

Сучасний погляд на патогенез серцево-судинної патології в хворих на псоріатичну хворобу

Галникіна С.О., Козлова М.В.

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Галныкина С.А., Козлова М.В.

Проведен анализ современных данных, касающихся факторов риска возникновения сердечно-сосудистой патологии у больных псориазом. Изложена информация о корреляционной связи патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы и псоріатической болезни.

THE PRESENT-DAY VIEW OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY PATHOGENESIS IN PSORIATIC PATIENTS

Halnykina S.O., Kozlova M.V.

The current data on the risk factors of cardiovascular pathology affecting psoriasis patients have been analyzed. The information of correlation dependence of the cardiovascular system disorders pathogenesis and psoriatic disease has been provided.

Актуальність теми обумовлює необхідність розробки ефективних скринінгових програм обстеження хворих на середню та важку форми псоріазу з подальшою корекцією виявлених порушень з ціллю профілактики розвитку важкої серцево-судинної патології.

Протягом останніх десятиліть більшість досліджень, присвячених вивченню етіології та патогенезу псоріазу, доводять думку про те, що розвиток патологічних процесів при псоріазі не обмежується ураженням лише шкірного покриву, а призводить до порушення функцій різних органів і систем організму, у тому числі серцево-судинної системи [1-4].

До загальноприйнятих традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань належать:

- куріння;
- несприятливий профіль ліпідів;
- ожиріння, низька фізична активність;
- підвищений кров'яний тиск;
- інсулінорезистентність і цукровий діабет.

Також необхідно визначити додаткові нетрадиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань, характерні для хворих на псоріаз:

- хронічне запалення;
- змінений метаболізм гомо цистеїну;
- гіпергомоцистеїнемія.

Куріння. У процесі дослідження лікарі встановили, що під час куріння лише однієї цигарки:

- збільшується кількість серцевих скорочень, підвищується кров'яний тиск;
- збільшується потреба серцевого м'яза в кисні;
- погіршуються показники електрокардіограми (порушення ритму);
- зменшується витривалість до фізичних навантажень.

Під час куріння відбувається суха перегонка тютюну з утворенням нікотину, сірководню, оцтової, мурашиної, синильної і масляної кислот, піридину, етилену, ізопрену, бензапірену, чадного і вуглекислого газу, різноманітних смол, радіоактивного полонію, нікелю та понад 300 різноманітних речовин [15]. Нікотин звужує судини і призводить до порушення живлення судинної стінки, що спричиняє накопичення в ній холестерину, зумовлюючи розвиток атеросклерозу та втрату еластичності судин. Чадний газ тютюнового диму, зв'язуючись у крові з гемоглобіном, утворює стійку, що не розщеплюється, сполуку – карбоксигемоглобін, який прискорює розвиток атеросклерозу в 21 раз. При курінні зменшується час згортання крові, зростає здатність тромбоцитів до склеювання і, відповідно, зростає ризик тромбоутворення.

Несприятливий профіль ліпідів. Неодноточними та цікавими є численні дослідження, що вказують на важливу роль у розвитку псоріатичного процесу та кардіопатологій дисбалансу біохімічних показників периферійної крові, зокрема, рівня ліпідів.

Ліпіди в плазмі крові складаються, переважно, із жирних кислот, холестерину, тригліцеридів і фосфоліпідів. Основну частину ліпідів складають тригліцериди, які є важливим енергетичним субстратом, і холестерин – основний компонент клітинних мембран та внутрішньоклітинних органел.

За сучасними даними науковців, при дослідженні ліпідного профілю у хворих на псоріатичну хворобу спостерігали достовірне зниження ($p < 0,05$) рівня ліпопротеїдів високої густини та достовірне збільшення ($p < 0,05$) рівнів ліпопротеїдів низької густини, загального холестерину, тригліцеридів. (Табл. 1). У результаті досліджень встановлено достовірне зниження рівня ліпопротеїдів високої густини, як маркера ризику розвитку коронарних захворювань [9].

