

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И “ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС” ПРИ НЕСТАБИЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кратнов А.Е., Бородин А.Г., Кратнов А.А.,
Углов Е.С., Шилова О.В.

Ярославская государственная медицинская академия, Россия

Резюме. Целью исследования было сопоставление у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца показателей кислородзависимого метаболизма фагоцитов, антиоксидантной защиты, цитокинов и антигена фактора фон Виллебранда. Обследовано 58 пациентов с ишемической болезнью сердца – 31 с нестабильной стенокардией и 27 с инфарктом миокарда. Методы исследования включали: тест восстановления нитросинего тетразолия с нейтрофилами и моноцитами, определение миелопероксидазы в фагоцитах, глутатионредуктазы в нейтрофилах, каталазы, супероксиддисмутазы, малонового диальдегида, циркулирующих иммунных комплексов, IL-6, TNF α , антигена фактора фон Виллебранда в крови. В отличие от пациентов с нестабильной стенокардией, у больных с инфарктом миокарда при поступлении в стационар были достоверно выше уровни антигена фактора фон Виллебранда, С-реактивного белка, миелопероксидазы в нейтрофилах и недостоверно циркулирующих иммунных комплексов, IL-6 и TNF α . У больных ишемической болезнью сердца с повторными коронарными событиями в течение года наблюдения при поступлении в стационар, как и при инфаркте миокарда, наблюдался достоверно более высокий уровень антигена фактора фон Виллебранда. Его повышение сопровождалось ростом показателей малонового диальдегида, активацией кислородзависимого метаболизма нейтрофилов при стимуляции через СЗР, снижением в них активности глутатионредуктазы, т.е. развитием “окислительного стресса”. У данных пациентов также были выше уровни С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, IL-6 и TNF α . По данным регрессионного анализа признаками, наиболее тесно связанными с неблагоприятным исходом ишемической болезни сердца в течение года наблюдения, были антиген фактора фон Виллебранда и активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов при стимуляции через СЗР. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли “окислительного стресса” в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, свободнорадикальное окисление, фагоциты.

Kratnov A.E., Borodin A.G., Kratnov A.A., Uglov E.S., Shilova O.V.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND “OXIDATIVE STRESS” BY THE NON-STABLE COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Abstract. The purpose of study was to compare phagocytic indexes, free oxygen radicals generation, activity of antioxidative protection, cytokine levels and von Willebrand factor (vWF) antigen in the patients with non-stable course of ischemic heart disease of. We examined 58 patients with ischemic heart disease: 31 with unstable angina and 27 with acute myocardial infarction. The methods of study included nitro-blue tetrasolium reduction test for neutrophiles and monocytes, detection of myeloperoxidase in phagocytes, assays of glutathione reductase in neutrophiles, as well as measurements of catalase, superoxide dismutase, malonic dialdehyde, circulating immune

complexes, IL-6, TNF α and vWF factor antigen in blood. Upon admission to the hospital, the patients with unstable angina, as well as with acute myocardial infarction showed significantly higher levels of vWF, C-reactive protein, neutrophile myeloperoxidase and appropriate trends in circulating immune complexes,

Адрес для переписки:

Кратнов Андрей Евгеньевич,
150040, г. Ярославль, пр. Октября, д. 28 “А”, кв. 28.
Тел.: (085) 79-29-05 раб., 30-40-84 дом.
E-mail: kratnov@mail.ru

IL-6 and TNF α . In the patients admitted to the hospital with ischemic heart disease with repeated coronary events during the last year of follow-up, as well as in acute myocardial infarction, the levels of vWF antigen were found to be significantly increased. The raise of vWF was accompanied by increased levels of malonic dialdehyde, C3R-induced generation of free oxygen radicals in the neutrophils, and drop in glutathione reductase activity, thus reflecting an "oxidative stress" condition. These patients did also exhibit higher levels of C-reactive protein, circulating immune complexes, IL-6 and TNF α . According to regression analysis data, the levels of vWF antigen and C3R-induced activation free oxygen radicals in neutrophils are the indices that were most closely connected to ischemic heart failure disease within a year of observation. The results obtained point to the important role of "oxidative stress" in the development of endothelial dysfunction in the patients with non-stable course of ischemic heart disease. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 569-574)

На сегодняшний день не вызывает сомнений важное участие "окислительного стресса", связанного с гиперпродукцией свободных радикалов и дефицитом антиоксидантной защиты, в развитии кардиальной дисфункции при ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Считается, что основным источником активных форм кислорода, образующихся в ходе многих биохимических реакций в ишемизированном миокарде, являются лейкоциты и, прежде всего нейтрофилы [8].

