

# Проатерогенные свойства хронического стресса

А.С. Гавриш

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д.Стражеско» НАМН Украины

## **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стресс, сосудистый эндотелий, атерогенез

Анализ результатов собственных исследований и сведений, имеющих в литературе, свидетельствует о том, что при достаточно интенсивных и длительно действующих воздействиях инициальная реакция тревоги мобилизует защитные силы организма, обеспечивающие его относительно стабильное функционирование посредством повышенного напряжения соответствующих органов-мишеней и регуляторных механизмов. При экзо- и эндогенном стрессе обеспечение гомеостаза его внутренней среды предполагает мобилизацию регуляторных функций нервной, эндокринной и иммунной систем с передачей информации посредством гормонов, цитокинов, нейротрансмиттеров, стресс-белков с накоплением в крови продуктов ПОЛ. В случае недостаточности компенсаторно-приспособительных возможностей этих систем стадия резистентности переходит в стадию истощения, а вновь появляющиеся признаки тревоги приобретают качественно новый характер, обуславливая глубокие изменения наиболее напряженно работающих органов-мишеней стрессорного воздействия. На клеточном уровне стресс-реакция сопряжена с модификацией структурно-функционального состояния цитомембран и ионного равновесия клеток, объективным отражением чего является изменение интенсивности оксидативных процессов. При этом облигатной мишенью комплексного дестабилизирующего воздействия помимо форменных элементов крови оказывается эндотелиальный монослой с проатерогенной модификацией формирующих его полифункциональных клеточных структур [3].

Медицинская статистика свидетельствует о том, что основной причиной инвалидизации и смертности населения экономически развитых

регионов были и остаются болезни системы кровообращения, прежде всего сосудистые поражения головного мозга и ишемическая болезнь сердца, чаще всего обусловленные атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки [10]. Повышение требований к адаптационным механизмам организма на современном этапе развития цивилизации при не всегда оптимальных социальных и экологических условиях приводит к хроническому «психосоциальному» стрессу, который в наиболее урбанизированных странах уже давно приобрел эпидемический характер [21, 27]. Избыточный поток информации, обусловленный урбанизацией, уже сам по себе является достаточной предпосылкой для формирования состояния стресса [5]. При этом, если его кратковременное переживание практически не влияет на частоту инфарктов миокарда, повторение более или менее пролонгированных стрессорных ситуаций повышает риск коронарной катастрофы до 38 %, а перманентный негативный психоэмоциональный фон двукратно повышает ее вероятность [1].

Идея о проатерогенных свойствах хронического стресса не нова, его способность провоцировать атерогенез подтверждена экспериментально. Установлено, что дискомфортная психосоциальная стрессорная ситуация провоцирует проатерогенную дислиппротеидемию: увеличение в крови уровня холестерина во фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и рост индекса атерогенности. В экспериментах на животных было четко показано, что, как интенсивный однократный, так и хронический эмоциональный стресс приводят к атерогенной дислиппротеидемии, обуславливая при ХЭБС развитие коронарного атеросклероза [15,18,33]. Однако и сам факт эндотелиальной дисфункции,

непосредственно обусловленной хронической стрессорной ситуацией, ее механизмы и морфо-функциональные эквиваленты все еще остаются в сфере гипотез и предположений, требуя дальнейшего анализа, что и определило основную цель данного исследования.

В собственных наблюдениях хронический эмоционально-болевого стресс (ХЭБС) воспроизводили на кролях породы шиншилла массой 2,5–3,5 кг, используя модифицированную электроимпульсную модель пролонгированного воздействия на экспериментальное животное [3]. Суммарная продолжительность эксперимента – 14 суток. Достоверный рост флуориметрических показателей уровня 11 оксикортикостероидов в плазме крови [22], отмечавшийся уже на 4–5-е сутки эксперимента, свидетельствовал о хронизации воспроизводившейся патологической ситуации.

