

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Маянская С.Д., Куимов А.Д.

Кафедра факультетской терапии Новосибирской государственной медицинской академии, МЗ РФ

Если рассматривать ИБС как смену периодов стабильного течения и обострения, то именно во время стабилизации происходит постепенное нарастание атеросклеротической бляшки, суживающей просвет сосуда, тогда как периоды обострения характеризуются появлением «уязвимых» бляшек или только нарушением целостности эндотелия и тромбозом на месте разрыва (или дефекта) [60]. Такую общую морфологическую основу в коронарных сосудах наблюдают и при нестабильной стенокардии (НС), и при инфаркте миокарда (ИМ) без зубца Q (эквивалент мелкоочагового ИМ), и во время событий, непосредственно предшествующих внезапной смерти. Часто между ними нельзя провести четкое разделение, поэтому было естественно объединить их в одну группу острых коронарных синдромов (ОКС). Понятие «острые коронарные синдромы» получило распространение во второй половине 80-х годов, после того, как «общность морфологического субстрата НС и ИМ стала общепризнанной» [2, 60].

Разнообразие сценариев ОКС, развитие осложнений зависит от многих причин, основными из которых можно назвать следующие: 1) факторы, способствующие дисфункции эндотелия; 2) состояние самого эндотелия, степень сбалансированности вазодилататорных и вазоконстрикторных механизмов; 3) концентрация плазменных медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, являются хемотаксантами для лейкоцитов; 4) флоготенный потенциал самих лейкоцитов, и, наконец, 5) стимуляция тромбогенеза.

Факторы, вызывающие и поддерживающие эндотелиальную дисфункцию, многообразны и охватывают все основные сердечно-сосудистые нарушения. К ним можно с полным правом отнести атеросклероз, гиперхолестеринемию, диабет, артериальную гипертензию, повреждение сосудистой стенки при ишемии и реперфузии, персистирующую инфекцию в организме и многое другое.

Так, по данным разных авторов, *Chlamydia pneumoniae* (Ср) или *cytomegalovirus* были найдены у более чем 40-50% всей человеческой популяции [30]. В другой работе [85] исследовались титры антител к ТВАР иммунотипу Ср и биоптаты атеросклеротических бляшек. Признаки Ср были обнаружены в 79% проб с атеросклеротическими бляшками и только в 4% контрольных проб без атеросклероза. По-видимому, Ср способны запускать цепь реакций, ведущих к активации клеток эндотелия и нейтрофилов крови у больных с атеросклерозом сосудов.

Однако, роль возбудителя в прогрессировании коронарной болезни может быть и вторичной. Ср персистируют в лейкоцитах и макрофагах, и при определенных условиях (например, при гипоксии), способны переноситься к месту поражения эндотелия атеросклерозом. Сомнения о ведущей роли инфекционного возбудителя в развитии НС вызывают исследования [42, 69], в которых авторы анализировали эф-

фект антихламидийной антибиотикотерапии у больных с НС и ИМ с высоким титром антител класса IgG к Ср. Результаты этих исследований не показали существенных различий по риску развития «сердечно-сосудистых событий» в группах больных, получавших антибиотики и без них.

Функции эндотелия сосудов

Эндотелий сосудов выполняет многообразные функции в организме. Он, активно участвуя в процессах диффузии и трансцитоза, влияет на проницаемость сосудистой стенки не только для различных веществ, но и клеток крови. С помощью эндотелия осуществляется регуляция сосудистого тонуса, коагуляционные и антикоагуляционные свойства крови, адгезия и агрегация лейкоцитов и тромбоцитов, синтез большого количества медиаторов воспаления и многое другое [105].

Стратегическое промежуточное положение эндотелиоцитов позволяет им одинаково активно влиять как на циркулирующий пул клеток, так и на находящийся под ними гладкомышечный слой, модифицируя функцию и тромбоцитов крови, и пролиферативную функцию гладкомышечных клеток (ГМК).

Установлено, что эндотелий вырабатывает три основные группы биологически активных веществ: вазодилататоры, вазоконстрикторы и другие, среди которых – гепарин и гепариноподобная субстанция, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста, и т.д. [75].

1. К вазодилататорам эндотелиального происхождения относятся оксид азота (NO), простациклин и, так называемый, гиперполяризующий фактор эндотелия (endothelium-derived relaxing factor - EDRF). Эти вещества являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации сосудистых ГМК [23]. NO образуется из L-аргинина под действием трех изоформ фермента NO-синтазы (NOS): NOS-1, NOS-2 и NOS-3 и вызывает релаксацию гладкой мускулатуры через активацию гуанилатциклазы [53]. NOS-1 в эндотелии и NOS-3 в нейронах продуцируют NO в очень малых количествах (10^{-12} моль/л), используя при этом кальций- и кальмодулин-зависимый путь. Именно этот NO участвует в ауторегуляции сосудистого тонуса. Синтез NO по кальций- и кальмодулин-независимому NOS-2 пути происходит под влиянием туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФа). Это приводит к тому, что NO продуцируется в 1000 раз больших количествах (10^{-9} моль/л), нарушая, тем самым, без того хрупкий сосудистый баланс и существенно усугубляя дисфункцию эндотелия [93].

Простациклин преимущественно синтезируется эндотелиальными клетками. Он вызывает вазодилатацию за счет увеличения циклической АМФ (цАМФ) в гладкомышечном

слое. EDRF представляет собой биохимически идентичную брадикинину субстанцию, которая способна гиперполяризовать ГМК сосудов через АТФ-зависимые калиевые каналы [65]. Нельзя исключить и межклеточный контакт как потенциальный механизм гиперполяризации. При гиперполяризации происходит снижение чувствительности к вазоконстрикторным факторам и повышение вазодилатации через индукцию синтеза NO и простагличина.

2. К основным эндотелиальным вазоконстрикторам, прежде всего, относятся эндотелин-1, серотонин и продукты циклогеназного пути превращения - простагличин H_2 (ПГН₂) и тромбосан A_2 .

Сначала эндотелиальные клетки продуцируют «большой» эндотелин, полипептид, состоящий из 38 аминокислот, и, уже локально, этот прогормон в ходе ограниченного протеолиза, в том числе и под действием протеаз лейкоцитов [95], превращается в эндотелин-1, который состоит из 21 аминокислоты и является наиболее мощным из всех известных вазоконстрикторов. В нормальных условиях уровень эндотелина в плазме крови низкий. Это связано с наличием, по крайней мере, трех ингибирующих механизмов синтеза эндотелина: ГМФ-зависимый, активируемый NO [82], ГМФ-зависимый, активируемый натрийуретическим пептидом [84] и цАМФ-зависимый путь, активируемый простагличинном. Стимуляция продукции эндотелина вызывается различными физико-химическими (например, гипоксией) и механическими факторами (например гипертензией), а также действием различных агонистов, таких как тромбин, интерлейкин-1 (ИЛ-1), аргинин, вазопрессин, ангиотензин II и другие медиаторы [104]. Под влиянием эндотелина в зоне ишемии образуются свободные радикалы кислорода (КСР) - пероксид водорода и супероксидный анион-радикал - O_2^- , которые повреждают ишемизированный миокард прямо или через активацию полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЛ) [90].

