МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра клинической лабораторной диагностики

РЕФЕРАТ:

Современные представления об атерогенезе

Выполнила:

студентка группы Д-408

Смолян Анастасия Викторовна

г. Гомель, 2011

**План реферата**

Что такое атеросклероз

Механизм бляшкообразования

Теории атерогенеза

Современное представление об атерогенезе

Список литературы

**Что такое атеросклероз**

атеросклеротический атерогенез липидный паразитарный

Ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт - все эти заболевания сердечно-сосудистой системы, ставшие терминами уже не столь медицинского, сколь бытового звучания, являются, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), причиной более 50% смертей в таких странах, как США, Германия и Великобритания. Они следствие одного и того же процесса - атеросклеротического поражения стенок кровеносных сосудов. Неожиданные провалы памяти, забывчивость - это первые симптомы и проявления развивающегося атеросклероза.

Само слово "атеросклероз" в переводе с древнегреческого означает "кашицеобразное уплотнение" (от "athere" - каша и "sclerosis" - уплотнение). Этот термин довольно точно описывает основное проявление атеросклероза - появление отложений на внутренней поверхности стенки кровеносного сосуда, которые называются бляшками. Они состоят из плотной соединительной ткани с кашицеобразной липидной массой в центре.

Попробуем объяснить, что такое атеросклероз, проведя аналогию между кровеносными сосудами и трубами водоснабжения. Действительно, сосуды подобны трубам, на стенках которых со временем появляются накипь и другие отложения, существенно уменьшающие их просвет. И в кровеносных сосудах тоже постепенно образуется своего рода накипь. Это вызывает сужение их просвета, а следовательно, ухудшается кровоснабжение головного мозга и других органов, и у человека появляются первые признаки атеросклероза.

Каким образом "засоряются" наши кровеносные сосуды? Что является причиной атеросклероза и как этому противодействовать - вот серьезнейшие проблемы, стоящие перед современной медициной.

**Механизм бляшкообразования**

Атерогенез представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в ходе которого в просвете сосудов формируется фиброзная бляшка, состоящая из покрышки, включающей гладкомышечные клетки и фиброзную ткань под слоем эндотелия, и ядра, содержащего желтоватые жиры.

В основе патологического процесса при атеросклерозе лежит гиперхолестеринемия, способствующая образованию на эндотелиальной поверхности кластеров моноцитов . Эти моноциты проникают под эндотелий и, накапливая липиды, превращаются в пенистые клетки, то есть макрофаги, богатые этерифицированным холестерином. В дальнейшем перегруженный пенистыми клетками эндотелий, видимый невооруженным глазом как липидные полосы, начинает сокращаться, и макрофаги начинают контактировать с кровью. Это вызывает прилипание тромбоцитов и образование пристеночного тромба, ведет к гиперплазии гладкомышечных клеток и в результате к превращению липидной полоски в пролиферирующую бляшку . Было показано, что эндотелиальные клетки выделяют несколько факторов роста, в том числе и напоминающий тромбоцитарный фактор роста, которые оказывают хемотаксическое действие на моноциты и стимулируют рост гладкомышечных клеток . Повреждение эндотелия играет пусковую роль в цепи событий, приводящих к развитию атеросклеротической бляшки. Инициирующее повреждение может произойти по нескольким причинам, включая высокие гемодинамические нагрузки, токсическое влияние курения (оксид углерода), наличие иммунных комплексов, свободного цистеина, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности .

На этот счет существует довольно много разнообразных теорий. Остановимся на наиболее существенных.

**Теории атерогенеза**

**ЛИПИДНАЯ ТЕОРИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Кровь - это сложная биологическая система, и поэтому, естественно, что все ее компоненты в той или иной мере могут быть представлены в атеросклеротических бляшках на стенках сосудов. В том числе в отложениях на стенках кровеносных сосудов содержится большое количество холестерина. Холестерин относится к липидам, то есть к жироподобным веществам. Он входит в состав клеток нашего организма как их структурная основа, являясь одним из основных компонентов клеточных мембран. Наши клетки могут перерабатывать его в другие вещества, также играющие важнейшую роль в поддержании жизнедеятельности организма. В частности, холестерин - предшественник многих гормонов (кортикостероидов, андрогенов, эстрогенов, прогестинов), желчных кислот и ряда других соединений.

