

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

© И. Л. УРАЗОВСКАЯ, 2010

УДК 611-018.74-008:[616.127-005.8:616.12-008.318]

Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

*И. Л. Уразовская**

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Эндотелий. Строение эндотелия

Эндотелий – это однослойный пласт клеток мезенхимального происхождения, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей [1, 4, 27]. Эндотелий считается самым крупным органом, состоящим из 6 трлн клеток, покрывающим площадь 5000 м² и общим весом около 1 кг, что составляет примерно 1% от массы тела человека [7].

В норме эндотелий формирует активный барьер между кровью и подлежащими тканями. Однако эндотелий не просто слой клеток, обеспечивающих барьерную функцию, это основной регулятор сосудистого гомеостаза [47]. Он обладает способностью продуцировать широкий спектр факторов и участвовать в регуляции гомеостаза, оказывая влияние на тромбоциты, свертывающую систему и фибринолиз. Эндотелий участвует в регулировании сосудистого тонуса, воспалительных реакциях и, таким образом, обладает вазодилатирующими, противовоспалительными, антитромботическими, профибринолитическими свойствами [8, 18, 23]. Кроме того, к здоровому эндотелию не могут прикрепляться тромбоциты, поскольку он представляет собой неадгезивную поверхность. Возможным объяснением этого является то, что мембраны эндотелиальных клеток состоят из жидкокристаллических

липидов, а эти поверхности, как было показано Е. Ю. Васильевой, не адгезивны для тромбоцитов [65].

Основные функции эндотелия в норме и при активации

Эндотелий является активным эндокринным, паракринным и аутокринным органом, поддерживающим внутрисосудистый гомеостаз. Эндотелиальные клетки работают как рецепторно-эффektorная структура, распознающая различные физические и химические стимулы внутри сосудов. На поверхности эндотелия находятся рецепторы к биологически активным веществам, кроме того, эндотелий способен воспринимать давление и объем движущейся крови – напряжение сдвига, стимулирующее синтез в первую очередь сосудорасширяющих и противосвертывающих веществ [2, 3, 47] (рис. 1).

Вещества, синтезируемые эндотелием, можно разделить на пять классов:

1) вазоактивные соединения (вазодилаторы и вазоконстрикторы) – NO, эндотелин-1, простаглицин, тромбоксан, ангиотензин и др.;

2) про- и антикоагулянты – тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин (ТМ) и др.;

3) медиаторы воспаления – интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.;

* E-mail: langelova@yandex.ru

БАЗАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ:	АКТИВИРОВАННОЕ СОСТОЯНИЕ:
Вазодилатация	Вазоконстрикция
Активация фибринолиза	Прокоагулянтное действие
Подавление агрегации тромбоцитов	Агрегация тромбоцитов
Противовоспалительное влияние	Воспаление
Антиоксидантное влияние	Оксидантная активность
Неадгезивность для клеток	Пролиферация ГМК
	Адгезивность для тромбоцитов и макрофагов

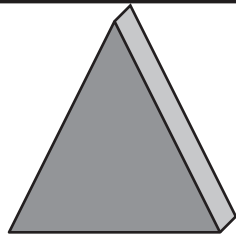


Рис. 1. Функции эндотелия сосудов в норме и при возникновении эндотелиальной дисфункции

4) факторы роста — эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и др.;

5) вещества, принимающие участие в иммунологических реакциях, — фактор некроза опухоли, межклеточный адгезивный протеин (ICAM), сосудистый адгезивный протеин (VCAM), а также селектины, цитокины, моноцитарный хемоаттрактантный белок и др.

Эндотелий продуцирует большое количество соединений, обладающих разнонаправленным действием (вазоконстрикторы/вазодилататоры, прокоагулянты/антикоагулянты, воспалительные/противовоспалительные факторы и пр.) (см. рис. 1). В спокойном состоянии, или так называемом базальном состоянии, преобладают вазодилатирующие и атромбогенные свойства эндотелия. Усиливается продукция вазодилататоров, антикоагулянтов [25, 57, 64]. Под влиянием напряжения сдвига — увеличение скорости кровотока — происходит усиление образования NO эндотелием, что приводит к вазодилатации. Атромбогенные свойства обеспечиваются за счет неадгезивной поверхности эндотелия для циркулирующих лейкоцитов, а также благодаря ингибированию процессов гладкомышечной пролифера-

ции, агрегации тромбоцитов и, как следствие, тромбообразования [1, 4, 29].