Эндотелин-1 активирует экспрессию эндотелин А-рецепторов (ЕТА-рецепторов) ГМК сосудов и эндотелин В-рецепторов (ЕТВ-рецепторов) эндотелиоцитов. ЕТА-рецепторы связываются с фосфолипазой С, что ведет к формированию посредников с последующим внутриклеточным освобождением кальция и активацией протеинкиназы С [83]. Кроме того, эти эндотелиальные рецепторы связаны через G_1 -протеин с кальциевыми каналами, посредством которых происходит усиление контрактильной функции ГМК сосудов [77]. Результаты исследований показали, что комбинация ЕТА и ЕТВ рецепторных антагонистов на основе конкуренции может полностью ингибировать эндотелийзависимую вазоконстрикцию [76]. С другой стороны, малые количества эндотелина-1 вызывают повышение концентрации NO, простагличина и EDHF в крови, тем самым способствуя активации вазодилатирующих функций эндотелия.

В свою очередь серотонин и простагличины типа тромбосана A_2 активируют специфические рецепторы на тромбоцитах и ГМК сосудов, индуцируя вазоконстрикцию и тромбогенез за счет высвобождения большого количества тромбина [64].

3. Гепарин, являясь естественным прямым антикоагулянтом и состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы, активирует антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует тканевые активаторы плазминогена. Известно, что небольшого количества гепарина, содержащегося в эндотелиоцитах, достаточно для поддержания антикоагуляционного баланса внутри нормального сосуда, так как снижается активация внутреннего пути фибринолитической активности через сериновую протеазу - плазмин и его неактивный предшественник плазминоген [70].

С другой стороны, снижение уровня эндотелиального гепарина способствует увеличению концентрации активаторов плазминогена и повышению фибринолитической активности плазмы крови.

Кроме того, эндотелий сосудов продуцирует различные факторы роста, которые могут оказывать как пролиферирующее, так и антипролиферирующее действие на ГМК. Так, клетки эндотелия синтезируют трансформирующий фактор роста b, который, являясь самым сильным стимулом для экспрессии гена интерстициального коллагена, при определенных условиях способен ингибировать сосудистую пролиферацию по механизму обратной связи [19, 60]. Другой промотор роста - тромбоцит-продуцируемый - также частично является продуктом эндотелиоцитов. Доказано, что в условиях гипертензии или деструкции эндотелия, например баллонным катетером, он активно начинает стимулировать продукцию эндотелина-1, усиливая приток фибробластов в зону повреждения. В этом как раз и проявляется эндотелий-зависимая регуляция роста сосудов и стабилизация сосудистой структуры [59].

Таким образом, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых, что наиболее отчетливо просматривается при гипертензии или сахарном диабете [83, 103]. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов. Это наглядно проявляется на примере спонтанной, или индуцированной тромболитиками, либо баллонной ангиопластикой, реперфузии миокарда. Так, результат реперфузии во многом зависит от способности эндотелия вырабатывать антикоагулянты, эндотелины, NO и EDRF. Чем слабее антикоагулянтный потенциал эндотелия, тем хуже прогноз реперфузии и, напротив, при сохранении способности эндотелия вырабатывать гепарин, активаторы плазминогена, тромбомодулин и другие естественные антикоагулянты, прогноз реперфузии будет более благоприятным. То же можно сказать и в отношении способности эндотелия вырабатывать регуляторы сосудистого тонуса. Если эндотелий настроен на преимущественный синтез эндотелинов (а этим отличаются склерозированные коронарные артерии), то прогноз реперфузии будет хуже, а если эндотелий сохраняет способность генерировать EDRF и NO - прогноз будет более благоприятным [78]. В этом смысле заслуживает внимания тот факт, что no-reflow феномен сопровождается в 2-3 раза большим повышением уровня

мРНК для эндотелина-1 в зонах ишемии миокарда кролика (30-минутная окклюзия а.сиркумфлекс с последующей реперфузией) по сравнению с неишемизированной зоной. При ишемии - реперфузии миокарда экзогенный эндотелин-1 значительно чаще вызывает желудочковые аритмии. В то же время, блокада рецепторов к эндотелину сокращает зону инфаркта и предупреждает аритмии [98]. Причем, время полужизни и концентрация «большого» эндотелина в плазме больных ОИМ всегда выше, чем эндотелина-1 и, чем тяжелее протекает инфаркт, тем выше уровень «большого» эндотелина [49].

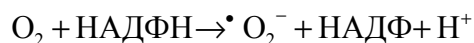
Все это заставляет относиться к эндотелину, как к одной из важнейших «молекулярных мишеней» при лечении ОКС.

Плазменные и лейкоцитарные медиаторы воспаления

Эндотелиальная дисфункция является важнейшей предпосылкой для повышения концентрации плазменных и лейкоцитарных медиаторов воспаления и перевода эндотелия из спокойного в активное состояние.

К таким медиаторам, в первую очередь, относятся КСР, цитокины типа ИЛ-1, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и ТНФа [13]. Повышение титров КСР в крови вызывают нарушение целостности эндотелия, усиление экспрессии рецепторов к интегринам лейкоцитов и активацию тромбоцитов. Кроме того, КСР участвуют в окислении липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые, нарушая микроциркуляцию и накапливаясь в атероматозной бляшке, способствуют ее нестабильности [58].

Главным источником КСР в сосудистом русле являются лейкоциты, и прежде всего - нейтрофилы [1]. Еще в 30-х годах было замечено, что под влиянием стимула нейтрофил (то же, но несколько в ином режиме, происходит и с моноцитом/макрофагом) возбуждается и начинает усиленно поглощать кислород. Это явление было названо «респираторным взрывом» [9]. Много позже выяснилось, что, благодаря взрыву, нейтрофил вырабатывает КСР, необходимые для санации. Парадокс, однако, состоит в том, что те же метаболиты нейтрофилов убивают не только микробы, но и собственные клетки организма. Образование КСР начинается с того, что в мембране нейтрофила под влиянием стимула активируется особый ферментный комплекс - НАДФН-оксидаза. Под его влиянием НАДФН превращается в окисленную форму - НАДФ⁺. В ходе окисления НАДФН освобождаются электроны (e⁻), идущие на образование супероксида ·O₂⁻ в реакции:



Одной из главных мишеней для КСР нейтрофилов является эндотелий микрососудов сердца. Об этом свидетельствовал тот факт, что если лейкоциты удаляли из крови, то эндотелий коронарных артерий в ходе реперфузии повреждался меньше, и наоборот [89].