То, что холестерин в большом количестве представлен в отложениях на стенках сосудов - в атеросклеротических бляшках, и послужило основанием для ряда теоретических воззрений, рассматривающих это вещество как главную причину атеросклероза. Начало этих теорий берет отсчет с 15-20-х годов XX века. В первых научных работах (Н. Аничков, 1915) атерогенез рассматривался как результат нарушения обмена холестерина. Предполагалось, что увеличение поступления холестерина с пищей приводит к его накоплению в тканях сосудистой стенки и развитию атеросклеротических изменений. И в самом деле, диета с повышенным содержанием холестерина вызывала у экспериментальных животных развитие атеросклероза. Поэтому гиперхолестеринемия, то есть повышенное содержание холестерина в крови, стала считаться одним из факторов риска развития атеросклероза у человека.

Но уже в 20-30-е годы ученым стало ясно, что это не совсем так. Оказалось, что за атерогенез ответственен не вообще холестерин, а только холестерин крови. Более того - во многих случаях атеросклероз может развиваться без гиперхолестеринемии, и, наоборот, гиперхолестеринемия может не вызывать атеросклероза. Поэтому объяснить развитие атеросклеротических изменений только лишь нарушением холестеринового обмена нельзя.

В 40-50-е годы ученые обратили внимание на молекулы - переносчики холестерина. Холестерин, как и большинство других липидов, нерастворим в плазме крови. Поэтому в организме липиды переносятся белково-липидными комплексами - липопротеинами (ЛП). ЛП - это мельчайшие жиросодержащие частички типа шариков, заключенных в оболочку. Снаружи оболочка по своей природе гидрофильна, то есть легко смачивается водой. В нее встроены белковые молекулы, называемые апобелками. Внутренняя же сторона оболочки, наоборот, гидрофобна, то есть не смачивается водой. Она окружает липидную (жироподобную) часть ЛП, в которую включаются переносимые липиды и в их числе холестерин.

Постепенно в науке сформировалось представление о том, что нарушение метаболизма переносчиков холестерина липопротеинов - повышение их содержания в плазме крови вызывает развитие атеросклероза. Однако оказалось, что, хотя высокая концентрация ЛП и может привести к атеросклерозу, прямой связи между степенью атеросклероза и содержанием ЛП в крови все же нет.

В 60-е годы было обнаружено, что ЛП неоднородны по плотности, видам апобелков, липидному составу, а также и по влиянию на развитие атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах. В наибольшей степени атерогенны ЛП низкой и очень низкой плотности. ЛП высокой плотности, напротив, предотвращают атеросклероз, что подтвердили не только эксперименты на животных, но и многочисленные клинические данные. Это звучит убедительно, поскольку ЛП низкой и очень низкой плотности переносят липиды в периферические ткани - при их избыточном содержании в плазме крови вероятность развития атеросклероза резко увеличивается. Наоборот, ЛП высокой плотности переносят липиды из тканей в печень, тем самым препятствуя атерогенезу.

Казалось бы, причина развития атеросклероза наконец-то найдена. Но тем не менее в современной науке появились и другие, не менее обоснованные теории атерогенеза.

**ПАРАЗИТАРНАЯ ТЕОРИЯ**

Какая связь между отложениями в сосудах и инфекционными заболеваниями? Оказывается - прямая. Еще на заре изучения причин развития атеросклероза, в начале ХХ века, обнаружили, что повреждение стенки кровеносного сосуда является одной из наиболее вероятных предпосылок для образования атеросклеротической бляшки. А ведь стенка сосуда может стать мишенью воздействия микроорганизмов. Поэтому легко предположить, что одним из следствий тяжелых инфекций, сопровождающихся попаданием микробов в кровь, будет атеросклероз.