Таблиця 1 - Біохімічні показники периферійної крові у хворих на псоріатичну хворобу ($M \pm 2m$)

Показники крові	Пацієнти, що хворіють на псоріаз ($n = 160$)	Група контролю (практично здорові особи) ($n = 25$)
Загальний холестерин	$6,97 \pm 0,8^*$	$3,63 \pm 0,5$
α -ліпопротеїни	$0,92 \pm 0,07^*$	$1,65 \pm 0,08$
β -ліпопротеїни	$4,7 \pm 0,6^*$	$1,69 \pm 0,7$
Тригліцериди	$2,31 \pm 0,2^*$	$1,45 \pm 0,25$

ПРИМІТКА: * - статистично достовірна різниця показників практично здорових осіб групи контролю з показниками хворих ($p < 0,05$).

Ожиріння і низька фізична активність. Надлишкова маса тіла збільшує навантаження на серце; відбувається порушення газообміну в легенях; збільшується навантаження на дихальну мускулатуру, на м'язи, що забезпечують збереження положення тіла; прискорюється частота серцевих скорочень у спокої, зростає потреба серця в кисні та поживних речовинах.

Псоріаз доволі часто асоціюється з надлишковою вагою. Уперше псоріаз пов'язали з ожирінням у кількох важливих дослідженнях [6].

За статистичними даними, отриманими у США протягом двох років, враховуючи показники індексу маси тіла (ІМТ) у хворих, що страждають на псоріаз, у середньому маса тіла становить більше ніж 90 кг [7, 8].

Відповідно до цих даних про патогенез псоріазу, активується системна запальна відповідь, яка реагує підвищенням у крові маркерів запалення, наприклад, таких, як С-реактивний білок та фібриноген.

За новітніми даними кардіологів, підвищення рівня маркерів запалення (фібриногену) характеризується, як самостійний фактор ризику серцево-судинних захворювань [9-15].

Відомо, що достатня фізична активність досить ефективна у попередженні атеросклерозу і пов'язаних з ним інфарктом міокарду та інсультом. У людей, що дотримуються активного способу життя та систематично мають фізичні навантаження:

- суттєво знижується ризик тромбоемболії;
- розкриваються додаткові дрібні кровоносні судини (колатералі), які покращують живлення серцевого м'яза, головного мозку, м'язової тканини та інших органів;
- посилюється активність ферментів печінки, при цьому нейтралізуючи токсичні речовини, які потрапляють до організму.

Відмітимо, що при гіподинамії не відбувається повного розщеплення жирів, у тому числі холестерину [16].

Підвищений кров'яний тиск. Як відомо, есенціальна артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба) асоціюється зі складною картиною структурних змін серцево-судинної системи, що виражається у:

- розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та змінах (ремоделюванні) його форми;
- потовщенні стінок великих м'язових артерій;
- ремоделюванні дрібних м'язових артерій (що призводить до збільшення співвідношення «стінка – просвіт»);
- зниженні кількості та подовженні дрібних артерій та артеріол.

Одні з них пов'язані з початковими стадіями розвитку артеріальної гіпертензії, інші є адаптаційною реакцією на зміни гемодинаміки. Клініцистам давно відомо, що в осіб, які тривалий час страждають на артеріальну гіпертензію, частіше (порівняно з особами, що мають нормальні показники артеріального тиску) розвиваються інфаркт міокарду, мозковий інсульт. Таку закономірність підтверджує схема «серцево-судинного континууму» (Dzau, Braunwald, 1991), що є ланцюжком пов'язаних між собою реакцій, починаючи від факторів ризику (включаючи і

підвищення артеріального тиску) і закінчуючи хронічною серцевою недостатністю. Цей ланцюг може бути розірваний на будь-якому етапі розвитком інфаркту міокарду, мозкового інсульту, раптовою смертю (коронарною або аритмічною). Значним фактором, що призводить до поступового розвитку в ланцюгу серцево-судинного континууму, є перш за все широкий спектр порушень нейро-гуморальної регуляції; тобто, це порушення балансу факторів:

- а) пресорна ланка:
 - катехоламіни;
 - ангіотензин II;
 - альдостерон;
 - вазопресин;
 - система ендотелінів;
 - фактор росту;
 - аргінін-вазопресин;
 - система цитокінів;
 - інгібітор активатора плазміногену;
- б) депресорна ланка:
 - система натрій-уретичних пептидів;
 - простагліциклін;
 - брадикінін;
 - тканинний активатор плазміногену;
 - монооксид азоту;
 - адренемедулін, –

як на плазмовому (циркулюючому) рівні, так і на тканинному [17].

При цьому ефекти циркулюючих систем мають пристосувальний і короточасний характер, тому тканинні системи спричиняють несприятливі наслідки. Дані досліджень *MRFIT* продемонстрували чітку залежність ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) від рівня артеріального тиску і дали можливість кількісно оцінити вклад у ступінь даного ризику систолічного (САТ) і діастолічного тиску (ДАТ).

Перспективне спостереження за смертністю здійснювалось:

- протягом 19 років – у 7815 чоловіків віком 40-59 років;
- протягом 14 років – у 3074 жінок віком 30-69 років.

При аналізі відносного ризику смертності від ІХС, залежно від форми АГ, виявилось, що відносний ризик смертності складає:

- в осіб з ізольованою діастолічною АГ – 1,2;
- при систолічній АГ (САГ) – 1,8;
- при систоло-діастолічній АГ – 2,4, – порівняно з особами, які не мають підвищеного артеріального тиску.

У той же час маса міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) слабо корелює з разовими змінами

АТ. Зв'язок виявився більш тісним при проведенні добового моніторингу АТ. Середня величина добового АТ тісно корелює з ММЛШ, а нічне зниження АТ виявляє зворотну кореляцію з ММЛШ [46].

Також відомо, що збільшення ваги та підвищений індекс маси тіла істотно впливають на підвищення кров'яного тиску, що спостерігають у хворих на псоріаз.

Інсулінорезистентність і цукровий діабет.

Доведено, що в основі метаболічного синдрому лежить інсулінорезистентність (зниження дії інсуліну, спрямоване на стимуляцію утилізації глюкози тканинами при нормальній концентрації інсуліну) з подальшим компенсаторним збільшенням вмісту інсуліну в крові (гіперінсулінемія), що зумовлює підвищення АТ за рахунок:

- активної симпатичної нервової системи;
- гіперволемії;
- посилення проліферації гладеньких м'язових клітин судин (звужуючи їх просвіт);
- посилення чутливості судин до дії вазоконстрикторів;
- дисфункції ендотелію.

Системна запальна відповідь при таких патологічних станах, імовірно, видозмінює перебіг псоріазу з можливим розвитком серцево-судинних захворювань [18].

Хронічне запалення. ФНП- α – основний медіатор взаємодії лейкоцитів і кератиноцитів у вогнищі запалення при псоріазі. Специфічна для псоріазу мікроРНК-146а пригнічує експресію двох регуляторів сигнального шляху ФНП- α – *IRAK1* та *TRAF6*. Також у кератиноцитах при псоріазі підвищений вміст мікроРНК-203, яка пригнічує білок *SOCS3*; цей білок бере участь у запальній відповіді, проліферації і диференціації кератиноцитів. У відповідь на ІЛ-6, який присутній в ділянці ураженої шкіри, активується транскрипційний фактор *STAT3*, що призводить до утворення псоріатичної бляшки. *SOCS3* є мішенню для мікроРНК-203, працюючи як інгібітор активації білка *STAT3*. Таким чином, супресія *SOCS3* мікроРНК-203 призводить до стійкої активації *STAT3*. У результаті цього відбувається інфільтрація лейкоцитами і розвиток псоріатичної бляшки [19, 20].