ФАТ относится к мембранным медиаторам лейкоцитов, образуется из фосфолипидов мембран и с химической точки зрения представляет собой ацетилглицерилэфир фосфорилхолина. Раньше всего было обнаружено, что этот медиатор активирует тромбоциты. Однако, позднее выяснилось, что ФАТ и NO, продуцируемый по NOS-2 пути, так-

же играют важную роль в повреждении стенки сосуда [55]. Так, ингибиторы ФАТ (антагонисты ФАТ-рецепторов WEB 2086) и NO (антагонист NO синтазы - L-N-G - монометил-аргинин) тормозили плазматриггерию (по FITC-декстрану 150), если их вводили сразу после окклюзии или в начале реперфузии [78]. При взаимодействии NO с супероксидом образуется пероксинитрит, реагирующий с белками, липидами и ДНК. По данным С. Szabo (1996), пероксинитрит образуется в большом количестве при реперфузионном повреждении миокарда (РПМ). Наряду с КСР, он запускает оксидантное повреждение эндотелия и миокардиоцитов, тормозя ферменты дыхательной цепи митохондрий, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, мембранную Na⁺/K⁺-АТФ-азу и блокируя натриевые каналы [93].

Под влиянием КСР, ФАТ, простаноидов и лейкотриенов лейкоциты и макрофаги начинают вырабатывать ТНФ-α и ИЛ-1 [38, 67]. ИЛ-1 существует в двух формах - α и β. Они мало различаются по провоспалительной активности. И та, и другая форма ИЛ-1 усиливает миграцию лейкоцитов и воспалительную инфильтрацию. Однако ИЛ-1α, кроме всего остального, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и увеличивает образование лимфокинов из группы интерферонов. При анализе количества атерозктомических биоптатов из коронарных сосудов было обнаружено, что Т-лимфоцитов на 1 мм² у больных с рефрактерной НС более, чем в 2 раза больше, чем у больных со стабильной стенокардией. Хронически активированные Т-клетки, находящиеся внутри атеросклеротической бляшки, продуцируют в большом количестве g-интерферон. Через g-интерферон клетки-эффекторы способны угнетать синтез коллагена в ранимых областях фиброзной покрышки бляшки, истончая ее и способствуя ее надрыву. Кроме того, в культуре ГМК человека воспалительные цитокины провоцируют апоптоз, что также может оказывать дестабилизирующее действие на потенциально ранимые области атеросклеротических бляшек [27]. В связи с этим, большой интерес представляют те работы, в которых определяли содержание воспалительных цитокинов как в периферической крови, так и непосредственно - в крови коронарных артерий и коронарного синуса при ишемии миокарда до и после реперфузии. Так, если у здоровых лиц удастся выявить лишь следы воспалительных цитокинов в сыворотке, то при ОКС картина существенно меняется. В крови доноров содержалось не более 3 пг/мл одного из таких цитокинов - ИЛ-6 (главного индуктора белков острой фазы (БОФ), например С-реактивного белка (СРБ)-самого древнего опсонина с эволюционной точки зрения. У больных НС его титры находились в пределах от 0 до 90 пг/мл, тогда как при стабильной стенокардии они были значительно ниже и колебались от 0 до 7 пг/мл [17].

Необходимо заметить, что СРБ не просто индикатор остроты воспаления, но и его активный участник. В норме в 1 л крови содержится от 0,1 до 8 мг СРБ. У больных с НС уровень С-реактивного белка существенно выше, чем у здоровых [15, 40], причем повышение не зависит от того, сохраняются ли у больных эпизоды ишемии миокарда. Так, высокий уровень С-реактивного бел-

ка наблюдался даже при нормальном содержании в крови креатинфосфаткиназы и тропонина Т [29, 97]. Кроме СРБ в крови больных НС наблюдали повышение одного из наиболее чувствительных БОФ - сывороточного амилоидного протеина А и фибриногена, что, в какой-то мере, позволяет оценивать степень воспалительного процесса при ОКС в клинической практике [63].

Активные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают ИЛ-1 вместе с ТНФ α . ТНФ α - пептид с молекулярной массой 14-20 кД. Он получил такое название потому, что, помимо воспаления, вызывает некроз опухолей, нарушая их кровоснабжение. Кроме того, ТНФ α тормозит синтез жирных кислот и вызывает кахексию, поэтому он известен еще и под названием «кахектин» [5]. ТНФ α является важнейшим медиатором воспалительных реакций. Кооперируясь с другими цитокинами, он участвует в огромном количестве реакций, в том числе стимулирует образование патологического NO по NOS-2 пути, увеличивает экспрессию адгезивных рецепторов на эндотелии, усиливает миграцию лейкоцитов в ткань, вызывает деструкцию эндотелиальных клеток, активирует клетки-эффекторы на образование медиаторов воспаления и т.д. С этим, по-видимому, связано резкое возрастание концентрации ТНФ α в крови при ОКС. Так, результаты наших исследований показали, что у больных НС уровень этого цитокина в первые сутки госпитализации был в 18 раз выше, по сравнению со здоровыми донорами [8]. Причем быстрая стабилизация стенокардии соответствовала такому же быстрому снижению плазменной концентрации ТНФ α [10]. Механизмы участия ТНФ α и ИЛ-1 в воспалении имеют много общего. Вместе с тем, ТНФ α вызывает более резкие сосудистые расстройства в зоне повреждения [39]. Это связано с тем, что нейтрофилы и макрофаги не только его образуют, но и сами же подвергаются его действию, а именно, активируются и начинают вести себя еще более агрессивно по отношению к эндотелию сосудов. [93].

Процессы адгезии, агрегации лейкоцитов и тромбоцитов на эндотелии сосудов

Процесс активации нейтрофилов будет неполным, если не реализуется их адгезивная функция. Адгезивные белки нейтрофилов относятся к группе интегринов, и с их помощью клетки способны вступать в контакт друг с другом, а также с эндотелием сосудов. Интегрины лейкоцитов содержат одну из трех различных α -цепей (CD11a, CD11b, CD11c) с молекулярной массой 180, 170 и 150 кД и одинаковую для всех β_2 -субъединицу (CD18): например, интегрин MAC-1 (CD11b/CD18) или LFA-1 (CD11a/CD18). Помимо β_2 -интегринов, в мембране лейкоцитов содержатся β_1 -интегрины. К ним относится белок VLA-4, которого больше в мембране лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов [9, 71]. При активации нейтрофилов плазменными медиаторами воспаления экспрессия белков-интегринов резко возрастает. Так, у больных НС была обнаружена более высокая экспрессия β_2 -интегринов в нейтрофилах и моноцитах из коронарного синуса, по сравнению с аортой. Причем, экспрессия была выше у больных, перенесших болевой приступ в покое за 8 часов и менее до ангиографии. Это свидетельствует о наибольшей

активации при НС именно ПМЛ, так как лимфоциты из аорты и коронарного синуса у тех же больных обнаруживали одинаковую экспрессию антигенов к β_2 и β_1 -интегринам [33]. Аналогичные результаты получены при исследовании экспрессии интегринов в пораженной левой нисходящей коронарной артерии методом проточной флюориметрии с моноклональными антителами [50].

Таким образом, в ответ на повышение плазменных медиаторов нейтрофилы приобретают готовность к воспалению, которая складывается из экспрессии рецепторов как к хемотактантам, опсонином, цитокинам, так и к эндотелию, и к самим себе, «респираторному взрыву» и выработке КСР и других медиаторов воспаления. Эта готовность к организации воспалительного процесса получила название флогогенного потенциала клетки [8, 11]. Для фиксации лейкоцитов в активированном эндотелии также возрастает экспрессия адгезивных рецепторов [99]. К ним относятся Е-селектины (endothelium-leukocyte adhesion molecule - ELAM-1), которые связываются с олигосахаридными лигандами, содержащими фукозу и сиаловую кислоту и иммуноглобулины (intercellular adhesion molecule - ICAM-1 и vascular cell adhesion molecule - VCAM-1).