Также в последние годы доказано, что обязательным компонентом ИБС является эндотелиальная дисфункция. Продемонстрировано, что для больных ИБС с дисфункцией эндотелия характерен повышенный риск сердечно-сосудистых событий, включая развитие инфаркта миокарда и коронарной смерти [13]. Основные механизмы, лежащие в основе повышенного сердечно-сосудистого риска при эндотелиальной дисфункции у больных ИБС, недостаточно изучены. Предполагается, что основная роль в развитии дисфункции эндотелия при атеросклерозе и ИБС принадлежит "окислительному стрессу", развивающемуся вследствие повышенного образования реактивных форм кислорода [18, 20].

Целью данного исследования было сопоставление у больных с нестабильным течением ИБС показателей кислородзависимого метаболизма фагоцитов, антиоксидантной защиты, провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α) и антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:Аг), рассматривающегося как маркер повреждения эндотелиальных клеток [9].

Материалы и методы

Обследовано 58 пациентов с нестабильным течением ИБС (средний возраст $62,5 \pm 10$ лет), из них – 31 (53,4%) с нестабильной стенокардией и 27 (46,6%) с инфарктом миокарда (8 без зубца Q и 19 с зубцом Q). Количество мужчин и женщин среди обследованных больных достоверно не различалось – 32 (55,2%) и 26 (44,8%). Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 28 (48,2%) больных, среди которых 17 (60,7%) были с нестабильной стенокардией и 11 (39,3%) пациентов с инфарктом миокарда. Наблюдение за больными продолжалось 12 месяцев с момента включения в исследование. Регистрирова-

лись случаи возобновления тяжелой стенокардии покоя, рецидива или нового нефатального инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых причин. За время наблюдения благоприятный исход наблюдался у 24 (42,3%) больных. Повторные коронарные события были выявлены у 34 (58,7%) пациентов, среди них повторная стенокардия покоя – у 20 (58,8%), новый инфаркт миокарда – у 6 (17,6%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (6%), коронарная смерть – у 6 (17,6%) больных. Контрольную группу из 17 здоровых доноров без клинически и инструментально подтвержденной ИБС и СД составили 10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин (средний возраст $54,7 \pm 4,1$ года).

Для изучения кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, антиоксидантной защиты, провоспалительных цитокинов и ФВ:Аг использовалась периферическая кровь, анализ которой осуществляли при поступлении пациентов в стационар. Нейтрофилы и моноциты выделяли из гепаринизированной крови в двойном градиенте плотности фиколла-верографина 1,077 и 1,092 г/мл. В качестве индукторов кислородзависимого метаболизма фагоцитов использовали: взвесь 1×10^9 убитых клеток *Staphylococcus aureus* штамма p-209 (активность FcR) и фитогемагглютинин (активность C3R) из бобов фасоли (*Phaseolus vulgaris*). Использовался спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) с нейтрофилами и моноцитами, который проводили количественным спектрофотометрическим методом по Т.А.Gentle и R.A.Thompson (1990) с использованием 0,2% раствора нитросинего тетразолия и растворением восстановленного диформаза в смеси 2М калия гидроксида и диметилсульфоксида 3:5 по объему. НСТ-тест выражали в нмоль восстановленного НСТ [16]. Активность миелопероксидазы (МПО) в лизате фагоцитов оценивали количественным спектрофотометрическим методом с использованием 0,04% раствора орто-фенилендиамина на фосфатном буфере с рН 5,0 и добавлением 0,33% раствора перекиси водорода в соотношении 20:1 по объему [2]. Активность глутатионредуктазы в лизате нейтрофилов определяли спектрофотометрическим методом по степени окисления НАДФ-Н [7]. Конечный результат НСТ-теста, содержания миелопероксидазы и активности