На сьогодні відомо результати численних досліджень, ґрунтуючись на яких можна стверджувати, що хронічне субклінічне запалення судинного ендотелію відіграє суттєву роль у

розвитку атеросклерозу – це основна причина таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду [21].

Ураження ендотеліального шару може бути незначним і слабким, у результаті чого порушується тільки проникність ендотелію без явних морфологічних змін [22]. У процесі розвитку атеросклерозу в артеріальній стінці можуть спостерігатись різні стадії хронічного запального процесу [23, 24]. У випадку вираженої запальної реакції, особливо на фоні довготривалого хронічного ураження судинної стінки, – розвиток ускладнених атеросклеротичних бляшок.

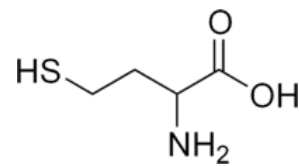
Ендотеліальна дисфункція, зумовлена тими чи іншими ураженнями, призводить до розвитку компенсаторних реакцій, які порушують гомеостатичні властивості ендотелію. Саме з цієї причини в результаті ураження збільшуються адгезійні властивості ендотелію відносно до лейкоцитів і тромбоцитів; при цьому суттєво зростає проникність ендотелію. Вражаючі фактори посилюють прокоагулянтні властивості ендотелію і сприяють появі вазоактивних молекул, цитокінів, факторів росту [24]. Якщо в результаті розвивається запальна реакція, наслідок ураження не зникає або не нейтралізується, запалення набуває хронічного характеру. Запальна реакція стимулює міграцію і проліферацію стінок гладеньких м'язів, сприяючи прогресуванню атеросклерозу [25, 26]. Згодом спостерігають потовщення судинної стінки, компенсаторно розвивається дилатація; просвіт судини при цьому залишається незмінним [27]. Такий феномен отримав назву *ремоделювання* [28, 29].

Запальна відповідь опосередковується моноцитами – макрофагами і специфічними субтипами Т-лімфоцитів [30, 31]. Запальні клітини гранулоцитарного ряду рідко виявляються в місцях атеросклеротичних уражень [27]. Хронічне запалення призводить до зростання кількості макрофагів і лімфоцитів, які переносяться з кровотоку і накопичуються в місцях ураження. Активація цих клітин веде до вивільнення або гідролітичних ензимів, цитокінів, хемокінів і факторів росту [32, 33], котрі призводять до подальшого поглиблення ураження і врешті-решт – до фокального (вогнищевого) некрозу [34, 35].

Процеси накопичення моноклеарних клітин, міграції та проліферації клітин гладеньких м'язів, утворення фіброзної тканини призводять

до подальшого розширення і реструктуризації уражень таким чином, що вони вкриваються сполучнотканинним козирком, що лежить на ядрі, яке складається з ліпідів і некротичної тканини [25, 30]. У результаті цього, артерії не в змозі компенсувати виникаючі порушення, бляшки починають частково перекривати просвіт судини, що спричиняє порушення кровообігу, ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарду.

Змінений метаболізм гомоцистеїну. Гомоцистеїн — це сірковмісна амінокислота, що є продуктом метаболічного перетворення метіоніну, однією з восьми незамінних амінокислот.



Перетворення метіоніну – єдине джерело гомоцистеїну в організмі людини у фізіологічних умовах, оскільки гомоцистеїн не є структурним елементом білків, а тому потрапляє в організм з їжею. Кофакторами ферментів, що беруть участь у цих процесах, є вітаміни, головним чином:

- піридоксин (вітамін B₆);
- ціанкоболамін (вітамін B₁₂);
- фолієва кислота.