Нетрудно представить, что адгезия большого числа лейкоцитов к эндотелию коронарных артерий затрудняет кровоток, создавая угрозу no-reflow феномена в ходе реперфузии [72]. Достаточно создать ишемию миокарда длительностью 30 мин, чтобы началось интенсивное прилипание нейтрофилов к эндотелию, которое еще более усиливается при реперфузии зоны ишемии.

Считается, что селектины обеспечивают «прокатку» (rolling) лейкоцитов по поверхности эндотелия. Через них формируется подвижный контакт лейкоцитов с эндотелием, ведущий к усилению экспрессии β_2 -интегринов (CD11a, b, c/CD18), чувствительности к хемотактантам и биоцидности ПМЛ [16]. Уже через несколько секунд рыхлый контакт сменяется более прочной адгезией лейкоцита через иммуноглобулиновые рецепторы ICAM-1 и ICAM-2 [41].

Через Р- и Е-селектины можно управлять процессами инфильтрации лейкоцитов в стенке сосудов. Так, воздействие ИЛ-1, TNF α и ФАТ на Е-селектины *in vitro* сопровождалось усилением рекрутирования лейкоцитов в зону инфильтрации. Антитела к Е-селектину и β_2 -интегринам оказывали тормозящее действие [18]. В другом исследовании моноклональные антитела против селективных эндотелия, введенные за 5 мин до реперфузии, существенно сокращали приток ПМЛ в зону ишемии и тяжесть РПМ [56]. Miura T. с соавт. (1996) изучали действие фукоидина - нетоксичной формы сульфатированной фукозы из морских водорослей - на селектины эндотелия. Фукоидин улучшал функции изолированного ишемизированного сердца телят в ходе реперфузии [74]. Таким образом, ингибируя экспрессию рецепторов эндотелия и лейкоцитов, а также их фиксацию и контакт, можно активно влиять на ход воспалительного процесса в коронарном русле и развитие ОКС.

Образование атеросклеротической бляшки представляет из себя цепь как синергических, так и взаимосменяемых событий, о чем свидетельствует ее слоистая структура на срезе [4]. При прогрессирующей эндотелиальной дисфункции и

активации всех вышеперечисленных реакций рано или поздно возникает дестабилизация бляшки, ее надрыв и проникновение внутрь тромботических масс. Ядро бляшки содержит в большом количестве окисленные липопротеиды низкой плотности (оЛПНП), которые проникают в интиму сосуда через поврежденный эндотелий. Эти липопротеиды скапливаются в так называемых «пенистых» (foamy-cells) клетках, образуемых из моноцит/макрофагов и гладкомышечных клеток (ГМК). В то же время, часть оЛПНП проникает в поврежденную сосудистую стенку внутри моноцитов крови, которые захватывают окисленные липопротеиды (оЛП) через специальные рецепторы [44, 54, 92]. В целом процесс напоминает один из вариантов воспаления сосуда. Моноциты, несущие липиды, могут разгружаться от них в сосудистой стенке в месте будущей бляшки, выходить в кровь, вновь захватывать липиды, обогащенные холестерином, повторно проникать в сосудистую стенку, разгружаться и снова совершать свой челночный вояж. Окисленные липопротеиды, оказавшиеся в сосудистой стенке, снова захватываются маргинальными макрофагами, макрофагами-резидентами или откладываются на внутренней поверхности ГМК, которые, в свою очередь, трансформируются в пенистые клетки [26, 68]. Перегруженные оЛП моноцит/макрофаги постепенно подвергаются апоптозу, высвобождая активную фракцию окисленных форм в субэндотелиальное пространство [43]. Челночные рейды моноцитов не проходят даром для эндотелия: он повреждается, к нему прилипают тромбоциты и лейкоциты крови, которые выделяют ростовые факторы, усиливающие рост фибробластов и ГМК, с одной стороны, и стимулирующие тромбообразование - с другой. Благодаря разрастанию фибробластов, бляшка склерозирована [3, 31].

Кроме того, оЛПНП сами по себе обладают выраженным цитотоксическим эффектом на эндотелиальные клетки, что играет важную роль в атерогенезе, тромбогенезе и, наконец, в драматическом тромбозе коронарных сосудов [6].

В работе Yuan X.M. с соавт. (1997) показано, что повреждающее действие оЛПНП может быть опосредовано лизосомами (Лз), мембраны которых в этих условиях обнаруживают повышенную хрупкость [102]. Аналогичные изменения лизосомальных мембран с освобождением гидролаз с соответствующими последствиями могут быть вызваны также действием катионных липидов [100]. Авторы полагают, что катионные липиды способны взаимодействовать с анионными липидами лизосомальной мембраны, что ведет к ее дестабилизации, выходу активных лизосомальных гидролаз за пределы Лз и клетки в целом с последующим развитием цепного цитолитического процесса.

Повреждение поверхности эндотелия или атеросклеротической бляшки сопровождается активацией экспрессии рецепторов тромбоцитов. Большинство этих рецепторных белков относится к семейству интегринов, имеющих гликопротеиновую основу. После адгезии в мембране тромбоцитов происходит конформационное изменение GPIIb/IIIa-рецептора и он приобретает высокую способность связывать фибриноген, фактор Виллебранда и другие гликопротеиды. Так как все они являются мультвалентными молекулами, они могут связываться с рецепторами двух тромбоцитов одновременно [25, 66].

Так происходит процесс агрегации тромбоцитов, потенцирующий секрецию тромбина. Причем, в присутствии интактного эндотелия тромбин вызывает эндотелий-зависимую релаксацию коронарных и внутренних маммарных артерий за счет стимуляции образования NO и простациклина [64]. При любой дисфункции эндотелия тромбин усиливает не только адгезию и агрегацию тромбоцитов, но и обладает вазоконстрикторным действием. Весь этот процесс сопровождается образованием тромба в области поврежденного эндотелия и адгезией лейкоцитов на его поверхности.