При исследовании образцов ткани аорты использовали импрегнирование  $\text{AgNO}_3$  [11], гистохимические методики, электронную микроскопию и морфометрию. Для электронной микроскопии образцы ткани фиксировали в забуференных изотонических растворах 4 % параформа, 1 %  $\text{OsO}_4$  и заключали в эпон-аралдит по стандартной прописи. Ультратонкие срезы получали на приборе LKB-8800 (Швеция) контрастировали солями тяжелых металлов и исследовали в электронном микроскопе ПЭМ-125K (Украина). Ультрагистохимически определяли активность и локализацию АТФазы, сукцинатдегидрогеназы (СДГ), аденилатциклазы (АДЦ), фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (ФДЭ), моноаминоксидазы (МАО), концентрацию и распределение анионных групп гликозаминогликанов (тест с ферризолеом) [4], а также  $\text{Ca}^{2+}$  [35]. Морфометрические данные анализировали с помощью статистического пакета Microsoft Excel XP.

В процессе становления и развития ХЭБС проходит фазу относительной резистентности, обеспечивающую эффективную адаптацию органов и тканей к изменившимся условиям, которая при пролонгировании стрессорной ситуации переходит в фазу истощения, характеризующуюся дискоординацией регуляторных механизмов и активированием дезинтегративных процессов в наиболее функционально нагруженных системах организма. Трансформация стресса из важнейшего звена приспособления организма к новым условиям функционирова-

ния в фактор повреждения основных структурно-функциональных систем поддержания его гомеостаза осуществляется главным образом путем чрезмерного увеличения и дискоординации адаптационных эффектов [6, 14].

Первой мишенью для всех этих воздействий становятся форменные элементы крови и выстилающий сосуды эндотелиальный монослой [5,8]. Реализация эндотелиотропных свойств катехоламинов посредством сложного, многофакторного механизма предопределяет неоднозначность ответной реакции объекта воздействия. Начинаясь как универсальная адаптационная реакция, ориентированная на сохранение и обновление липидного бислоя мембран, стресс в случае долговременного повышения уровня катехоламинов и гликопротеидов прямо или опосредованно стимулирует экспрессию ряда цитокинов и других гуморальных факторов, включая вазоконстрикторы ангиотензин и эндотелин, нарушает баланс про- и антиоксидантной систем, обуславливая неблагоприятную для клеток модификацию липопротеидных комплексов плазмы крови и цитомембран [7, 16].

Инициальное повышение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме эндотелиоцитов, генерируемое вазоактивными веществами, является императивом для перестройки актинового и актомиозинового компонентов их цитоскелета. Изменения микровезикулярного транспорта и формирование трансэндотелиальных канальцев из микропиноцитозных везикул (МПВ), а также дилатация межэндотелиальных стыков, которые при нарушении стабилизирующей связи плазмолеммы с межклеточным матриксом трансформируются в интерцеллюлярные щели, повышает проницаемость активированного эндотелиального монослоя, снижая ее селективность. В проксимальном сегменте аорты и других ее «синих зонах» сочетание сложного рецепторного аппарата, высокоразвитого цитоскелета эндотелиоцитов и большей, чем в других регионах, суммарной протяженности межклеточных границ при максимальном гемодинамическом воздействии обуславливает более высокую проницаемость эндотелиального компонента гистогематического барьера при воздействии катехоламинов и, надо полагать, прочих нарушающих кальциевый гомеостаз эндотелиоцитов агентов по сравнению с другими участками сосудистой стенки.

Ускоренный износ клеточных структур и повышенные требования к восстановительным механизмам постепенно истощает компенсаторно-приспособительные возможности клеток эндотелия вплоть до их альтерации. Такие ортодоксальные изменения не имеют тотального характера, однако резко усугубляют морфофункциональную гетерогенность эндотелиального монослоя, антитромботические, регуляторные свойства, реактивность и проницаемость которого существенно изменяются. В менее выгодных условиях оказывается эндотелий регионов сосудистой стенки, подвергающихся повышенному гемодинамическому воздействию, что еще более снижает резистентность выстилающих их клеток к любым неблагоприятным воздействиям.