У плазмі крові здорової людини гомоцистеїн присутній завжди. У дітей концентрація гомоцистеїну приблизно однакова і становить близько 5 мкмоль/л. Протягом життя концентрація гомоцистеїну поступово зростає, у дорослих – до 10-12 мкмоль/л; цікавим є те, що у чоловіків рівень гомоцистеїну вищий, ніж у жінок. Унаслідок численних досліджень, доводячих зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну і розвитком деяких захворювань, концентрація в межах 10 мкмоль/л для дорослих була визнана ВОЗ межовою [36, 37].

За функціональної недостатності внутрішньоклітинних механізмів утилізації гомоцистеїну, дана амінокислота потрапляє в кровообіг; враховуючи низьке фільтрування навіть здоровими нирками, дослідники стверджують, що концентрація гомоцистеїну в крові зростає. Гомоцистеїн має виражену токсичну дію на клітину: окислюється в плазмі крові, у результаті чого утворюється велика кількість кисневмісних радикалів; при цьому виникає ураження клітин ендотелію, призводячи до порушення їхніх численних функцій [38, 39]:

- знижується еластичність внутрішньосудинної стінки;
- пригнічується синтез релаксуючого фактора, розширюючи кровоносні судини;
- виникає окислення ліпопротеїнів низької щільності;
- посилюється агрегація тромбоцитів;
- знижується синтез простагліну;
- посилюється синтез ІЛ-6, який стимулює проліферацію клітин гладеньких м'язів судинної стінки, що призводить до розвитку тромбоваскулярної патології.

Змінений метаболізм гомоцистеїну та підвищення його рівня асоціюється з розвитком важкого атеросклерозу [40]. Такі дані базуються на результатах аутопсії пацієнтів з гомозиготним дефектом по ензимах, необхідних для метаболізму гомоцистеїну, таких як цистатіон-бета-синтетаза або метилентетрагідрофолат редуктаза [40, 41]. У хворих з таким дефектом виражений атеросклероз розвивається ще в дитинстві, і у багатьох з них розвивається інфаркт міокарду (у віці близько 20 років) [41, 42]. Гомоцистеїн має токсичний вплив [43], сприяючи тромбозу [44], збільшуючи утворення колагену і знижуючи біологічну активність оксиду азоту.

Концентрація гомоцистеїну в плазмі дещо підвищена у багатьох хворих без будь-яких ферментних порушень у метаболізмі гомоцистеїну [45]; у таких хворих підвищений ризик розвитку атеросклерозу коронарних, периферійних і мозкових артерій [45].

Гіпергомоцистеїнемія. У ході дослідження, проведеного у 2003 р. голландськими вченими (A. de Bree *et al*), було обстежено 36 тис. дорослих людей у віці від 20 до 59 років. Додатково було проаналізовано історії хвороби пацієнтів, померлих протягом останніх 10 років від серцево-судинних захворювань. Під час обробки даних враховували результати визначення концентрації в плазмі крові загального гомоцистеїну, а також фолієвої кислоти, піридоксальфосфату і вітаміну B_{12} . У чоловіків з високою концентрацією гомоцистеїну в плазмі крові ризик розвитку коронарних захворювань підвищився в 1,14 разу в порівнянні з тими, що мали низьку або нормальну концентрацію. У жінок аналогічний показник зростав удвічі. На відміну від чоловіків, жінки з високим рівнем фолатів у крові були більш захищені від розвитку захворювань серця. Концентрація в плазмі вітамінів B_6 і B_{12} не впливала на ризик розвитку серцево-судинних захворювань ані в чоловіків, ні в

жінок. Ученими не було виявлено вагомї докази зв'язку між високим рівнем гомоцистеїну і смертністю від серцево-судинних захворювань. Результати праці опубліковані в лютневому номері видавництва *Atherosclerosis* (2003).