Современные направления коррекции воспалительного процесса в сосудах при ОКС

Отталкиваясь от современного понимания ключевой роли воспаления при ОКС, в литературе обсуждается целый ряд направлений, связанных с локализацией процессов в сосудистом русле и поврежденном миокарде путем уменьшения активности воспаления в них. Одно из самых перспективных направлений в кардиологии связано с торможением клеток-эффекторов и медиаторов воспаления, а следовательно, нормализацией функции эндотелия и стабилизацией атеросклеротической бляшки. С этой целью целесообразно рассмотреть вещества, способные оказывать ингибирующее действие на уровне рецепторов клеточных мембран, участвующих в процессе адгезии, а также сами медиаторы воспалительных реакций. Это, прежде всего:

- 1) Вещества, снижающие адгезивность лейкоцитов и эндотелия. К ним относятся:
 - ✓ моноклональные антитела, блокирующие адгезивные белки лейкоцитов (анти-CD18) и/или эндотелия [14, 91]. Следует ожидать, что антитела к селектинам будут их экранировать от ПМЛ [18].
 - ✓ растворимые фрагменты β -интегринов (CD18), блокирующие адгезивные белки эндотелия. По данным ряда исследователей, уровень ICAM-1 в плазме крови у больных ОИМ значительно снижался, если растворимые фрагменты интегринов - CD18 вводили не позднее, чем через 24 часа после поступления больного. При этом наблюдалось существенное сокращение зоны некроза [48, 96]. Однако, если CD18 пытались вводить позже, эффекта не наблюдалось, что свидетельствовало о том, что связь «лейкоцит-эндотелий» к этому времени становилась прочной и необратимой.
 - ✓ аденозин, не только тормозящий адгезию лейкоцитов к эндотелию, но и расширяющий коронарные сосуды [22]. Так, в работе M.G. Voima с соавт. [20] было показано, что аденозин, являясь продуктом катаболизма АТФ в клетках, ингибирует выделение в кровь ИЛ-6 и ИЛ-8, тем самым блокируя экспрессию адгезивных рецепторов как в лейкоцитах, так и в эндотелии сосудов.
 - ✓ адреномиметики (особенно допамин) снижают адгезивность лейкоцитов и эндотелия через ПГЕ₂ и циклический АМФ. Рядом исследований было доказано, что in vitro β -адреномиметики способствуют повышению уровня простациклина в крови. В отличие от этого, эндогенные катехоламины не оказывают подобного действия [52].

- 2) Антагонисты к эндотелину и NO участвуют в нормализации баланса в эндотелии между вазоконстрикторными и вазодилаторными механизмами. Так, антагонист эндотелинового рецептора небелковой природы, выделенный из растения *Mugica cerifera*, тритерпеноид мирцикерической кислоты A и его дериваты ингибируют не только рецепцию эндотелина-1 в гладкомышечном слое аорты крыс, но и продукцию его в цитозоле [86]. Другой антагонист к рецепторам эндотелина-1, FR 139317, при введении его в кровь кроликов до окклюзии коронарных сосудов, значительно сокращал зону инфаркта [24]. В свою очередь, NO регулирует экспрессию ETA рецепторов эндотелина-1 в гладкомышечных клетках *in vitro* через активацию цГМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы [82].
- 3) Ростовые цитокины (тромбоцитарный фактор роста, фактор трансформации роста- β , инсулиноподобный фактор-1) защищают миокардиоциты от некроза и апоптоза [21, 36]. Кроме того, фактор трансформации роста- β уменьшает экспрессию E-селектинов, хотя на иммуноглобулиновые рецепторы и не влияет [51].
- 4) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) усиливают эндотелий-зависимую релаксацию с помощью блокирования ангиотензинконвертирующего механизма и кининазной активности АПФ, тем самым увеличивая период полураспада брадикинина в плазме и в тканях и усиливая его действие, возможно, путем аллостерической регуляции. Брадикинин, в свою очередь, индуцирует увеличение концентрации не связанных с цитозолем ионов кальция, что усиливает образование эндотелиальными клетками NO, простаглицлина и EDHF, т.е. эндогенных вазорелаксантов, нормализующих функцию эндотелия [75]. Кроме того, в наших исследованиях наблюдалось возрастание индуцированной зимозаном активности лейкоцитов крови у больных ИМ, принимавших ингибиторы АПФ, что, по-видимому, свидетельствует о повышении под влиянием этих препаратов потенциальной готовности клеток к ответу на стимул и их высоком биоцидном резерве [9].
- 5) Гиполипидемические препараты. Так, статины принимают участие в стабилизации атеросклеротической бляшки и снижают уровень холестерина и ЛПНП не менее, чем на 20-25%.
Основными механизмами могут быть следующие:
 - 1) уменьшение объема липидного ядра;
 - 2) укрепление оболочки (покрышки);
 - 3) подавление пролиферации ГМК;
 - 4) улучшение эндотелий-зависимых дилататорных реакций [6].
- 6) Антагонисты провоспалительных цитокинов и медиаторов деструкции:
 - ✓ антитела к TNF α и другим воспалительным цитокинам [32, 62].
 - ✓ растворимые рецепторы к TNF α и другим воспалительным цитокинам [35, 73].
 - ✓ растворимые рецепторы к фракциям комплемента [47].
 - ✓ противовоспалительные цитокины ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10

[34]. Эти цитокины тормозили образование ИЛ-1 и TNF α , связывая киназу митоген-активирующего белка, необходимого для трансляции мРНК при синтезе воспалительных цитокинов. [79].

- ✓ ингибиторы простаноидов - тромбоксанов и простаглицлинов. Среди них, как известно, аспирин, обязательный компонент базисной терапии больных ИБС, подавляет синтез циклооксигеназы и уменьшает синтез тромбоцитарного тромбоксана A₂, стимулирующего агрегацию и вазоконстрикцию. Причем для этого достаточно его назначение в низких дозах, тогда как в высоких дозах он подавляет активность циклооксигеназы не только в тромбоцитах, но и в эндотелии, что приводит к снижению синтеза простаглицлина, который, наоборот, способствует снижению агрегации тромбоцитов [12].
- ✓ антиоксиданты: супероксиддисмутаза (СОД) + каталаза, глутатионпероксидаза, деферроксамин, эмоксипин, таурин и т.д. [80, 81]. СОД - активный эндогенный антиоксидант, причем его активность прямо коррелирует с уровнем активности КСР. Так, уровень активности СОД был значительно выше, если в кровь предварительно добавляли липополисахариды, которые являются мощным стимулом клеток-эффекторов воспаления и инициируют их на генерацию супероксиданиона [101]. Необходимо отметить, что если ферментные антиоксиданты оказывают блокирующее действие самих КСР, то экзогенные антиоксиданты, такие, как витамин Е, флавоноиды, аскорбат, L-пропионил карнитин, сердечно-сосудистые препараты (триметазидин, карведилол и др.) влияют на субстраты и клетки-мишени свободных радикалов [7, 37, 45, 80, 94].
- ✓ антипротеазы (апротинин и др.), не только блокируют протеолиз, но и понижают деструктивный потенциал нейтрофилов в зоне ишемии-реперфузии.
- 7) Антикоагулянты:
 - ✓ антагонисты тромбоцитов. При ОКС к тандему ПМЛ + эндотелий подключаются тромбоциты, которые тоже активируются и вносят существенный вклад в реперфузионное повреждение миокарда. В последние годы интенсивно изучается новый класс антитромбоцитарных агентов - антагонисты GPIIb/IIIa и других рецепторов тромбоцитов в лечении больных ОКС и ОИМ. Они угнетают агрегацию тромбоцитов на ее конечных этапах независимо от вызывающей ее причины [61, 87].
 - ✓ гепарин и его производные, помимо ингибирования протромбина, блокируют многие медиаторы воспаления, такие как гистамин, серотонин, калликреин. Кроме того, они оказывают антиатерогенное действие, активируя липопротеиновую липазу, тем самым снижая содержание ЛПНП [28, 57, 88]. Следует учитывать, что положительный эффект антикоагулянтов может быть связан как с предупреждением тромбоза, так и со снижением деструктивной силы нейтрофилов [46].