В системе «кровь–сосудистая стенка» адаптационная и патологическая перестройка определяется взаимодействием стресс-индуцированных изменений гуморального и липидного гомеостаза внутренней среды организма, провоцирующим многофакторные взаимопотенцирующиеся ответные реакции форменных элементов крови и сосудистого эндотелия. Формируясь как универсальная адаптационная реакция организма, ХЭБС тем не менее обязательно сопровождается интенсивным образованием активированных форм кислорода и вторичных продуктов свободнорадикального окисления с дальнейшим смещением в фазе истощения соотношения про- и антиоксидативных процессов с базового на качественно иной уровень.

Переход ХЭБС в фазу истощения влечёт повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме клеток эндотелия, индуцирует дискоординацию таких вторичных мессенджеров и внутриклеточных регуляторов, как цАМФ, NO, цГМФ, ФДЭ, кальмодулин, протеинкиназы, простаглицлин. Это сопровождается интенсификацией свободнорадикального окисления липидов и белков и в то же время угнетением системы антиоксидантной защиты эндотелиоцитов. Ситуация, определяемая избыточным образованием и накоплением в ткани активированных форм кислорода, вторичных продуктов свободнорадикального окисления и недостаточное противодействие этим процессам защитных систем клетки и организма рассматривается как один из важнейших общепатологических механизмов нарушения его гомеостаза [17].

Общая тенденция, определяемая данной ситуацией, состоит в угнетении факторов, стабилизирующих метаболические процессы и структуру эндотелиоцитов на фоне активации механизмов, избыточность которых повреждает клетки. В результате при ХЭБС оксидативный стресс, продукты которого активно влияют практически на все регуляторные и метаболические процессы, становится фактором увеличения эндотелиальной проницаемости и фоном адаптационной и патологической перестройки эндотелия как важнейшего звена системы гомеостаза.

Явления альтерации внутриклеточных структур, гибель и отторжение эндотелиоцитов представляют собой конечный результат комплексного воздействия различных факторов, определяющих механизмы стресс-индуцированной дисфункции эндотелиоцитов, в основе которых лежат гуморальнозависимые рецепторопосредованные эффекты и прямые мембранотропные свойства стресса. Связывание рецепторов эндотелиоцитов с лигандами, поступающими в кровь при стрессорной ситуации, число которых по мере трансформирования адаптационной реакции в патологический процесс растёт за счёт присоединения факторов, которые в избытке генерируются самими эндотелиоцитами, приводит к неконтролируемой трансдукции через их сигнальную систему ширящегося потока информации. Это инициирует и поддерживает массивное несогласованное воспроизводство вторичных мессенджеров, дискоординируя регуляторные механизмы и метаболизм клетки. Параллельно текущие оксидативные процессы, перерастая в оксидативный стресс, приводят к недостаточности стресс-лимитирующих систем эндотелиоцитов, которые стабилизируют свободнорадикальные реакции на уровне, адекватном их участию в нормально протекающих метаболических и регуляторных процессах.

Свободнорадикальная модификация различных глико- и липопротеидных компонентов инфраструктуры клетки тесно переплетается с дестабилизацией ее электролитного гомеостаза, гуморально- и перекисностимулируемой активностью липаз и фосфолипаз, повышением активности как стимулируемых  $\text{Ca}^{2+}$ , так и  $\text{Ca}^{2+}$ -независимых протеаз. В цитозоле накапливаются биодетергенты, лизофосфатида, свободные жирные кислоты, которые вместе с продуктами свободнорадикального окисления и фермента-

ми, расщепляющими макромолекулы, в условиях нормы детерминируют темпы обновления и деградации цитомембран. При этом изменяется фазовое состояние фосфолипидов, связывание воды их полярными головками и соответственно, степень гидратации и набухания липидного бислоя, доступность его гидрофобных участков, трансмембранный потенциал и ионная проницаемость, диффузионная подвижность мембранных белков, конформационное состояние и активность липидзависимых ферментов [17].