До причин гіпергомоцистеїнемії належать:

а) генетичні дефекти, що призводять до неповноцінності ферментів, відповідальних за метаболізм даної амінокислоти;

б) недостатність надходження вітамінів – кофакторів ферментів, необхідних для метаболізму гомоцистеїну, з їжею або в результаті порушення всмоктування в кишечнику; це пояснює високу частоту судинних ускладнень за наявності хронічних захворювань ШКТ, а також те, що при B_{12} -дефіцитній анемії частою причиною смерті є не анемія, а інсульти та інфаркти;

в) низка захворювань:

- захворювання щитоподібної залози – гіпофункція;

- B_{12} -дефіцитна анемія;

- цукровий діабет;

- псоріаз;

- лейкози, –

а також гіподинамія;

г) деякі фармацевтичні препарати, механізм дії котрих пов'язаний з впливом на функцію нирок, всмоктування вітамінів, на рівень гормонів:

- метотрексат;

- протисудомні препарати;

- метформін;

- еуфілін, –

а також куріння, алкоголізм і надмірне вживання кави;

д) демографічні фактори: вік і стать (у чоловіків гіпергомоцистеїнемія дещо вища, ніж у жінок).

Висновки

1. Ретельне вивчення механізмів розвитку серцево-судинної патології в контексті псоріатичної хвороби сприятиме не лише поглибленню нашого розуміння патогенезу цих захворювань, але й надасть можливість попередити виникнення факторів ризику.

2. Існує нагальна потреба розробки ефективних скринінгових програм обстеження хворих на середній і важкій ступені псоріазу з подальшою корекцією виявлених порушень, з метою попередження розвитку важкої серцево-судинної патології.

3. Обстеження таких пацієнтів та призначення їм лікування є можливе лише за умови тісної співпраці з лікарями-кардіологами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., Алиева П.М., Кошечкин В.А. Ассоциация псориаза с гиперлипопротеинемией, мозговым инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и сахарным диабетом // Вестн. дерматологии. – 1982. – № 9. – С. 4-8.
2. Никитин А. Ф., Лигостев Б. И., Сергеевская И. В. К вопросу о патогенезе псориаза. // Вест. дерматол. – 1990. – № 5. – С. 38-40.
3. Новотный Ф. III Международный симпозиум по псориазу: Тезисы докладов. – М., 1987. – С. 22-23.
4. Горбунов В.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей артериальной гипертензией // Вестн. дерматол. – 1998. – № 2 – С. 51-53.
5. Гринюк С. М. Етіопатогенез псоріазу // Дерматовенерология. Косметология. - 2008. № 1-2 (11). – С. 111-116.
6. Naldi L., Chatenoud L., Linder D., Belloni F. A., Peserico A., Virgili A. R. et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 125. – P. 61-67.
7. Krueger G.G., Papp K.A., Stough D.B., Loven K.H., Gulliver W.P., Ellis C.N. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – P. 821-833.
8. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., Van der Stoep A., Finck B., Burge D.J. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomized trial // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P.385-390.
9. Meade T. W. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study // Lancet. – 1986. – ii. - P. 533-537.
10. Ernst E. Fibrinogen – an independent cardiovascular risk factor // J. Ing. Mod. – 1990. - Vol. 227. - P. 365-372.
11. Kanne, W. B., Wolf P. A., Castelli W. P., D'Agostino R. B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study // JAMA. – 1987. – Vol. 258. – P. 1183-1186.
12. Lee A. J., Smith W. C. S., Lowe G. D., Tunstall O., Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Study // J. Clin. Epidemiol. – 1990. – Vol. 43. – P. 913-919.
13. Cook N. S., Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease // TIPS. – 1990. – II. – P. 444-451.
14. Wiman B., Hamsten A. Correlations between fibrinolytic function and acute myocardial infarction // Arteriosclerosis. – 1990. – Vol. 10. – P. 1-7.
15. Ernst E. Fibrinogen: the plot thickens // J. Clin. Epidemiol. – 1992. – Vol. 43. - P. 561-562.
16. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 973-979.
17. Чукаева И. И., Корочкин И. М., Прохорова Т. Ф. и др. Антиишемический и противовоспалительный эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их роль в ремоделировании сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 17-23.
18. Кауд Дия. Метаболический синдром у больных псориатической болезнью // Матеріали науково-практичної конференції «Захворювання шкіри та її похідних. Проблеми старіння шкіри». – К., 2009. – С. 22
19. Амбросова Т.Н., Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Взаимосвязь активности ФНО- α с развитием инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением // Диабет і серце. – 2009. - № 1 (127). – С. 120-123.
20. Glavac E., Bostjancic D. Importance of microRNAs in skin morphogenesis and diseases // Acta Dermatoven. – 2008. – ii. – P. 95-102.
21. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые ориентиры // Русский медицинский журнал. – 2007. - № 1. - С. 67-69.
22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // Nature. – 1993. – Vol. 362. – P. 801-809.
23. Ross R. Atherosclerosis: a defense mechanism gone away // Am. J. Pathol. – 1993. – Vol. 143. – P. 987-1002
24. Libby P., Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules // Atherosclerosis and coronary artery disease: Eds.: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol. - Vol. 1. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 585-594.
25. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of