Заключение

В заключение следует еще раз подчеркнуть ряд положений, занимающих ключевые позиции в проблеме вос-

паления при ОКС. ОКС развивается по всем правилам воспалительного процесса. Эндотелий является «плацдармом», на котором постепенно (при стабильной стенокардии) или остро (при ОКС) развиваются все стадии воспалительной реакции, приобретая при тех или иных клинических условиях (например, сахарный диабет, гипертрофия сосудистой стенки, ожирение и т.д.) некоторые характерные черты. Многообразие сценариев развития заболевания зависит от целого ряда факторов, включающих эндотелиальную дисфункцию, степень активации огромного количества медиаторов воспаления (БОФ, лейкотриены,

цитокины, простаноиды и, конечно, протеазы и КСР), активность клеток-эффекторов воспаления, таких, как лейкоциты, эндотелиоциты и макрофаги, скорость тромбогенеза. Невозможно изолированно нормализовать функцию эндотелия без воздействия на активность клеток-эффекторов, плазменных медиаторов воспаления, тромбогенез и другие ключевые звенья патогенеза ОКС. Все это требует принципиально новых, современных подходов к проблеме лечения ИБС, позволяющих не только вовремя блокировать воспалительный процесс в сосудистой стенке, но и профилактировать его развитие.

Литература

1. Афанасьев И.Б. Свободно-радикальные ингибиторы и промоторы в биологических процессах. - В кн.: Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине, Рига, 1988. - С.9-25.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения // Кардиология. - 1996. - N.11. - С.4-15.
3. Денисенко А.Д., Виноградов А.Г., Пивоварова Ю.И. с соавт. Влияние блокады ретикулоэндотелиальной системы на метаболизм липопротеидов низкой плотности // Вопр.мед.химии. - 1993. - T.39. - N.3. - С.6-8.
4. Жданов В.С. Некоторые актуальные вопросы патологической анатомии коронарного атеросклероза // Арх. патол. - 1993. - N.2. - С.39-45.
5. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Общие проблемы. - Петрозаводск, 1995. - T.1. - 357с.
6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения - Санкт-Петербург, 1999. - 512с.
7. Куимов А.Д., Маянская С.Д., Барбарич В.Б. Антиоксидантная активность триметазидина в лечении острого инфаркта миокарда // Рос. кард. журнал, Мат. VI Всероссийского съезда кардиологов. - Москва. - 1999. - N 4 (приложение). - С.83-84.
8. Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Лейкоцитарные механизмы острого коронарного синдрома // Бюл.СОРАМН. - 1998. - N.2. - С.41-45.
9. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии. - Новосибирск, 1997. - 249с.
10. Маянская С.Д. Воспалительные реакции при ишемической болезни сердца и подходы к их коррекции // Автореф. докт. дис., 1999.
11. Маянская С.Д., Маянская Н.Н., Куимов А.Д., Цырендоржиев Д.Д., Ефремов А.В. Функциональная активность лейкоцитов крови у больных нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Перспективы исследования // Рос. кард. журнал. - 1999. - N.5. - С.15-17.
12. Руксин В. В. Тромбозы в кардиологической практике. - Санкт - Петербург, 1998. - 126с.
13. Anker S.D., Ponikowski P.P., Clark A.L. et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure // Eur.Heart J. - 1999. - V.20. - N.9. - p.683-694.
14. Aversano T., Zhou W., Nedelman M. et al. A chimeric IgG4 monoclonal antibody directed against CD18 reduces infarct size in a primate model of myocardial ischemia and reperfusion // J.Amm.Coll.Cardiol. - 1995. - V.25. - p.781-7881.
15. Berk B.C. Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease // Am. J.Cardiol. - 1990. - N.65. - p.168-172.
16. Bevilacqua M.P., Pober J., Mendrick D. et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule // Proc. Natl, Acad. Sci. USA. - 1987. - V.84. - p.9238-9242.
17. Biasucci L., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina // Circulation. - 1996. - 94. - p. 874-877.
18. Binns R.M., Licence S.T., Harrison A.A., Keelan E., Robinson M., Haskard D. In vivo E-selectin upregulation correlates early with infiltration of PMN, later with PBL entry: MAbs block both // Am.J.Physiol. - Heart Circ. Physiol. - 1996. - 39. - p. H183-H193.
19. Blum A., Miller H. The Role of inflammation in atherosclerosis // Israel J.Med.Sci. - 1996. - V.32. - N.11. - p.1059-1065.
20. Bouma M.G., Vandenwildenberg F.A.J.M., Buurman W.A. Adenosine inhibits cytokine release and expression of adhesion molecules by activated human endothelial cells // Am.J.Physiol. - Cell.Physiol. - 1996. - V.39. - N.2. - p.C522-C529.
21. Buerke M., Murohara T., Skurk C., Nuss C., Tomaselli K., Lefer A. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor 1 in myocardial ischemia followed by reperfusion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995. - 92. - p. 8031-8035.
22. Bullough D., Magill M., Mullane K., Firestein G. Carbohydrate and CD18-dependent neutrophil adhesion to cardiac myocytes: effects of adenosine // Cardiovasc.Res. - 1996. - 32. - p.328-334.
23. Bult H. Nitric oxide and atherosclerosis: Possible implications for therapy // Molec. Med. Today. - 1996. - V.2. - N.12. - p.510-518.
24. Burke S.E., Nelson R.A. Endothelin-receptor antagonist FR 139317 reduces infarct size in a rabbit model when given before, but not after, coronary artery occlusion // J.Cardiopharmacol. - 1997. - V.29. - N.1. - p.87-92.
25. Cannon C.P., McCabe C.H., Borzak S., Henry T.D. et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome // Circulation. - 1998. - V.97. - p.340-349.
26. Carpenter K.L.H., Wilkins G.M., Fussell B. et al. Production of oxidised lipids during modification of low-density lipoprotein by macrophages or copper // Biochem J. - 1994. - V.304. - p.625-633.
27. Cohen J.J. Overview: Mechanisms of apoptosis // Immunology today. - 1993. - V.14. - N.3. - p.126-136.
28. Crea F., Biasucci L.M., Buffon A. et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease // Am.J.Cardiol. - 1997. - V.80. - N.4. - p.E10-E16.
29. Dabesh J., Muir J., Wong Y. et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins; a population-based study // Eur.Heart J. - 1999. - V.20. - N.13. - p.954-960.
30. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // Lancet. - 1997. - V.350. - p.430-436.
31. Davies M.J., Richardsom P.D., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaque: role of extracellular lipid,