Но оказалось, что микроорганизмы могут вызывать образование отложений на стенках сосудов и без других симптомов инфекционного заболевания. В 1978 году группа американских ученых обнаружила, что индуцировать образование атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных можно, заразив их цитомегаловирусом. Причем содержание холестерина в крови (а экспериментальные животные были разделены на несколько групп, получавших с пищей разное количество холестерина) в этом случае не влияет на тяжесть атеросклероза. Аналогичные результаты были получены и для других вирусов. Но настоящий переворот в представлениях об атерогенезе произвело обнаружение в атеросклеротических бляшках возбудителей бактериальной пневмонии - Chlamydia pneumoniae. Автором этого открытия можно считать доктора из университета штата Юта в США Джозефа Мухлештейна, опубликовавшего результаты своих сенсационных исследова ний в журнале Американского колледжа кардиологии. Он обнаружил в коронарных артериях у 80% больных атеросклерозом хламидии. В то же время у здоровых людей хламидии в сосудах встречаются только в 4% случаев.

Эта работа стала началом паразитарной теории атерогенеза. Результаты доктора Мухлештейна были подтверждены целым рядом исследователей. Что же получается, атеросклероз - инфекционное заболевание? И для того, чтобы защититься от атеросклероза и его последствий, вовсе не обязательно переходить на диеты с низким содержанием холестерина, а просто нужно носить защитную маску? И врачи должны выписывать больным атеросклерозом не препараты, снижающие уровень холестерина в крови, а антибиотики?

Что ж, это вполне реально. Ведь, к примеру, раньше считалось, что в кислой среде желудочного сока не может существовать ни один микроорганизм. И лишь совсем недавно были обнаружены особые бактерии-хеликобактеры, благополучно живущие в желудке и разрушающие его слизистую оболочку. Поэтому теперь пациенты с тяжелыми формами язвенной болезни желудка не отправляются под нож хирурга для удаления язвы (вместе с частью желудка), как это делалось раньше, а просто принимают антибиотики, что значительно увеличивает эффективность терапевтического лечения. То же самое может произойти и с атеросклерозом. Об этом свидетельствуют данные о возрастающем интересе исследователей к паразитарной теории.

**Дальнейшие исследования**

C. Fabricant в 1978 году показали, что инфицирование цыплят вирусом болезни Марека приводит к формированию у них атеросклеротической бляшки, что позволило предположить патологическую роль вирусов в развитии атеросклероза .

Такие свойства вирусов (особенно цитомегаловируса), как способность повысить атерогенность липопротеидов низкой плотности за счет стимуляции перекисного окисления липидов и понизить активность лизосомальных и цитоплазматических ферментов, осуществляющих гидролиз эфиров холестерина, подавить антикоагулянтные свойства эндотелия, - обеспечивают их патогенное действие при атеросклерозе .

Значение вирусов для атерогенеза неоднозначно воспринимается различными исследователями. Обнаружение вирусов герпеса и цитомегалии в составе атеросклеротической бляшки позволило подтвердить их патогенетическое значение. При этом наличие цитомегаловируса чаще сочеталось с выраженным тромбозом в бляшке . Существуют работы, подтверждающие связь вируса цитомегалии и формирование атеросклеротической бляшки у новорожденного ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией . Получены данные, свидетельствующие о роли цитомегаловируса в патогенезе рестенозирования после баллонной ангиопластики. Так, рестенозирование было зафиксировано у 43% больных, инфицированных цитомегаловирусом, по сравнению с 8% пациентов контрольной группы . Исследования, проведенные у больных разных возрастных групп, выявили зависимость серопозитивности по ЦМВ от возраста пациентов: чем моложе пациенты, тем выше корреляция между наличием ЦМВ и ранним развитием атеросклероза .

Детальное изучение свойств герпес-вирусов и особенностей иммунного ответа при этой инфекции у больных, имеющих клинические проявления атеросклероза, дали основание считать атеросклероз инфекционным заболеванием .

Существуют работы, подтверждающие патогенную роль вируса цитомегалии в развитии атеросклероза и отрицающие значение вирусов простого герпеса . В то же время есть сведения об эпидемиологических исследованиях по изучению значимости факторов риска для развития атеросклероза, в которых не получено достоверной корреляции между серопозитивностью по герпес-вирусу и атерогенезом .