Пролонгирование этой ситуации изменяет характер оказываемых на эндотелиоциты гуморальных воздействий, осуществляющихся на фоне переключения их энергетического обмена с преимущественно «углеводного» типа на преимущественно «липидный». В кровь поступают продукты липотического каскада, индуцируемого в адипоцитах хроническим стрессом, – жирные кислоты, ассоциирующиеся с альбуминами плазмы, и липопротеиды (ЛП), образующиеся из них в печени. Повреждения гликокаликса, пероксидация фосфолипидов и белков, изменяя отрицательный потенциал плазмолеммы и ЛП плазмы крови, облегчает их ассоциирование, не опосредуемое рецепторами.

Долговременным качественным и количественным изменениям гуморального профиля внутренней среды организма сопутствует перестройка рецепторного аппарата эндотелиоцитов, обусловленная их неизбежным в подобной ситуации блокированием избытком агонистов и тахифилаксией, а также деструкцией вместе с гликокаликсом, покрывающим поверхность клеток. Наряду с прямыми мембранотропными эффектами катехоламинов накоплению эндопероксидов способствует избыточная реализация процессов фосфоинозитолового обмена и, в частности, активирование липооксигеназы, сочетающееся со стимулируемым  $\text{Ca}^{2+}$  высвобождением арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов. Определяюще важным следствием этого является изменение активности eNOS, экспрессия ангиотензина II, эндотелина-1 и других гуморальных факторов, в частности, цитокинов с мощным ауто- и паракринным воздействием на эндотелиоциты [12].

Нарушение нормального метаболизма NO как фактора генетически детерминированной устойчивости эндотелия к стрессовым повреждениям [24], который является не только антиокси-

дантом, но и естественным антагонистом ангиотензина и эндотелина, антиагрегантом и антиадгезивным фактором для форменных элементов крови, сопровождается активацией индуцибельной NO-синтазы, производящей NO на порядок больше, чем eNOS, цитопротекторные свойства и регуляторные функции которого уступают место токсическим эффектам свободнорадикальных агентов, генерируемых им в данных условиях. Вместе со свободными радикалами, избытком  $\text{Ca}^{2+}$  и катаболическими энзимами это способствует повреждению цитомембран, ограничивая анаэробное и аэробное воспроизводство АТФ, пластическую функцию клетки, лабилизирует лизосомы. Объектом модифицирующего воздействия избытка NO, пероксинитрита и свободных радикалов неизбежно становится содержимое МПВ и прежде всего транспортируемые ими липопротеиды.

Нарушение водно-электролитного гомеостаза эндотелиоцитов дестабилизирует состояние и дискоординирует контрактильную функцию их цитоскелета, который определяет эластичность плазмолеммы, обеспечивает иммобилизацию ее интегральных протеинов, контролирует динамические изменения клеточной поверхности и межклеточных контактов, а также участвует в экзо- и эндоцитозе. В условиях хронического стресса в клетке присутствуют все факторы, определяющие как переход глобулярного G-актина в F-форму и формирование стресс-фибрилл, так и деструктивные изменения фибриллярных структур цитоскелета.

Продукты активированного фосфоинозитолового обмена и свободный  $\text{Ca}^{2+}$  при наличии пальмитиновой кислоты и диацилглицерола способствуют полимеризации актина, его реорганизации в миозинсодержащие пучки-стресс-фибриллы и их связыванию с плазмолеммой. Дискоординация регуляторных механизмов нарушает кинетику цитоскелета и влечет мозаичные, более или менее значительные повреждения его элементов. Срабатывающий в обычных условиях  $\text{Ca}^{2+}$ , кальмодулинзависимый контррегуляторный механизм, который через eNOS – NO – цГМФ и далее, через ФДЭ, снижает уровень цАМФ и в то же время стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу I, освобождая клетку от избытка  $\text{Ca}^{2+}$  и всех сопряженных с этим явлений, становится неэффективным.