Одним из основных веществ, продуцируемых эндотелием, является оксид азота, обеспечивающий вазодилатацию, ингибирующий адгезию лейкоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, процессы пролиферации гладкомышечных клеток и воспаления в сосудистой стенке [52].

В 1980 г. в ходе опытов R. Furchgott и J. Zawadzki с кусочком стенки аорты кролика было показано, что если на такой кусочек капнуть ацетилхолин, то спазма не последует, однако если удалить эндотелиальную выстилку, то под влиянием ацетилхолина произойдет мощное сокращение гладких мышц сосудистой стенки. Таким образом был открыт эндотелийзависимый релаксирующий фактор, но лишь в 1987 г. было установлено, что этим фактором является оксид азота (NO).

NO синтезируется в организме в ходе реакции превращения L-аргинина в L-цитруллин, в присутствии никотинамид адениндинуклеотид фосфата (НАДФ). Реакция катализируется NO-синтазой (NOS).

Существует три изомера NO-синтазы, которые получили свое название по типу клеток, в которых они впервые были обнаружены. Эндотелиальная NO-синтаза (NOS III или eNOS) — энзим, продуцируемый эндотелиальными клетками. При его активации в эндотелии происходит постоянный синтез оксида азота в небольших (базальных) количествах. Индуцированная NO-синтаза (NOS II или iNOS) продуцируется эндотелиальными клетками, макрофагами. В ее активации принимают участие провоспалительные цитокины, эндотоксины. Индуцированная NO-синтаза может способствовать образованию большого количества NO. Третьим изомером является нейрональная NO-синтаза (NOS I или nNOS), которая экспрессируется в нервной ткани.

Наиболее сильным стимулом для продукции NO служит напряжение сдвига, связанное с увеличением скорости кровотока.

тока и вызывающее вазодилатацию, пропорциональную вырабатываемому эндотелием NO. Данная вазодилатация получила название «эндотелийзависимой» [19, 59].

Мембраны эндотелиальных клеток содержат специальные ионные каналы, такие как Ca-активируемые K-каналы, открывающиеся в ответ на действие напряжения сдвига. Происходит гиперполяризация эндотелиальных клеток, увеличивается ток Ca^{2+} и активируется фермент eNOS, участвующий в дальнейшем в образовании NO [12].

Таким образом, напряжение сдвига индуцирует постоянную продукцию NO, обеспечивающую вазодилатацию. Следует отметить, что напряжение сдвига объясняет важность так называемого гемодинамического фактора в формировании и определенной локализации атеросклеротических бляшек, а также в возникновении разрывов бляшек. Атеромы обычно возникают там, где напряжение сдвига мало (< 6 дин/см²), осциллирующее или ретроградное. В этих зонах уменьшается выброс NO, увеличивается выброс адгезивных молекул, а также провоспалительных веществ. В то же время напряжение сдвига > 70 дин/см² может вызвать повреждение эндотелия и инициировать агрегацию тромбоцитов или разрывы атеросклеротических бляшек. Физиологическим считается напряжение сдвига от 6 до 70 дин/см² [12, 57].

На разных уровнях могут действовать различные стимулы, способствующие выработке eNOS, а следовательно, и образованию NO. Например, продукцию NO увеличивают эстрогены, брадикинин, гистамин, серотонин, аденозин дифосфат, тромбин.

Основными эффектами NO помимо вазодилаторного являются антиагрегирующий, противосвертывающий, также NO способен снижать сосудистую проницаемость, продукцию молекул адгезии. Кроме того, NO ингибирует экспрессию нуклеарного фактора каппа В (NFκB),

запускающего синтез проатерогенных цитокинов. Таким образом, исходя из вышесказанного, NO играет ключевую роль в обеспечении и поддержании нормальной функции эндотелия [9, 19].