Известно, что большинство заболеваний системы кровообращения у взрослых берет свое начало в детском возрасте. Результаты проведенных исследований показали, что такие факторы риска развития болезней сердечно-сосудистой системы у взрослых, как избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, дислипопротеидемия, курение, - формируются уже в детском и подростковом возрасте. Изучение распространения цитомегаловирусной инфекции среди детского населения выявило увеличение частоты серопозитивности по цитомегаловирусу среди детей, имеющих нарушения липидного обмена .

В связи с этим целью нашей работы явилось определение частоты встречаемости вирусной (цитомегаловирусной и герпетической) инфекции среди больных, имеющих ранние проявления атеросклероза, и их детей.

Было обследовано 122 человека: первую группу составили 11 взрослых, перенесших инфаркт миокарда, и 19 их детей, вторую группу - 20 человек, страдающих гипертонической болезнью, и 32 ребенка, в третью группу вошло 10 взрослых, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, и 30 детей. Проводилось обследование, которое включало определение уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА) вычислялись расчетным способом. Наличие вирусов простого герпеса (ВПГ) и цитомегалии (ЦМГ) определялось методом иммуносенсорной кондуктометрии в лаборатории Центра медицинской техники при клинической инфекционной больнице № 1.

Таблица 1. Показатели липидного спектра у наблюдаемых детей (M ± m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группы детей  | Холестерин (ммоль/л) | ТГ | ИА |
|  | Общий | ЛПВП | ЛПНП | ЛПОНП |  |  |
| I | 5,14±0,15\* | 1,18±0,06\* | 3,92±0,41\* | 0,53±0,03 | 1,18±0,07 | 3,67±0,43\* |
| II | 5,85±0,68\* | 1,37±0,72 | 3,51±0,48\* | 0,85±0,23\* | 1,89±0,2\* | 3,58±0,36\* |
| III | 4,21±0,32 | 1,59±0,69 | 2,34±0,37 | 0,53±0,22 | 1,16±0,18 | 2,06±0,14 |

На основании проведенного исследования можно говорить, что нарушения липидного обмена имеют место не только у родителей, страдающих заболеваниями атеросклеротического характера, но и у их детей.

Анализ показал, что достоверное увеличение уровня холестерина у взрослых достигается за счет его преимущественного накопления в атерогенных фракциях ЛПНП, при этом содержание холестерина в ЛПВП, обладающих антиатерогенными свойствами, было снижено.

Аналогичные данные были получены при изучении липидного спектра детей (табл. 1). У них отмечается повышение уровня общего холестерина, нарушение соотношения ЛПВП и ЛПНП в сторону накопления атерогенных фракций липопротеидов.

Таблица 2. Частота встречаемости антигенов вируса простого герпеса и цитомегаловируса у наблюдаемых детей и их родителей (%)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы | ВПГ+ | ЦМВ+ |
|  | Родители | Дети | Родители | Дети |
| I | 36,4 | 26,3 | 36,4 | 31,6 |
| II | 40,0 | 34,4 | 20,0 | 15,6 |
| III | 40,0 | 26,7 | 10,0 | 0,03 |

Таким образом, нарушения обмена холестерина, ведущие в дальнейшем к раннему формированию атеросклеротических изменений, начинают проявляться уже в детском возрасте.

Антигены вирусов цитомегалии и герпеса были выявлены у пациентов всех групп, однако частота их обнаружения различалась (табл. 2).

Проведенное исследование показало значимую инфицированность обследуемого контингента вирусами герпеса и цитомегалии, более выраженную у взрослых. При этом ВПГ одинаково часто встречался как среди больных, имеющих ранние проявления атеросклероза, и их детей, так и среди практически здоровых взрослых и детей.

При сравнении частоты вирусемии ЦМВ мы отметили достоверно более высокую частоту встречаемости этих вирусов у больных, наблюдающихся по поводу ранней манифестации атеросклероза, и их детей (р< 0,05). Анализ клинических проявлений атеросклеротического процесса показал, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда, цитомегаловирусный антиген встречался чаще, чем у лиц, страдающих гипертонической болезнью (р<0,05). Аналогичная зависимость наблюдалась и среди детей.

Результаты наших исследований дают основание обсуждать возможную роль ЦМВ в патогенезе атеросклеротических изменений и развитии тромботических осложнений.