- macrophage, and smooth muscle cell content //Br. Heart J.-1993.-V.69.-p.377-381.
32. Dayer J.M. Anti-cytokines. / Mononuclear Phagocytes, ed. by Ralph van Furth, 1992.-p.375-380.
33. Deservi S., Mazzone A., Ricevuti G. et al. Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina //J. Amer. College Cardiol.- 1995.- 26.- p.1146-1150.
34. Dinarello C.A. Controlling the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor in disease // Nutrition.- 1995.- 11 Suppl.5.- p.695-697.
35. Ferrante A., Hauptmann B., Seckinger P., Dayer J.M. Inhibition of tumour necrosis factor alpha (TNF α)-induced neutrophil respiratory burst by a TNF inhibitor //Immunology.-1991.-V.72.-p.440-442.
36. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor //Eur.J. of Cancer -1996.-V.32A.-N.14.-p.2413-2422.
37. Ferrari R., Ceconi C., Curello S. et al. Protective effect of propionyl-L-carnitine against ischemia and reperfusion damage //Mol. Cell Biochem.-1989.-V.88.-p.161-168.
38. Ghezzi P., Dinarello C., Biamchi M., Rosamdi M., Repine J., White C.W. Hypoxia increases production of interleukin-1 and TNF by mononuclear cells // Cytokine.- 1991.- Vol.3.- p.189-194.
39. Gilmont R.R., Dardano A., Engle J.S. et al. TNF α - potentiates oxidant and reperfusion-induced endothelial cell injury //J. of Surg. Res.-1996.-V.G1.-N.1.-p.175-182.
40. Gotschlich E.C. C-reactive protein. A historical overview //Ann. New York Academy of sciences.-1992.-P.9-17.
41. Granger D.N., Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion (review) // J. Leukoc. Biol.- 1994.-V. 55.- p.662-675.
42. Gurfinkel E., Bozovich G., Beck E. et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes; the final report of the ROXIS study //Eur. Heart J.-1999.-V.20.-N.2.-p.121-128.
43. Hardwick S.J., Hegyi L., Clare K. et al. Apoptosis in human monocyte-macrophages exposed to oxidised low-density lipoprotein //J. Pathol.-1996.-V.179.-p.294-302.
44. Harland W.A., Gilbert J.D., Brooks C.J.W. Lipids of human atheroma VIII. Oxidised derivatives of cholesteryl linoleate // Biochem Biophys Acta.-1973.-V.316.-p.378-385.
45. Hess M.L., Kukreja R. What are the prospects of antioxidants as a new therapeutic modality? //Dialogues in Cardiovasc. Med.-1998.-V.3.-N.1.-p.38-44.
46. Hisama N., Yamaguchi Y., Okajima K. et al. Anticoagulant pretreatment attenuates production of cytokine-induced neutrophil chemoattractant following ischemia-reperfusion //Digest. Dis. Sci.-1996.- 41.- p.1481-1486.
47. Homeister J.W., Satoh P., Kilgore K.S., Lucchesi B.R. Soluble complement receptor type 1 prevents human complement-mediated damage of the rabbit isolated heart //J. Immunol.-1993.-V.150.-p.1055-1064.
48. Horwitz L.D., Kaufman D., Kong Y. An antibody to leukocyte integrins attenuates coronary vascular injury due to ischemia and reperfusion in dogs //Am.J. Physiol.-1997.-V.272(2,pt 2).-p.H618-H624.
49. Ihling C., Gobel H.R., Lippoldt A. et al. Endothelin-1-like immunoreactivity in human atherosclerotic coronary tissue: A detailed analysis of the cellular distribution of endothelin-1 //J. of Pathology.-1996.-V179.-N3.-p.303-308.
50. Inoue T., Sakai Y., Morooka S., Hayashi T., Takayanagi K., Nakabatake Y. Expression of PMN leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty //J. Amer. College Cardiol.-1996.- 28.- p.1127-1133.
51. Kang Y.H., Brummel S.E., Lee C.H. Differential effects of transforming growth factor- α 1 on lipopolysaccharide induction of endothelial adhesion molecules //Shock.-1993.-V.6.-N.2.-p.118-125.
52. Kerttula T., Riutta A., Kaukinen S. et al. Noradrenaline and dopamine infusions modulate arachidonic acid cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways ex vivo in man //Prostagland. Leuk., Essent. Fatty.- 1995.- 53.- p.47-52.
53. Koifman B., Wollman Y., Bogomolny N. et al. Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure //J. Am Coll Cardiol.-1995.-V.26.-N.5.-p.1251-1256.
54. Kristensen S.D., Ravn H.B., Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease //Am.J. Cardiol.-1997.-V.80.-N.4.-p.E5-E9.
55. Kumar M., Liu G.J., Floyd R.A., Grammas P. Anoxic injury of endothelial cells increases production of nitric oxide and hydroxyl radicals //Biochemical and Biophysical Research Communications.-1996.-V.219.-N.2.-p.497-501.
56. Lefer D.J., Flynn D.M., Buda A.J. Combined inhibition of P-selectin and ICAM-1 reduces myocardial injury following ischemia and reperfusion //Amer. J. Physiol.- Heart Circul. Physiol.-1996.- 40(6).- p.H2421-H2429.
57. Lender R., Oldgren J., Egberg N. et al. The effect of a low molecular mass thrombin inhibitor, inogatran and heparin on thrombin generation and fibrin turnover in patients with unstable coronary artery disease //Eur. Heart J.-1999.-V.20.-N.7.-p.506-419.
58. Lepran I., Lefer A.M. Ischemic aggravating effects of platelet-activating factor in acute myocardial ischemia //Basic Res. Cardiol.-1985.- 80.- P.135-141.
59. Lerman A., Holmes D.R. Jr., Itagane H. et al. Local release of endothelin in human coronary arteries in response to balloon angioplasty //J. Am Coll Cardiol.-1994.- N23 (Special Issue):124A.
60. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes //Ibid.-1995.-V92.-p.2844-2850.
61. Lincoff A.M., Korngold S. An overview of platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists trials //Eur. Heart J.-1999.-V.20(suppl E).-p.E18-E27.
62. Loetscher H., Pan Y.C.E., Lahm H.W. et al. Molecular cloning and expression of the human 55 kD tumor necrosis factor receptor //Cell.-1990.-V.61.-p.351-360.
63. Luizzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina //N. Engl. J. Med.-1994.-N.331.-p.417-424.
64. Luscher T.F., Noll G. Endothelium dysfunction in the coronary circulation //J. Cardiovasc. Pharmacol.-1994.-V.24(suppl.3).-p.16-26.
65. Macdonald P.S., Read M.A., Dusting G.J. Synergistic inhibition of platelet aggregation by endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin //Tromb. Res.-1988.-V.48.-p.437.
66. Madan M., Berkowitz S.D., Tcheng J.E. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockads //Circulation.-1998.-V.98.-p.2629-2635.
67. Mantovani A., Bussolino F., Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function //FASEB J.- 1992.- V.6.-p.2591-2599.
68. Marchant C.E., van der Veen C., Law N.S. et al. Oxidation of low-density lipoprotein by human monocyte-macrophages results in toxicity to the oxidising culture //Free Radic. Res.-1996.-V.24.-p.333-342.
69. Maseri A. Antibiotics for acute coronary syndromes: are we ready for magatrials? //Eur. Heart J.-1999.-V.20.-N.2.-p.89-93.
70. McKee P.A. Hemostasis and disorders of blood coagulation. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th ed., Stanbury J.B.

et al. (eds.), McGraw-Hill, 1983.