Один из важнейших моментов, лежащих в основе активации эндотелия и перехода его из неактивного состояния в функционально активное, — уменьшение образования NO. Снижение активности NO может быть связано с разными факторами: 1) уменьшением образования eNOS; 2) недостатком в организме субстрата (L-аргинина) или кофакторов; 3) нарушением активации eNOS; 4) увеличением скорости деградации NO. При этом последние две причины могут быть связаны с образованием свободных радикалов.

Как известно, при нормальном аэробном типе метаболизма в ходе окислительно-восстановительных реакций образуются свободные радикалы. В норме продукция свободных радикалов сбалансирована антиоксидантной системой, способной нейтрализовать их и таким образом предупредить оксидативный стресс. В тканях основными антиоксидантами, способствующими преобразованию свободных радикалов в воду и кислород, являются супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза и каталаза. Существуют антиоксиданты, не являющиеся ферментами, например жирорастворимый витамин E, β-каротин, витамин C, которые защищают липиды крови от перекисного окисления [9, 57].

При патологических процессах свободные радикалы образуются в больших количествах. Антиоксидантная система не справляется с их нейтрализацией, в результате чего развивается состояние, называемое оксидативным стрессом, когда избыточное количество свободных радикалов оказывает патологическое влияние на функцию клеток и тканей [34].

В первую очередь при оксидативном стрессе возникает перекисное окисление липидов. Окисленные липиды принимают

участие в иммунных реакциях и связаны с активацией рецепторов, участвующих в реакциях наследственного иммунитета. Окисленные липиды обнаруживаются при атеросклеротическом поражении сосудов, они атакуют интиму сосудов и приводят к высвобождению фосфолипидов, что, в свою очередь, активирует эндотелиальные клетки. Увеличивается выработка адгезивных белков: межклеточного адгезивного протеина, сосудистого адгезивного протеина, происходит прикрепление к эндотелиальной поверхности моноцитов [35]. Оказываемый на эндотелий цитотоксический эффект вызывает усиление его провоспалительной активности и образование клеточных факторов роста. Возникающая дисфункция эндотелия приводит к агрегации тромбоцитов, выработке металлопротеаз и способствует тромбообразованию [36, 56].

Выработка свободных радикалов, особенно супероксид аниона, может вызвать реакцию с NO и трансформировать его в пероксинитрит, инертную молекулу, что, в свою очередь, может привести к усилению окислительных процессов.

Повышение продукции свободных радикалов лежит в основе воспалительных процессов с участием эндотелия. Свободные радикалы могут напрямую активировать воспалительные процессы в сосудах. Например, активируются факторы транскрипции, такие как NFκB, провоспалительный фактор транскрипции, вовлеченный в регуляцию транскрипции генов для большинства цитокинов.

Как уже отмечалось ранее, происходит выработка адгезивных молекул, в том числе под действием свободных радикалов. Результатом этого является прикрепление к поверхности эндотелия лейкоцитов и их миграция через эндотелиальный слой с последующей аккумуляцией в интимае сосудов. В ряде исследований показано избыточное накопление лейкоцитов в ответ именно на оксидативный стресс [34, 36].

Гиперхолестеринемия, гипертония, диабет – процессы, способные запускать хроническую дисрегуляцию продукции NO и свободных радикалов, играют важную роль в атерогенезе [10, 32].

Длительное и/или повторное воздействие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний может в конечном счете не просто вызывать дисфункцию эндотелия, но и способствовать тому, что эндотелиальные клетки теряют свою целостность и попадают в кровоток. Циркулирующие эндотелиальные клетки и их микрочастицы могут являться одними из маркеров эндотелиальной дисфункции. Однако на практике методика определения циркулирующих эндотелиальных клеток и их частиц не нашла широкого применения. Преимущественно данные методики используются в научных лабораториях при проведении научно-исследовательских работ.