- the lesions of atherosclerosis // *Science*. – 1973. – Vol. 180. – P. 1332-1339.
26. *Napoli C., D'Armiento F.P. et al.* Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2680-2690.
27. *Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K., Stankunavicius R., Koletis G.J.* Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1371-1375.
28. *Ross R.* Atherosclerosis – a problem the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components // *Arteriosclerosis*. – 1981. – Vol. 1. – P. 293-311.
29. *Stary H.C.* The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries / *Atherosclerosis and coronary artery disease*: Eds.: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol. - Vol. 1. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 463-474.
30. *Jonasson I., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K.* Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque // *Arteriosclerosis*. – 1986. – Vol. 6. – P. 131-138.
31. *Van der Wai A.C., Das P.K., Bentz van de Berg D., Van der Loos C.M., Becker A.E.* Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response // *Lab. Invest.* – 1989. – Vol. 61. – P. 166-170.
32. *Libby P., Ross R.* Cytokines and growth regulatory molecules // *Atherosclerosis and coronary artery disease*: Eds.: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol. - Vol. 1. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 585-594.
33. *Raines E.W., Rosenfeld M.E., Ross R.* The role of macrophages // *Atherosclerosis and coronary artery disease*; Eds.: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol. - Vol. 1. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 539-555.
34. *Ide M.* The pathogenesis of atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – Vol. 295. - P. 369-377, 420-425.
35. *Falk E., Shah P.K., Fuster V.* Pathogenesis of plaque disruption // *Atherosclerosis and coronary artery disease*; Eds.: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol. - Vol. 2. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 492-510.
36. *Warren C.* Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* – 2002. – Vol. 17. – P. 35–41.
37. *Welch G., Loscalo J.* Homocysteine and atherosclerosis // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338 (15). – P. 1042–1050.
38. *Mayer E., Jacobsen D., Robinson K.* Homocysteine and coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 517–527.
39. *Booth G., Wang E.* Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events // *CMAJ*. – 2000. – Vol. 163 (1). – P. 21-29.
40. *McCully K.* Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* – 1969. – Vol. 56. – P. 111–128.
41. *Malinow M.R.* Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41. – P. 173-176.
42. *Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollser S.E.* Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 230-236.
43. *Harker L.A., Ross R., Slichter S.J., Scott C.R.* Homocystine-induced arteriosclerosis: the role of endothelial cell injury and response in its genesis // *J. Clin. Invest.* – 1976. – Vol. 58. – P. 731-741.
44. *Hajjar K.A.* Homocystine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 2873-2879.
45. *Verhoef P., Stampfer M.J.* Prospective studies of homocystine and cardiovascular disease // *Nutr. Rev.* – 1995. – Vol. 53. – P. 283-288.
46. *Cooper M.S., Simmons B.E., Castaner A. et al.* Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independent of ventricular function and number of coronary arteries severely // *Am. J. Card.* – 1990. – Vol. 65 (7). – P. 441–445.