Так как ЦМВ обладает эндотелиотропными свойствами и способен инициировать атерогенные нарушения в стенке артерии, то вирусная инфекция может послужить одной из причин повреждения стенки артерии и, как следствие, раннего возникновения и прогрессирования атеросклеротических поражений. Выявленная атерогенная направленность липидного спектра при персистенции цитомегаловирусной инфекции у детей с отягощенной наследственностью по атеросклерозу дает основание предположить у этой категории детей возможность раннего формирования сердечно-сосудистой патологии. Это обосновывает выделение их в группу риска по раннему атеросклерозу. Дальнейшие экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования позволят уточнить роль и место ЦМВ в атерогенезе и определить тактику ведения детей с наследственной отягощенностью по атеросклерозу, инфицированных ЦМВ. При этом целесообразно проведение профилактического лечения противовирусными препаратами, назначение курсов общеукрепляющей терапии и санация очагов хронической инфекции.

**ДРУГИЕ ТЕОРИИ**

Но паразитарная и липидная концепции возникновения и развития атеросклероза охватывают далеко не все современные теории атерогенеза. Сегодня можно выделить как минимум восемь основных научных теорий атерогенеза, ни одна из которых не была ни строго доказана, ни опровергнута.

Среди наиболее важных теорий можно упомянуть нервно-метаболическую, рассматривающую атеросклероз как следствие нарушения нервно-эндокринного контроля состояния кровеносных сосудов. Ее разновидностью является эмоционально-стрессовая, по которой причина таких нарушений заключается в стрессорных воздействиях. С обеими вышеуказанными теориями связана так называемая простациклиновая гипотеза, предполагающая, что атеросклероз развивается вследствие нарушения механизма синтеза простагландина I2 (простациклина), обеспечивающего расширение кровеносных сосудов и снижение проницаемости клеток, выстилающих их внутреннюю стенку.

Существует также так называемая тромбогенная теория. Она рассматривает в качестве причины атерогенеза локальное нарушение свертываемости крови, вызывающее местный тромбоз с последующим формированием атеросклеротической бляшки. С ней связана теория "response-to-injury" ("ответ на повреждение"), созданная в 1970-х годах. Согласно этой теории, атеросклероз возникает вследствие локальных повреждений клеток внутренней поверхности сосуда, причина которых неизвестна. К поврежденной сосудистой стенке начинают прилипать тромбоциты. Это, в свою очередь, может вызывать местный тромбоз. Кроме того, при формировании тромба тромбоциты выбрасывают в плазму крови вещества, вызывающие развитие всего комплекса изменений стенки сосуда, характерных для атеросклероза.

Можно также упомянуть и теорию, которая рассматривает атеросклероз как следствие старческого изменения артериальной стенки (геронтологическая теория И. Давыдовского, 1966).

**Современное представление об атерогенезе**

Итак, теорий атерогенеза - множество. В подобных случаях в медицинской литературе такое заболевание называют полиэтиологическим. Это означает, что его возникновение зависит от множества различных факторов. Еще говорят: "Когда теорий много, значит - их нет совсем". Можно сказать, причина атеросклероза пока неизвестна.

Однако, так как воздействие всех этих факторов приводит к одному и тому же результату, можно предположить, что в их действии есть какое-то общее звено. Не зная его, невозможно найти адекватных мер по профилактике атеросклероза. Можно лишь воздействовать на отдельные факторы атерогенеза, например снижать содержание холестерина в крови.

Поэтому создание объединительной теории возникновения атеросклероза - одна из важнейших задач, стоящих перед учеными-медиками.

Оказывается, ЛП легко могут модифицироваться под действием самых разнообразных факторов, в том числе и окислительных агентов. При этом ЛП делаются "клейкими". Другими словами, ЛП при любой модификации слипаются, образуя более крупные частицы. Это натолкнуло на мысль, что, возможно, модификация ЛП, сопровождающаяся их склеиванием, собственно и есть тот спусковой механизм, который вызывает образование атеросклеротических бляшек в сосудах.