глутатионредуктазы рассчитывали на 1×10^6 фагоцитов, исходя из содержания в исследуемой суспензии 5×10^6 клеток. Активность супероксиддисмутазы плазмы крови исследовали по методу М. Nishikimi и соавторов, вариант N. Okamura и соавторов в модификации Г. И. Клебанова с соавторами (1990) в тесте торможения спонтанного восстановления НСТ с использованием в качестве реагент-субстратной смеси растворов НСТ, феназинметасульфата и восстановленного в-никотинамид-аденин-динуклеотида [5]. Определение активности каталазы в сыворотке крови основывалось на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли непрямой метод, основанный на способности МДА взаимодействовать с тиобарбитуровой кислотой при высокой температуре и низкой рН, с образованием окрашенного комплекса [2]. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу A.Digean и V.Mayer в модификации В. Гашковой и соавторов (1978), преципитацией в растворе полиэтиленгликоля при рН 8,4 [4]. Определение концентрации ФВ:Аг в сыворотке крови проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием коммерческих реактивов фирмы ДАКО (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия). IL-6 и TNF α определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ProCon IL-6 и TNF α - ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических и непараметрических

методов, используя пакет Statistica 5.5. Данные исследований представлены в таблицах в виде их средних значений, стандартного отклонения ($M \pm SD$) и стандартной ошибки ($M \pm SE$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Связь результатов показателей с неблагоприятным исходом ИБС оценивалась в регрессионной модели пропорционального риска Кокса.

Результаты и обсуждение

Изучение иммунологических и биохимических показателей у больных с нестабильным течением ИБС (табл. 1) показало, что при инфаркте миокарда, в отличие от пациентов с нестабильной стенокардией, при поступлении в стационар были достоверно выше уровни ФВ:Аг ($p = 0,04$), С-реактивного белка ($p = 0,0001$), МПО в нейтрофилах ($p = 0,02$), количество лейкоцитов ($8,9 \pm 2,5 > 6,2 \pm 1,6 \ll 10^9/л$; $p = 0,000001$), нейтрофилов ($66,3 \pm 10,1 > 59,1 \pm 10,6\%$; $p = 0,006$) и ниже - лимфоцитов ($24,1 \pm 9,2 < 32 \pm 9,5\%$; $p = 0,002$) периферической крови. ФВ:Аг достоверно коррелировал с показателями стимулированного лектином (С3R) НСТ-теста с нейтрофилами ($r = 0,33$; $p = 0,03$), С-реактивного белка ($r = 0,34$; $p = 0,03$) и МДА ($r = 0,39$; $p = 0,005$). Также при поступлении в стационар у больных с инфарктом миокарда было выше по сравнению с контролем содержание ЦИК ($p = 0,02$). Уровни IL-6 и TNF α были недостоверно выше при инфаркте миокарда.

У больных ИБС с повторными коронарными событиями в течение года наблюдения при поступле-