Итак, в результате различных патологических процессов, включая воспалительные, инфекционные, а также иммуно-комплексные воздействия, эндотелий переходит в активированное состояние. При этом баланс вырабатываемых веществ смещается в сторону вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Уменьшается образование NO с последующей экспрессией адгезивных молекул, вызывающих инфильтрацию лейкоцитов и других клеток крови в атеромы. Развивается дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и стимулированием пролиферации гладкомышечных клеток и их миграцией, а также процессами тромбообразования и фибринолиза. Эндотелий активно синтезирует фактор фон Виллебранда (vWF), тканевый активатор плазминогена (ТАП), ингибитор тканевого активатора плазминогена (ИТАП), также в кровотоке возрастает уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) [65].

Как уже упоминалось, острый инфаркт миокарда (ОИМ) является результатом

разрыва атеросклеротической бляшки с последующим выходом высокотромбогенного содержимого в кровоток. В образовании тромба в ответ на данный процесс большую роль играет vWF. Его основная функция состоит в том, что он способствует адгезии и агрегации тромбоцитов на поверхности субэндотелия и участвует в образовании фибринового сгустка. Кроме того, повышенный уровень vWF в крови является независимым предиктором развития инфаркта миокарда у пациентов со стенокардией напряжения. По данным R. Haines и соавт., у пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда повышенный уровень vWF был связан с большей летальностью в течение года после ОИМ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем фактора фон Виллебранда. В группе пациентов моложе 70 лет достоверно увеличивается частота повторных инфарктов и смертей в течение года после перенесенного острого инфаркта миокарда [21, 39, 43, 48].

Высокочувствительный С-реактивный белок – один из ключевых факторов, регулирующих состояние эндотелия [50]. Он способен связываться со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, вызывая их активацию и выброс адгезивных белков. При этом повышение уровня vч-СРБ в крови может способствовать изменению состояния эндотелия, переводя его из базального в активированное и трансформируя его поверхность из неадгезивной в адгезивную. Vч-СРБ оказывает влияние на фибринолиз, стимулируя образование ИТАП и подавляя синтез самого активатора [68]. Он также способен блокировать выработку eNOS, тем самым снижая выработку NO эндотелиальными клетками [67, 68]. Vч-СРБ оказывает влияние на NFκB, запуская синтез белков, в том числе и воспалительных цитокинов. Учитывая повышение уровня vч-СРБ у пациентов с острым инфарктом миокарда, можно предположить, что он играет существенную

роль в активации эндотелия и развитии эндотелиальной дисфункции [55].

В ряде работ было показано, что vч-СРБ вызывает увеличение синтеза фактора фон Виллебранда. Снижение продукции NO при активации эндотелия также вызывает выброс фактора фон Виллебранда.

Таким образом, с учетом всех вырабатываемых эндотелием факторов можно сделать вывод о том, что основные функции эндотелия представляют собой баланс противоположно действующих сил: вазоконстрикция/вазодилатация, коагулянтные/прокоагулянтные, воспалительные/провоспалительные свойства, а также участие в процессах ангиогенеза/пролиферации гладкомышечных клеток. Усиление при активации эндотелия вазоконстрикции, прокоагулянтных свойств, выработки провоспалительных факторов приводит к возникновению дисфункции эндотелия. Данное состояние играет ключевую роль в прогрессировании атерогенеза и, как следствие, возможном развитии острого инфаркта миокарда.

Роль эндотелия в спонтанном фибринолизе

Противосвертывающая активность является одной из основных функций эндотелия, она осуществляется за счет воздействия на каскад свертывания, активацию тромбоцитов и за счет непосредственного влияния на уже сформировавшийся тромб (табл. 1) [15, 42].

Фибринолиз осуществляется за счет фибринолитической системы, обеспечивающей растворение образовавшегося фибрина и тем самым восстановление проходности сосудов. Эндотелиальные клетки одновременно продуцируют как активаторы, так и ингибиторы фибринолиза. Активаторами фибринолиза являются тканевый активатор плазминогена и урокиназа, основными ингибиторами – ингибиторы ТАП-1 и ТАП-2, а также прямой ингибитор плазмина – α_2 -антиплазмин. Кроме

Противосвертывающая активность эндотелия

Антикоагулянтная активность	Предупреждение агрегации тромбоцитов	Фибринолиз
Антитромбин III связывается с гепарин сульфатом	Синтез простаглицлина и простаглицдина E ₂	Синтез тканевого активатора плазминогена
Образование тромбомодулина	Синтез NO	Активация синтеза урокиназы
Синтез и высвобождение ингибитора тканевого фактора	Образование на поверхности эндотелия эктонуклеотидаз	Экспрессия рецепторов для плазминогена и урокиназы
Синтез и высвобождение протеина S	Поверхностные протеогликаны (гепарин сульфат)	
Синтез аннексина V		

того, под действием тромбина в эндотелии выделяется тромбининдуцированный ингибитор фибринолиза. Он разрушает места связывания ТАП с плазминогеном [13].

