, Vol. 87, pp. 307–314.
22. Luo T.Y., Su M.J., Yang Y.F. et al. *J. Biomed. Sci.* 2004, Vol. 11, pp. 829–837.
23. Mamputu J.C., Levesque L., Renier G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, Vol. 20, pp. 2212–2219.
24. Mann D.L. *J. Card. Fail.* 2002, Vol. 8, pp. S379–S386.
25. Marciniak S.J., Ron D. *Physiol. Revol.* 2006, Vol. 86, pp. 1133–1149.
26. Mead J.R., Ramji D.P. *Cardiovasc. Res.* 2002, Vol. 55, pp. 261–269.
27. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. *JAMA*. 2007, Vol. 297, pp. 499–508.
28. O'Brien K.D., Ferguson M., Gordon D. et al. *Arterioscler. Thromb.* 1994, Vol. 14, pp. 1445–1451.
29. O'Brien K.D., Gordon D., Deeb S. et al. *J. Clin. Invest.* 1992, Vol. 89, pp. 1544–1550.
30. Osipov R.M., Bianchi C., Feng J. et al. *Circulation*. 2009, Vol. 120, pp. S22–S30.
31. Parihar A., Parihar M.S., Zenebe W.J., Ghafourifar P. *Hum. Exp. Toxicol.* 2012, Vol. 31, pp. 355–363.
32. Rajabi M., Kassiotis C., Razeghi P., Taegtmeier H. *Heart Fail. Revol.* 2007, Vol. 12, pp. 331–343.
33. Rzymiski T., Milani M., Singleton D.C., Harris A.L. *Cell Cycle*. 2009, Vol. 8, pp. 3838–3847.
34. Salabei J.K., Balakumaran A., Frey J.C. et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012, Vol. 262, pp. 265–272.
35. Scheuner D., Song B., McEwen E. et al. *Mol. Cell*. 2001, Vol. 7, pp. 1165–1176.
36. Sharma S., Adrogue J.V., Golfman L. et al. *FASEB J.* 2004, Vol. 18, pp. 1692–1700.
37. Shinkai H. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012, Vol. 8, pp. 323–331.
38. Stocker R., Keaney J.F., Jr. *Physiol. Revol.* 2004, Vol. 84, pp. 1381–1478.
39. Tabas I. *Circ. Res.* 2010, Vol. 107, pp. 839–850.
40. Tavridou A., Ragia G., Manolopoulos V.G. *Curr. Med. Chem.* 2011, Vol. 18, pp. 909–922.
41. Tenenbaum A., Medvedofsky D., Fisman E.Z. et al. *PLoS One*. 2012, Vol. 7, pp. e35298.
42. Unger R.H. *Annu. Revol. Physiol.* 2003, Vol. 65, pp. 333–347.
43. Wanders D., Plaisance E.P., Judd R.L. *Vitam. Horm.* 2012, Vol. 90, pp. 341–374.
44. Wang X., Greilberger J., Jürgens G. *Atherosclerosis*. 2000, Vol. 150, pp. 357–363.
45. Xu R., Chen J., Cong X et al. *J. Cell. Biochem.* 2008, Vol. 103, pp. 256–269.
46. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. *Lancet*. 2007, Vol. 369, pp. 1090–1098.
47. Younce C.W., Kolattukudy P.E. *Biochem. J.* 2010, Vol. 426, pp. 43–53.
48. Zhang Z., Zhang M., Li Y. et al. *Cell Signal.* 2013, Vol. 25, pp. 332–340.
49. Zilversmit D.B. *Circ. Res.* 1973, Vol. 33, pp. 633–638.
50. Zimmermann R., Panzenböck U., Wintersperger A. et al. *Diabetes*. 2001, Vol. 50, pp. 1643–1653.

Рецензенты:

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии, ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Горчаков В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией функциональной морфологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 13.05.2013.