Табл. 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИБС

Показатель	Контроль n = 17	I Нестабильная стенокардия n = 31	II Инфаркт миокарда n = 27
Спонтанный НСТ с нейтрофилами	105,7 \pm 16,8	103,5 \pm 17	103,7 \pm 21,9
Стимул. НСТ с нейтрофилами (FcR)	117,3 \pm 19,5	112,3 \pm 29,6	110,6 \pm 24
Стимул. НСТ с нейтрофилами (С3R)	109,2 \pm 10,7	115,8 \pm 19,7	116,9 \pm 28,3
Глутатионредуктаза, нмоль \cdot л $^{-1}$ \cdot сек $^{-1}$	81 \pm 107,4	44,5 \pm 42,1	40,8 \pm 45,9
МПО нейтрофилов, SED	21 \pm 11,3	12,3 \pm 8*	16,8 \pm 8,6 **
Спонтанный НСТ с моноцитами	105 \pm 21	108,5 \pm 25,2	103,5 \pm 26,9
Стимул. НСТ с моноцитами (FcR)	108 \pm 10,3	110,4 \pm 19,3	102,7 \pm 32,4
Стимул. НСТ с моноцитами (С3R)	107 \pm 14,9	105,6 \pm 26,6	106,2 \pm 24
МПО моноцитов, SED	11,2 \pm 5,4	8,5 \pm 4,4	11,4 \pm 6,6
Каталаза, мкат/л	494,1 \pm 229,7	503 \pm 274	463,6 \pm 262,8
МДА, мкмоль/л	39 \pm 5,7	65,6 \pm 19,3*	70,7 \pm 24,9*
Супероксиддисмутаза, SED/мл	2,4 \pm 1	2 \pm 1,4	2,1 \pm 1
ЦИК, ед. опт. пл.	46,9 \pm 29,8	55,8 \pm 46,3	77,5 \pm 59,5*
С-реактивный белок, мг/л	5,8 \pm 3,1	6,1 \pm 8,6	58,9 \pm 55,8 **
IL-6, пг/мл	7,6 \pm 1,5	39,8 \pm 29,7	62,1 \pm 64,4
TNF α , пг/мл	32,3 \pm 4,5	36,2 \pm 75,8	53 \pm 96,8
ФВ:Аг, МЕ/мл	1,0 \pm 0,1	2,6 \pm 1,3	3,1 \pm 1,1* **
Глюкоза, ммоль/л	4,5 \pm 0,5	5,9 \pm 2,7	5,2 \pm 2,4

Примечание: при $p < 0,05$: * - по сравнению с контролем, ** - I - II.

нии в стационар (табл. 2), как и при инфаркте миокарда, наблюдался достоверно более высокий уровень ФВ:Аг ($p = 0,002$). Его повышение сопровождалось ростом показателей МДА ($p = 0,03$), количества нейтрофилов в периферической крови ($65,6 \pm 10,8 > 59,2 \pm 9,6\%$; $p = 0,02$) и стимулированного лектина НСТ-теста с нейтрофилами ($p = 0,02$). Активность глутатионредуктазы и МПО в нейтрофилах при поступлении в стационар у больных ИБС с неблагоприятным исходом была достоверно ниже контроля. Как при инфаркте миокарда, у пациентов с неблагоприятным исходом при поступлении в стационар были выше уровни С-реактивного белка, ЦИК, IL-6 и TNF α .

Таким образом, ФВ:Аг, отражающий эндотелиальную дисфункцию, более высокий при инфаркте миокарда, был выше и у пациентов с повторными коронарными событиями. Однако у больных с неблагоприятным исходом его повышение ассоциировалось с развитием “окислительного стресса” (праймирование нейтрофилов через СЗР, снижение их антиоксидантной защиты, увеличение содержания МДА в сыворотке крови). Это подтверждает достоверная корреляция ФВ:Аг у пациентов с повторными коронарными событиями с показателями стиму-

лированного лектином НСТ-теста с нейтрофилами ($r = 0,37$; $p = 0,04$) и МДА ($r = 0,43$; $p = 0,02$). По данным регрессионного анализа признаками, наиболее тесно связанными с неблагоприятным исходом ИБС в течение года наблюдения, были ФВ:Аг и стимулированный лектином НСТ-тест с нейтрофилами (табл. 3).

На сегодняшний день доказано, что эндотелий не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный “сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями”. Однако при острой гипоксии или длительном воздействии различных повреждающих факторов (воспаление, интоксикация и т.д.) наблюдается извращение компенсаторной “дилатирующей” способности эндотелия вследствие снижения продукции веществ с вазоконстрикторным эффектом (оксида азота и его дериватов) и усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом (тромбоксан А, эндотелин-1). При этом преимущественным ответом эндотелиальных клеток даже на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация [3, 15]. Процесс повреждения или гибели эндотелиальных клеток, при котором обнажается субэндотелий с большим количеством

Табл. 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ НЕСТАБИЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА

Показатель	Контроль n = 17	I Благоприятный исход n = 24	II Неблагоприятный исход n = 34
Спонтанный НСТ с нейтрофилами	105,7 \pm 16,8	100,4 \pm 24,3	105,6 \pm 15,1
Стимул. НСТ с нейтрофилами (FcR)	117,3 \pm 19,5	103 \pm 26,6	114,6 \pm 22
Стимул. НСТ с нейтрофилами (СЗР)	109,2 \pm 10,7	106,1 \pm 26,3	123,8 \pm 20,4* **
Глутатионредуктаза, нмоль·л ⁻¹ ·сек ⁻¹	81 \pm 107,4	57,1 \pm 53,9	34,6 \pm 35,6*
МПО нейтрофилов, SED	21 \pm 11,3	15,5 \pm 8,2	13,8 \pm 8,8*
Спонтанный НСТ с моноцитами	105 \pm 21	101,1 \pm 26,4	106,9 \pm 22
Стимул. НСТ с моноцитами (FcR)	108 \pm 10,3	103,9 \pm 23,4	108,1 \pm 29,1
Стимул. НСТ с моноцитами (СЗР)	107 \pm 14,9	102,9 \pm 22,1	111,5 \pm 21,8
МПО моноцитов, SED	11,2 \pm 5,4	10,8 \pm 5,9	9,6 \pm 5,7
Каталаза, мкат/л	494,1 \pm 229,7	522,2 \pm 287,2	468,5 \pm 256,5
МДА, мкмоль/л	39 \pm 5,7	60,3 \pm 18,7*	74 \pm 23,3* **
Супероксиддисмутаза, SED/мл	2,4 \pm 1	2 \pm 1,2	2,1 \pm 1,3
ЦИК, ед. опт. пл.	46,9 \pm 29,8	58,9 \pm 52,8	73,4 \pm 55,4
С-реактивный белок, мг/л	5,8 \pm 3,1	16,1 \pm 32,7	44,3 \pm 53,8
IL-6, пг/мл	7,6 \pm 1,5	42 \pm 25,6	55,8 \pm 62,4
TNF α , пг/мл	32,3 \pm 4,5	20,3 \pm 28,5	62,1 \pm 111,1
ФВ:Аг, МЕ/мл	1,0 \pm 0,1	2,3 \pm 0,9	3,3 \pm 1,2* **
Глюкоза, ммоль/л	4,5 \pm 0,5	4,9 \pm 2,4	6,2 \pm 2,8

Примечание: при $p < 0,05$: * - по сравнению с контролем, ** - I – II.

Табл. 3. ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МНОГОФАКТОРНОЙ МОДЕЛИ ПРОПОРЦИОНАЛЬНОГО РИСКА КОКСА

Показатель	β	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
ФВ:Аг	0,4 \pm 0,1	1 (-0,2 – 2,3)	0,003
Стимул. НСТ с нейтрофилами (СЗР)	0,3 \pm 0,1	88,8 (61,7 – 115,8)	0,03
Количество нейтрофилов, %	0,3 \pm 0,1	51 (38,5 – 63,5)	0,04
МДА, мкмоль/л	0,3 \pm 0,1	46 (19,2 – 72,8)	0,05

Примечание: β – регрессионный коэффициент, указаны $M \pm SE$.

коллагена, реализуется при участии мультимерного гликопротеина – фактора фон Виллебранда. Стимуляция эндотелия ("окислительный стресс", TNF α , мембраноатакующий комплекс комплемента, ЦИК, IgG) сопровождается как усилением синтеза этого гликопротеина, так и высвобождением его из эндотелия [19]. В данном исследовании выявлено развитие более выраженной эндотелиальной дисфункции при поступлении в стационар у больных с нестабильным течением ИБС и повторными коронарными событиями на фоне повышения уровней ЦИК, С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, увеличения содержания в периферической крови нейтрофилов. Однако достоверная связь была установлена с показателями праймирования нейтрофилов через С3R и МДА, отражающего интенсификацию свободнорадикального перекисного окисления липидов, продукты которых способны атаковать молекулы белков и нуклеиновых кислот, что приводит к преждевременной гибели клетки.