Как отмечалось выше, в патогенезе острого инфаркта миокарда основную роль играет окклюзия инфарктсвязанной артерии тромботическими массами. Однако в 17–32% случаев наблюдается спонтанный тромбоз, процесс, являющийся защитной реакцией организма и результатом активации фибринолитической системы, с последующим растворением тромба и восстановлением кровотока по артерии [31]. В ответ на ишемию, вызванную окклюзией инфарктсвязанной артерии (ИСА), клетки эндотелия выбрасывают в кровоток как про-, так и антифибринолитические вещества [58].

В основном активация фибринолиза зависит от концентрации и соотношения в кровотоке ИТАП и ТАП. ИТАП вырабатывается клетками эндотелия, и активированными тромбоцитами. Известно, что артериальные тромбы (содержащие большое количество тромбоцитов, в отличие, например, от венозных тромбов) гораздо более устойчивы к лизису под влиянием ТАП. Это связано с тем, что после активации тромбоциты начинают вырабатывать ИТАП, быстро ингибирующий ТАП в кровотоке [15, 24, 63, 66]. Тромбоциты содержат приблизительно 90% от общего количества ИТАП, находящегося в кровотоке. После активации происходит агрегация тромбоцитов и выброс функционально

активного ИТАП, что обеспечивает резистентность артериальных тромбов лизису.

ТАП вырабатывается эндотелиальными клетками и имеет низкую активность до тех пор, пока он не связан с фибрином. Высвобождающийся в кровоток ТАП быстро (в течение 15 мин) инактивируется печенью. В связи с этой инактивацией у пациентов концентрация ТАП в кровотоке различна в разные периоды времени. Эндотелиальные клетки имеют запас ТАП в специальных везикулах, откуда при необходимости может осуществляться дополнительный быстрый (в течение нескольких секунд) выброс, например при повреждении эндотелия, после контакта с тромбином [22]. Благодаря этому выбросу ТАП может проникать в образующиеся тромбы в достаточно высоких концентрациях, это обеспечивает быстрый и более эффективный лизис тромбов. Данный процесс и лежит в основе спонтанного тромбозиса.

Методы оценки функционального состояния эндотелия

Все существующие методики [11, 15] изучения функционального состояния эндотелия можно разделить на три группы:

- 1) инвазивные методы (ангиография с внутриаартериальным введением ацетилхолина или с использованием дуплексной сонографии с последующим проведением венозной окклюзионной плетизмографии);
- 2) неинвазивные методы (тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой

артерии (ЭЗВД ПА), фотоплетизмография с оценкой скорости пульсовой волны, позитронно-эмиссионная томография);

3) оценка биохимических маркеров.

Впервые в 1986 г. при коронарной ангиографии была проведена инфузия ацетилхолина в коронарные артерии, пораженные атеросклерозом, в результате была получена вазоконстрикция. Позже появилось описание методики оценки функции эндотелия сосудов микроциркуляторной системы миокарда с использованием внутрисосудистой доплерографии и расчета объемного кровотока. В дальнейшем коронарография была заменена на дуплексную сонографию и оценку результатов проводили с использованием венозной окклюзионной плетизмографии. Однако методика остается малоиспользуемой в клинической практике, поскольку является инвазивной и достаточно дорогостоящей.