71. Mehta J., Dinerman J., Mehta P. et al. Neutrophil function in ischemic heart disease // *Circulation*.- 1989.- 79.-p.549-556.
72. Milazzo V.J., Ferrante R.J., Sabido F., Silva M.B., Hobson R.W., Dunan W. Time course of leukocyte adhesion to endothelium in ischemia-reperfusion // *J.Surgical Res*.- 1996.-V. 61.- p.139-142.
73. Missov E., Cambell A., Lebel B. Cytokine inhibitors in patients with heart failure and impaired functional capacity // *Jpn.Circ.J*.-1997.- V.61.-N.9.-P.749-754.
74. Miura T., Nelson D.P., Schermerhorn M.L. et al. Blockade of selectin-mediated leukocyte adhesion improves postischemic function in lamb hearts // *Ann. Thoracic Surgery*.- 1996.-V.62.-p. 1295-1300.
75. Momboli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial function after converting-enzyme inhibition // *Medicographia*.- 1996.-V.18.-N1.-P.35-40.
76. Nilson T., Cantera L., Adner M., Edvinsson L. Presence of contractile endothelin-A and dilatory endothelin-B receptors in human cerebral arteries // *Neurosurgery*.-1997.-V.40.-N.2.-p.346-351.
77. Orgaard O.S., Cantera L., Adner M., Edvinsson L. Endothelin-A and -B receptors in human coronary arteries and veins // *Regulatory Peptides*.-1996.-V.63.-N5.-p.149-156.
78. Pabla R., Buda A., Flynn D. et al. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion // *Circ Res*.-1996.-V.78.-p.65-72.
79. Pradier O., Gerard C., Delvaux A. et al. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide // *Eur.J.Immunol*.-1993.-V.23.-p.2700-2703.
80. Rapola J.M., Virtamo J., Huttunen J.K. Antioxidants and ischaemic heart disease // *Lancet*.-1997.-V.350(9078).-p.668.
81. Raschke P., Massoudy P., Becker B.F. Taurine protects the heart from neutrophil-induced reperfusion injury // *Free Radical Biol. Med*.- 1995.-V.19.- p.461-471.
82. Redmond E.M., Gahill P., Hodges R. et al., Regulation of endothelin receptors by nitric oxide in cultured rat vascular smooth muscle cells // *J. Cell Physiol*.-1996.-V.166.-N.3.-p.469-479.
83. Ross R. Endothelial dysfunction and atherosclerosis, ed by N.Simionescu and M.Simionescu. Plenum Press, New York, 1992.-p.295-307.
84. Saijonmaa O., Ristimäki A., Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine, and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endothelial cells // *Biochem Biophys Res Commun*.-1990.- V.173.-p.514.
85. Saikku P., Mattila K. et al. Serological evidence of an association of novel Chlamydia, TWAR, with coronary heart disease and acute myocardial infarction // *Lancet*.-1998.-N.2.-p.983-986.
86. Sakurawi K., Yasuda F., Tozjo T. et al. Endothelin receptor antagonist triterpenoid, myricic acid A, isolated from *Myrica cerifera*, and structure activity relationships of its derivatives // *Chem.and Pharmacol.Bull*.-1996.-V.44.-N.2.-p.343-351.
87. Samanen J. GPIIb/IIIa antagonists // *Ann. Rep.Med.Chem*.-1996.- V.31.- p.91-100.
88. Satre H., Holmvang L., Wager G.S. et al. Reduction of myocardial damage by prolonged treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in unstable coronary artery disease // *Eur.Heart J*.-1999.-V.20.-N.9.-p.645-653.
89. Schmidt F.E., Macdonald M.J., Murphy C.O., Brown W.M., Gott J.P., Guyton R.A. Leukocyte depletion of blood cardioplegia attenuates reperfusion injury // *Ann. Thoracic Surgery*.- 1996.- V.62.- p. 1691-1696.
90. Serrano C.V., Mikhail E.A., Wany P.H., Noble B. Kuppusamy P. Superoxide and hydrogen peroxide induce CD18-mediated adhesion in the postischemic heart // *Biochim Biophys Acta*.-1996.-V.316.-p.191-202.
91. Simpson P.J., Todd 3d, J.K., Mickelson J.C. et al. Sustained limitation of myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that alters leukocyte function // *Dialogues in Cardivasc.Med*.-1998.-V.3.-N.1.-p.54.
92. Stenberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis // *Circulation*.-1997.-N.95.-p.1062-1071.
93. Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation and ischemia-reperfusion injury // *Shock*.-1996.-N.6.- p. 79-88.
94. The Investigators of the Study on propionyl-L-carnitine in heart failure. Study on propionyl-L-carnitine in chronic heart failure // *Eur.Heart J*.-1999.-V.20.-N.1.-p.70-77.
95. Tonnessen T., Ilebakk A., Naess P., Christensen G. Inhibition of granulocyte-derived proteases reduces the increase in plasma endothelin associated with myocardial ischemia in the pig // *Basic Res. Cardiol*.- 1996.- V.91.- p.289-295.
96. Toopl E.J., Ferguson J.J., Wesman H.F. et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin b3 blockade with percutaneous coronary intervention: EPIC investigator Group: Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complication // *JAMA*.-1997.-V.278.-p.479-484.
97. Verheggen P.W.H.M., de Maat M.P.M., Manger Cats V. et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function // *Eur.Heart J*.-1999.-V.15.-N.9.-p.415-420.
98. Vitola J.V., Forman M.B., Holsinger J.P. et al. Role of endothelin in a rabbit model of acute myocardial infarction: effects of receptor antagonists // *J.Cardiovasc Pharmacol*.-1996.-V.28.-p.774-783.
99. Wallen N.H., Held C., Rehnqvist N., Hjendahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or nonfatal myocardial infarction // *Eur.Heart J*.-1999.-V.20.-N.14.-p.1039-1044.
100. Wattiaux R., Jadot M., Warnierpirotte M.T., Wattiauxdeconinck S. Cationic lipids destabilize lysosomal membrane in vitro // *FEBS Letters*.-1997.-V.417.-N.2.-p. 199-202
101. Yang B.C., Chen L.Y., Saldeen T.G.P., Mehta J.L. Reperfusion injury in the endotoxin-treated rat heart: Reevaluation of the role of nitric oxide // *British J.Pharmacol*.-1997.-V.120.-N.2.-p.305-311.
102. Yuan X.M., Li W., Olsson A.G., Brunk U.T., The toxicity to macrophages of oxidized low-density lipoprotein is mediated through lysosomal damage // *Atherosclerosis*.- 1997.-V.133.-N.2.-p.153-161.
103. Yudkin J.S. Coronary heart disease in diabetes mellitus: Three new risk factors and a unifying hypothesis // *J.Internal Med*.-1995.- V.238.-N.1.-p.21-30.
104. Zaugg C.E., Hornstein P.S., Zhu P.L. et al. Endothelin-1-induced release of thromboxane A2 increases the vasoconstrictor effect of endothelin-1 in postischemic reperfused rat hearts // *Circulation*.- 1996.-V.94.-N.4.-p.742-747.
105. Ziff M. Role of endothelium in chronic inflammation // *Springer Semin Immunopathol*.-1989.-V.1.-p.199-214.

Поступила 07/06-2000

* * *