Взаимодействие актина с миозином в волокнах напряжения цитоскелета, перестройка

узловой системы и кортикальной сети цитоскелета ремоделирует поверхность эндотелиоцитов, обуславливая формирование полиморфных экстрезий и щелевидных втяжений плазмолеммы, воздействует на кинетику МПВ, во многом обуславливая их неравномерное распределение в клетке. При чрезмерной выраженности это приводит к истончению тел эндотелиоцитов, повышению их электроннооптической плотности и деформации.

Наряду с деформацией рельефа эндотелиоцитов важнейшим следствием этого является модификация межклеточных контактов и нарушение проницаемости эндотелиального монослоя. Сокращение краев эндотелиоцитов с формированием межклеточных щелей – контролируемый клеткой динамический процесс реализации кинетических потенциалов цитоскелета через актин-миозиновый механизм [12]. Снижение уровня цГМФ посредством ингибирования киназы легкой цепи миозина, стабилизирующего волокна напряжения, активирование протеинкиназы С, в число субстратов которой входят и узловая сеть цитоскелета, и протеины, связывающие ее с плазмолеммой (например, плаксин и фокальная киназа адгезии), в совокупности с ретракцией волокон напряжения под воздействием биогенных аминов, брадикинина и  $Ca^{2+}$ , нарушает этот контроль вплоть до появления в эндотелиальном монослое «стомат» и «стигмат» на препаратах, импрегнированных  $AgNO_3$ , – локусов утечки, обнаруживающихся под электронным микроскопом. Обусловленное этим повышение проницаемости эндотелиального монослоя и инфильтрация интимы грубодисперсными компонентами плазмы крови потенцируется дестабилизацией артериального давления вследствие вовлечения в патологический процесс гладкомышечных элементов сосудистой стенки.

Таким образом, длительное напряжение механизмов, оптимизирующих адаптацию организма к неблагоприятным условиям, превращает стрессорную реакцию из общего звена компенсаторно-приспособительных процессов в стереотипный компонент патогенеза различных заболеваний [23, 24]. Индуцируемое стрессом поступление в кровь АКТГ, катехоламинов, гормонов коры надпочечников мобилизует глюкозу, повышение уровня которой поддерживается неоглюкогенезом, усиливающимся под влиянием кортикостероидов. Этому способ-

ствует также снижение интенсивности гликолиза, связанное с угнетением его ключевых ферментов избытком мобилизуемых из жировых депо неэстерифицированных жирных кислот, обусловленным теми же гормонами.

Гипергликемия, в свою очередь, стимулирует секрецию инсулина, эндотелина и других гуморальных эндотелиотропных факторов [28, 31]. При этом гиперинсулинемия потенцируется контринсулярными свойствами жирных кислот, которые конкурируют за гормон при трансмембранном переносе в метаболизме мышечной ткани, что однако не проявляется на уровне жировых депо. В результате инсулин, активирующий биосинтез жирных кислот, подключается к другим гуморальным механизмам, способствуя трансформированию стресс-индуцированной «мобилизационной» дислипидемии в «метаболическую», пролонгируемую длительным напряжением системы ЦНС – гипофиз – надпочечники и других звеньев организменного гомеостаза [2, 19, 32].

Потенцируясь негативными особенностями образа жизни, хронический стресс становится фактором, инициирующим симптоматику метаболического синдрома, развитие атеросклероза и соответственно, цереброваскулярной и коронарной патологии [20, 29]. В результате любая ситуация, связанная с пролонгированным стрессом, становится потенциальным триггером атерогенеза и инфаркта миокарда [25, 30]. Это определяется дезорганизующим воздействием стрессорной ситуации на белковый, углеводный и липидный обмен с мобилизацией жировых резервов адипоцитов, утилизируемых различными тканями в виде жирных кислот, которые частично трансформируются печенью в липопротеиды [9, 26, 34].