Неинвазивный ультразвуковой метод определения эндотелиальной дисфункции с использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением (тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии) был описан в 1992 г. D. Celermajer и соавт. [10]. Анализируется изображение плечевой артерии в продольном сечении на 5 см проксимальнее локтевой ямки. Манжета сфигмоманометра накладывается на плечо проксимальнее места сканирования плечевой артерии, затем выполняется артериальная окклюзия с помощью нагнетания воздуха в манжету с давлением, на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое АД. Через 5 мин проводилась декомпрессия манжеты, что временно повышало кровоток в плечевой артерии (состояние реактивной гиперемии). После декомпрессии манжеты продольное изображение плечевой артерии регистрировалось непрерывно на протяжении 60 с. В настоящее время данная методика является «золотым стандартом» в неинвазивной оценке функционального состояния эндотелия [10, 20].

При проведении теста после прекращения давления в окклюзионной манжетке возрастает скорость кровотока. Такой кровоток получил название «пульсовой волны». При увеличении скорости потока крови в плечевой артерии возрастает напряжение сдвига, действующее непосредственно на эндотелий, в результате чего увеличивается продукция NO эндотелиальными клетками. Локальное увеличение концентрации NO оказывает воздействие на гладкомышечный тонус артерии, вызывая вазодилатацию. Таким образом, ультразвуковой тест регистрирует индуцируемую потоком крови дилатацию плечевой артерии.

В качестве неинвазивной методики оценки функции эндотелия используется фотоплетизмография, основанная на оценке скорости пульсовой волны. Форма пульсовой волны объема, которую регистрирует пульсовый датчик, определяется сократительной способностью левого желудочка сердца и эластическими свойствами стенки артерий. Фотоплетизмографический сигнал формируется благодаря изменению пульсового объема кровотока, которое сопровождается увеличением оптической плотности измеряемого участка. Увеличение оптической плотности определяется пульсовыми локальными изменениями уровня гемоглобина и регистрируется с помощью оптического датчика, располагающегося на пальце руки. При проведении теста используется окклюзионная проба с пережатием артерии манжетой тонометра. Для пережатия в манжету нагнетается давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое давление исследуемого. Продолжительность окклюзии составляет 5 мин, в течение этого времени вся динамика изменения сигнала регистрируется непрерывно. После удаления манжеты тонометра в артериях резко увеличивается скорость кровотока и возникают физиологические процессы, описанные ранее при проведении теста эндотелийзависимой

вазодилатации. Вырабатываемый эндотелиальными клетками оксид азота действует на гладкие мышцы артериальной стенки, что приводит к снижению тонуса артерий. Снижение тонуса сосудов сопровождается увеличением амплитуды пульсовой волны. Таким образом, оценка состояния эндотелия определяется по приросту величины амплитуды пульсовой волны до и после окклюзии. При активном синтезе эндотелиальными клетками оксида азота наблюдается выраженный прирост амплитуды сигнала (в 1,5–2,0 раза). При нарушении функций эндотелия амплитуда сигнала остается без изменений. Однако данная методика уступает тесту ЭЗВД ПА, поскольку является более сложной и трудоемкой.

Кроме того, для оценки функционального состояния эндотелия используется позитронно-эмиссионная томография, позволяющая оценить миокардиальную перфузию. Сравнивается кровотоков исходный (базальный) и после фармакологической стимуляции дипиридамолом или аденозином и определяется коронарный резерв перфузии. Методика является достаточно дорогостоящей и малоприменимой в клинической практике [17, 20].

Таким образом, в настоящее время наиболее распространенным, не требующим больших временных затрат, а также достоверным и воспроизводимым является неинвазивный тест ЭЗВД ПА, методика которого, как уже упоминалось выше, служит «золотым стандартом» оценки функционального состояния эндотелия [15]. Кроме того, низкие показатели теста ЭЗВД ПА, по данным некоторых авторов, являются независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий как у больных ИБС, так и у людей с наличием факторов риска развития ИБС [25, 26, 30, 57].

Методики оценки маркеров функции эндотелия

Для оценки функционального состояния эндотелия необходимо определение различных маркеров в кровотоке. При

этом требуется определение как медиаторов, образующихся непосредственно в эндотелиальных клетках, так и веществ, которые могут оказывать влияние на эндотелий и его функции.