Что же это за модификация? ЛП, как выше уже отмечалось, - жировая субстанция, заключенная в оболочку, наподобие полиэтиленовых пакетиков с маслом. У неповрежденных природных ЛП пакетики целые, и масло, содержащееся в них, не просачивается наружу. С такими пакетиками ничего не произойдет, даже если, образно говоря, их непрерывно встряхивать и комкать. Представим теперь, что пакетики облили чем-то очень едким. После этого они сразу же могут потерять эластичность и стать жесткими. При любой деформации поверхность таких пакетиков начнет растрескиваться, и через микротрещинки содержимое будет сочиться наружу, делая их поверхность клейкой. Нарисованная картина, хоть и является упрощенной, но наглядно объясняет, что имеется в виду, когда говорится о модификации ЛП.

Поэтому и возникла идея о роли модификации ЛП, как непосредственной причине образования атероскле ротической бляшки. Действительно ли любой механизм возникновения атеросклероза включает в себя стадию модификации ЛП?

Начнем с бактериальной теории атерогенеза. Из литературных данных известно, что хламидии, паразитирующие в стенках кровеносных сосудов, могут вызывать окисление ЛП. Аналогичный механизм действия возможен и у вирусов.

Тромбогенный механизм возникновения атеросклероза также может включать окислительную модификацию ЛП. Показано, что появление окисленных ЛП в тканях сосудистой стенки увеличивает прилипание к ней тромбоцитов, что и может стать первой стадией образования тромбов. Следовательно, окислительная модификация ЛП может приводить к локальному тромбозу, а это, в свою очередь, - к развитию атеросклероза.

Но все это - лишь косвенные доказательства, основанные на литературных данных. А вот для эмоционально-стрессовой теории были получены некоторые прямые экспериментальные подтверждения.

Известно, что атеросклероз наиболее часто развивается у людей, подвергающихся большим психоэмоциональным нагрузкам. Основной посредник стресса в организме человека - адреналин. В экстремальных ситуациях в кровь выбрасывается огромное количество этого вещества - "кровь кипит". Было показано, что адреналин обладает очень опасным свойством для организма - он генерирует активные формы кислорода. Именно активные формы кислорода и окисляют липопротеиновые шарики, повреждая их и делая клейкими. Такие поврежденные ЛП слипаются, образуя крупные частицы, которые могут прилипать к стенкам сосудов и закупоривать их. По известным данным, адреналин окислял ЛП в тех концентрациях, которые имеются в крови при сильном стрессе. А это уже доказательство того, что одной из причин атеросклероза может быть стресс.

Итак, окислительная модификация ЛП способна связать между собой все существующие представления об атерогенезе, соединив их в единую теорию. Конечно, для ее создания необходимо еще множество дополнительных экспериментальных данных. Но в любом случае такая единая теория могла бы стать научной основой профилактики и лечения атеросклероза.

В последние годы появились исследования, показывающие, что процесс атерогенеза во многом схож с обычным воспалительным процессом. И в том и в другом случае необходимо наличие окисленных липопротеидов, пусковым моментом обоих процессов является воздействие инфекционного агента (вирусы герпеса и цитомегалии).

Впервые концепция вирусного атерогенеза была выдвинута в 1973 году E. Benditt и J. Benditt, которые предложили теорию доброкачественной неоплазии. Согласно этой теории атеросклеротическая бляшка развивается в результате клональной экспансии единственной клетки, мутация которой произошла под влиянием вируса .

**Список литературы**

"Роль перекисного окисления липидов в этиологии патогенеза атеросклероза", Ланкин В.З., "Вопросы медицинской химии", 1989, № 3, стр. 18-24.

"Клеточная терапия семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеинемии 3 типа", А. Нурмухаметова, "Русский медицинский журнал", 1998, № 6, том 3, стр. 51-59.

"Терапия, снижающая уровень липидов, замедляет развитие атеросклероза сонных артерий", К. Сергеев, "Русский медицинский журнал", 1998, № 6, том 5, стр. 31-32.

Hodis H., Mack W., LaBree L., et al. Reduction in carotid arteriial wall thikness using lovastatin and dietary therapy: A randomized, controlled clinical trial. An Intern Med, 1996; p. 124: 548-556.