В отличие от лимфоцитов фагоциты используют в качестве основных молекул межклеточной адгезии, которые принимают участие в прилипанию лейкоцитов к эндотелию, CD11b/CD18 и CD11c/CD18, функционирующих как рецепторы iC3b – продукта расщепления С3b-компонента комплемента [10]. Важность участия С3R нейтрофилов в развитии эндотелиальной дисфункции при ИБС подтверждает исследование, в котором установлена роль С3b-компонента комплемента в развитии атеросклероза [14].

В настоящее время получены убедительные данные продукции нейтрофилами IL-6, усиливающего антителопродукцию и выработку гепатоцитами белков острой фазы, в том числе С-реактивного белка [11]. Доказано, что у больных с атеротромбозом С-реактивный белок активирует образование фагоцитами свободных радикалов и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) [17]. IL-6 также способен синтезироваться эндотелиальными клетками под влиянием липополисахаридов и TNF α , продукцию которого нейтрофилами кроме липополисахаридов усиливают и другие компоненты микроорганизмов [10]. Вероятно, ЦИК, уровень которых был выше в данном исследовании у больных ИБС с неблагоприятным исходом, вызывают активацию метаболизма нейтрофилов и опосредованное повреждение этими клетками эндотелия. Более высокий уровень ЦИК у данных пациентов может быть связан, в том числе с сопутствующей инфекцией, патогенетическая роль которой в развитии воспаления при ИБС на сегодняшний день уточняется [1, 6].

Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор

возникновения и генерализации системного воспаления // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003. - том. 4. - № 5. - С. 256-260.

2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. - СПб: ИКФ Фолиант, 2000. - 102 с.

3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. - 2001. - № 5. - С. 100-104.

4. Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек // Чех. Мед. - 1978. - № 2. - С.117-122.

5. Клебанов Г.И., Крайнина М.В., Чукаева И.И. Изменение активности супероксиддисмутазы в процессе стимуляции полиморфноядерных лейкоцитов // Бюлл. exper. биологии и медицины. - 1990. - № 4. - С. 334-336.

6. Кратнов А.Е. Роль инфекции *Helicobacter pylori* в активации "окислительного стресса" у больных с обострением ишемической болезни сердца // Медицинская иммунология. - 2004. - том. 6. - № 6. - С. 541-546.

7. Кратнов А.Е., Потапов П.П., Власова А.В., Углов Е.С., Сухоруков В.С. Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах у больных муковисцидозом // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 33-37.

8. Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Кардиология. - 2001. - № 12. - С. 84-88.

9. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение // Клини. мед. - 1998. - № 11. - С. 4-10.

10. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. архив. - 1992. - № 3. - С. 150-157.

11. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы (I-II). - СПб: Наука, 2000. - 231 с.

12. Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A., Ghosh G., Datta A.G. Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants // Curr. Med. Chem. - 2004. - Vol. 11, N 3. - P. 369-387.

13. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 1899-1906.

14. Castro Cabezas M., Erkelens D.W., van Dijk H. Free fatty acids: mediators of insulin resistance and atherosclerosis // Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2002. - Vol. 146, N 3. - P. 103-109.

15. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - Vol. 288. - P. 373-376.

16. Gentle T.A., Thompson R.A. Neutrophil function tests in clinical immunology // Clinical Immunology A Practical Approach. / ed. Gooi H.G., Chapel H. - New York: Oxford University Press, 1990. - P. 57-59.

17. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? Hypertension. - 2004. - Vol. 44. - P. 6-11.

18. Keaney J.F., Vita J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor actions // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1995. - Vol. 38. - P. 129-154.

19. Pottinger B.E., Read R.S., Paleolog E.M. Von Willebrand factor in an acute phase reactant in man // Thromb. Res. - 1989. - Vol. 53. - P. 387-394.

20. Valgimigli M., Merli E., Malagutti P., Soukhomovskaia O., Cicchitelli G., Macri G., Ferrari R. Endothelial dysfunction in acute and chronic coronary syndromes: evidence for a pathogenetic role of oxidative stress // Arch. Biochem. Biophys. - 2003. - Vol. 420, N 2. - P. 255-261.

поступила в редакцию 12.09.2005

отправлена на доработку 07.10.2005

принята к печати 15.11.2005