Наиболее значимым показателем является концентрация NO. Однако, учитывая его короткий период полураспада, в кровотоке определяют концентрацию нитритов. Под влиянием нитрат редуктазы нитраты превращаются в нитриты, и для их определения используется методика, основанная на реакции Грисса. Реакция представляет собой количественное определение нитритов, основанное на спектрофотометрии образующегося красителя в видимой и ультрафиолетовой части спектра, так как образующийся азокраситель имеет оптическую плотность, пропорциональную концентрации нитрит ионов [51].

Активация клеток эндотелия приводит к выбросу воспалительных цитокинов, адгезивных молекул, запускающих адгезию и миграцию лейкоцитов в субэндотелиальное пространство, обеспечивая тем самым основу для начала атеросклеротического процесса, его прогрессирования и дестабилизации имеющихся атеросклеротических бляшек. Хорошо известными маркерами, вырабатываемыми эндотелием в данном случае и определяемыми с помощью иммуноферментного анализа, являются E-селектин, межклеточный адгезивный протеин, сосудистый адгезивный протеин и P-селектин [35, 53, 54]. Из перечисленных маркеров P-селектин – наиболее специфичный для активации эндотелия. Его концентрация повышается в присутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что напрямую связано с плохим прогнозом в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний [54].

Прокоагулянтные свойства активированного эндотелия могут быть определены по изменению баланса между ТАП и ИТАП в кровотоке [64].

Кроме того, определяют фактор фон Виллебранда, крупный гликопротеин,

выделяющийся в кровотоке активированными эндотелиальными клетками. Данный маркер участвует в активации тромбоцитов и процессах свертывания крови и может быть выявлен достаточно простыми методами. Возможно определение в плазме антигена vWF, а также активности данного фактора. Определение антигена vWF осуществляется методом ELISA на тест-пластинах. Принцип метода ELISA заключается в реакции антиген–антитело по типу «сэндвича». Измерение проводится фотометрически на иммуноферментном анализаторе с использованием световых фильтров. Активность фактора фон Виллебранда измеряется с помощью активности кофактора ристоцетина, определяющего способность vWF агглютинировать тромбоциты за счет связывания с их рецепторами в присутствии антибиотика ристоцетина, который обеспечивает как саму связь с рецепторами, так и реакцию агглютинации [33]. Несмотря на трудности по стандартизации данной методики, ристоцетин-кофакторный тест по-прежнему является эталоном для определения активности фактора фон Виллебранда. В качестве альтернативного метода используют тест, при котором vWF связывается с пластинами, покрытыми коллагеном. Однако данная методика имеет существенные минусы в виде большой затраты времени на ее осуществление и анализ результатов [11]. Использование анализатора функции тромбоцитов существенно сокращает время на оценку активности фактора фон Виллебранда.

Учитывая данные о том, что вч-СРБ является прокоагулянтом [45] и стимулирует выработку ИТАП, у пациентов с ишемической болезнью сердца повышенный уровень вч-СРБ играет существенную роль в активации эндотелия и развитии эндотелиальной дисфункции. Вч-СРБ определялся фотометрическим турбодиметрическим методом. Этот метод основан на измерении рассеивания света, которое возникает при прохождении светового луча через агрегат антиген–антитело в растворе высокой плотнос-

ти. Вч-СРБ человека в контрольной сыворотке реагирует иммунологически с соответствующими антителами в антисыворотке с образованием иммунопреципитатов, приводящих к появлению мутности раствора. Степень образующейся в ходе анализа мутности раствора, измеряемой фотометрически, пропорциональна концентрации вч-СРБ в контрольной сыворотке.

Представления о том, что функциональная активность эндотелия отображает баланс между процессами повреждения и восстановления, привели к внедрению методик, позволяющих определить количество циркулирующих эндотелиальных клеток в кровотоке и их компонентов для оценки степени повреждения. Определение в кровотоке предшественников эндотелиальных клеток позволяет судить о процессах восстановления эндотелия. Циркулирующие эндотелиальные клетки, связанные с активацией эндотелия, потерявшие свою целостность, могут быть определены в кровотоке методом проточной цитометрии, а также при помощи комбинирования отбора на магнитном микроносителе с последующей флюоресцентной микроскопией [28]. В основном данные методики не используются в клинической практике, а применяются преимущественно в ходе клинических исследований. Существуют определенные сложности, связанные со стандартизацией методик и высокой стоимостью анализа. Роль циркулирующих в кровотоке частиц эндотелиальных клеток остается в настоящее время недостаточно изученной. Появляются данные о том, что наличие их в кровотоке отображает не только функциональное состояние эндотелия, но и процессы апоптоза [19, 69].