Изменения, претерпеваемые сосудистым эндотелием при ХЭБС, могут быть определены как эндотелиальная дисфункция, а точнее, эндотелиопатия с соответствующими структурно-метаболическими эквивалентами. В результате эндотелий из ключевого звена системы поддержания гемостаза трансформируется в самый обширный по площади и массивный по объему источник дестабилизирующих гуморальных факторов, включая модифицирование липопротеидов. С учетом универсального характера общего адаптационного синдрома, который при любых неблагоприятных воздействиях, истощающих компенсаторные возможности организма,

переходит в хронический стресс, имеются все основания рассматривать его как одно из ключевых звеньев инициации атерогенеза, интегрирующее проатерогенные эффекты подавляющего большинства факторов риска атеросклеротического повреждения сосудистой стенки.

Анализ результатов собственных исследований и сведений, имеющих в литературе, свидетельствует о том, что при достаточно интенсивных и долготечущих воздействиях инициальная реакция тревоги мобилизует защитные силы организма, обеспечивающие его относительно стабильное функционирование посредством повышенного напряжения соответствующих органов-мишеней и регуляторных механизмов. Обеспечение гомеостаза общеорганизменной внутренней среды в стрессорной ситуации предполагает мобилизацию регуляторных функций нервной, эндокринной и иммунной систем с передачей информации посредством гормонов, нейротрансмиттеров, стресс-белков с накоплением в крови продуктов ПОЛ. В случае недостаточности компенсаторно-приспособительных возможностей этих систем стадия резистентности переходит в стадию истощения, а вновь появляющиеся признаки тревоги приобретают качественно новый характер. На тканевом уровне это провоцирует симптоматику метаболического синдрома, на клеточном же уровне стресс-реакция сопряжена с модификацией структурно-функционального состояния цитомембран и ионного равновесия клеток, объективным отражением чего является изменение интенсивности оксидативных процессов. При этом облигатной мишенью комплексного дестабилизирующего воздействия, помимо форменных элементов крови, оказывается эндотелиальный монослой с проатерогенной модификацией формирующих его полифункциональных клеточных структур и инициацией атерогенеза.

## Литература

1. Артюнов Г.П. Стресс и атеросклероз: позиция кардиолога // *Здоров'я України*. – 2007. – № 9. – С. 56–57.  
Боринский Ю.Н., Сидоренков И.В. О частых механизмах патогенеза гиперлипидемии и липидозах в проблеме атеросклероза (ошибки и перспективы) // *Морфология и патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца* / Под ред. Шляпникова В.Н., Угловой М.В. – Куйбышев. – 1978. – С. 176–198.
2. Гавриш А.С. Проатерогенная эндотелиопатия: монография / А.С. Гавриш. – К.: «Четверта хвиля», 2009. – 416 с.
3. Гайер Г. Электронная гистохимия // *Мир*, Москва. – 1974. – 487 с.
4. Гогуадзе Р.П., Чачуа М.В., Кебурия Н.Д., Чипашвили М.Д., Алексидзе Г.Я., Алексидзе Н.Г. Об изменении поверхности эритроцитарной мембраны крыс при хроническом стрессе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2004. – № 1. – С. 519–521.  
Дмитриева Н.В. Электрофизиологические механизмы развития адаптационных процессов // *Физиол. человека*. – 2004. – 30, № 3. – С. 35–44.
5. Додина Л.Г., Агамова Е.Е. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы как критерий экологического состояния // *Новые технологии в медицине: Сборник научных трудов. Саратов гос. мед. ун-т.* – Саратов, 1999. – С. 70–72.  
Дорошенко А.С., Солодков А.П., Шебенко В.И. Влияние N-ацетил-L-цистеина на ауторегуляцию коронарного потока при стрессе различной продолжительности // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та.* – 2004. – 3, № 2. – С. 25–38.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения // *СПб: Питер Ком.* – 1999. – 512 с.  
Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацкий В.М. та ін. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань – проблема сучасності // *Укр. кардіол. журн.* – 2003. – № 6. – С. 9–12.  
Кондаков И.К., Романова Т.Г., Тарарак Э.М. Метод приготовления импрегнированных серебром плёночных препаратов эндотелия артерий человека // *Архив патологии*. – 1989. – № 6. – С. 84–86.
7. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы // *Х.: Торсинг.* – 2000. – 432 с.
8. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца // *М.: Медицина.* – 1984. – 272 с.  
Меерсон Ф.З., Твердохлеб В.П., Никоноров А.А. и др. Роль подавления активности 7-б-гидроксилазы холестерина печени в возникновении стрессовой дислипидотеирии // *Кардиология*, 1988, №9, с. 85–87.  
Михалкина Н.И., 2003 Михалкина Н.И. Состояние процессов перекисного окисления липидов при гипокенезии и других видах стресса // *Вестн. (КазНУ). Сер. Экол.* – 2003. – № 2. – С. 157–163.
9. Мхітарян Л.С., Кучменко О.Б. Окислявальний стрес: механізми розвитку і роль в патології // *К.*, 2004. – 223 с.
10. Непомнящих Л.М., 1981; Непомнящих Л.М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца (Комплексное морфологическое исследование общепатологического процесса в миокарде) // *Новосибирск: Наука*, 1981. – 324 с.  
Новицкий А.А., Маркизова Н.Ф. О некоторых механизмах патогенеза атеросклероза // *Морфология и патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца* / Под ред. Шляпникова В.Н., Угловой М.В. – Куйбышев. – 1978. – С. 168–176.
11. Оганов Р., Бубнова М., 2006 Оганов Р., Бубнова М. Образ жизни и атеросклероз // *Врач.* – 2006. – № 3. – С. 3–7.
12. Панин Л.Е., 1983; Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса // *Новосибирск: Наука СО.* – 1983. – 232с.  
Панков Ю.А., Усвайтова И.Я., 1965 Панков Ю.А., Усвайтова И.Я. Флюорометрический метод определения 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови // *Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов периферической крови* // *М.*, 1965. – С. 10–12.
13. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // *Патологическая физиология*

- и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31, № 3. – С. 20–26, № 4. – С. 21–31.
- Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессовым повреждениям и адаптационной защиты // Бюллетень эксп. биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 11. – С. 510–513.
12. 25. Середенин С.Б. Фармакологическая регуляция эмоционально-стрессовых реакций // Вестник Российской АМН. – 2003. – № 11. – С. 35–37.
- Щербаков Д.Л., Емельянов В.В., Мещаников В.Н., Ястребов А.П. Изменения липидного обмена у крыс разного возраста при стрессе и их коррекция смесью триптофана и никотиновой кислоты // Альм. «Геронтол. и педиатрия». – 2001. – № 1. – С. 236–238.
13. Abastado P. Molnenade epistemologique et stress // Ann. cardiol. et angeiol. – 2002. – Vol. 51, № 2. – P. 91–94.
14. 28. Butkus A., Srinisca V.A., Schumacher O.P. Thromboxane production and platelet aggregation in diabetic subjects with clinical complications // Thromb. Res. – 1980. – Vol. 19. – P. 211–223.
15. Kikuchi T. Ischemic heart disease // JMAJ: Jap. Med. Assoc. J. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 192–196.
- Moller J. et al., 2005 Möller J., Theorell T., de Faire U., Ahlbom A., Hallqvist J. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP) // J. Epidemiol. and Community Heart. – 2005. – Vol. 59, № 1. – P. 23–30.
16. Pober I, Cotran R., Pober I.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology // Physiol. Rev. – 1990. – Vol. 70. – P. 427–451.
17. Reaven G., 2002 Reaven G. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 3. – P. 286–289.
18. Shively C. A. , Register T. C. , Clarkson T. B. Social Stress, Visceral Obesity, and Coronary Artery Atherosclerosis: Product of a Primate Adaptation Am J Primatol. 2009 Sep; 71(9): 742–751.
- Witteles R., Fowler M., Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy: clinical evidence, mechanisms, and treatment options // J Am Coll Cardiol. – 2008 – Vol. 51, № 2. – P. 93–102.
19. Zechmeister, Zechmeister A. A new selective ultrachemical method for the demonstration of calcium N,N'-naphtholylhydroxylamine Na. // Histochem. – 1979. – №2. – P. 229–239.