Влияние состояния эндотелия на прогноз у здоровых исследуемых с факторами риска развития ИБС

В настоящее время существует небольшое количество работ, посвященных эндотелиальной дисфункции у здоровых людей. В работе М. Shechter и соавт. приведены

результаты обследования 435 здоровых добровольцев с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. Всем пациентам исходно проводился тест ЭЗВД ПА. В среднем показатель ЭЗВД ПА составил 10,7%. Все пациенты в зависимости от результатов теста были разделены на две группы. В первую группу включены пациенты с ЭЗВД ПА < 10,7%, во вторую – пациенты с ЭЗВД ПА > 10,7%. Пациенты наблюдались в среднем в течение 32 мес. Комбинированная конечная точка (летальность, нефатальные инфаркты миокарда, сердечная недостаточность, стенокардия напряжения, инсульт, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аортокоронарное шунтирование (АКШ)) достоверно чаще выявлялась в группе пациентов со сниженными результатами теста ЭЗВД ПА по сравнению с пациентами с нормальными значениями ЭЗВД ПА (11,8 и 4,7% соответственно, $p = 0,007$). При анализе результатов показатели теста ЭЗВД ПА являлись достоверным предиктором развития сердечно-сосудистых событий у здоровых добровольцев. При проведении мультивариантного анализа, включая традиционные факторы риска развития ИБС, результаты теста ЭЗВД ПА были наилучшими независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых событий у здоровых добровольцев [59].

Ж. Налсох и соавт. показали, что и у пациентов с ИБС, и у пациентов с интактными по данным коронарографии артериями и наличием факторов риска развития атеросклероза, такими как гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возникающая дисфункция эндотелия является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий [30, 31].

Влияние состояния эндотелия на прогноз у пациентов с ИБС

Ряд исследований, проведенных у пациентов с ИБС, показывают, что эндоте-

лиальная дисфункция связана с ухудшением прогноза у этих больных и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий [61].

В работе А. Suwaidi и соавт. у пациентов с неокклюзирующими стенозами в коронарных артериях (менее 40% диаметра артерии) с умеренной эндотелиальной дисфункцией (по данным теста с внутрикоронарным введением ацетилхолина), сердечно-сосудистых событий в течение всего периода наблюдения (28 мес) не отмечалось. У пациентов с выраженной дисфункцией эндотелия в период наблюдения были зарегистрированы сердечно-сосудистые события ($p < 0,05$). Таким образом, в данной работе впервые продемонстрирован тот факт, что у пациентов с неокклюзирующим поражением коронарных артерий и выраженной дисфункцией эндотелия риск развития сердечно-сосудистых событий выше [61].

V. Schachinger и соавт. было установлено, что дисфункция эндотелия является предиктором прогрессирования атеросклероза сосудов и независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий. Так, у 112 пациентов с болями за грудиной за время наблюдения (7,7 года) достоверно чаще сердечно-сосудистые события регистрировались в группе с дисфункцией эндотелия, выявляемой по результатам теста с ацетилхолином ($p = 0,009$), холодной пробой ($p = 0,002$) и результатам теста с внутрикоронарным введением нитроглицерина ($p = 0,001$) [58].

Согласно данным Y. Kitta и соавт., у пациентов с ИБС и диагностированной эндотелиальной дисфункцией, с исходно низким результатом теста ЭЗВД ПА (менее 5,5%) при первом измерении и отсутствием динамики при повторном измерении ЭЗВД ПА, несмотря на оптимальную фармакотерапию, отмечалось достоверно большее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, у которых результаты теста ЭЗВД ПА на фоне терапии улучшились ($p < 0,01$). В данной

работе показано, что дисфункция эндотелия, сохраняющаяся, несмотря на оптимальную фармакотерапию, является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий в будущем. Однако авторы также отмечают, что исходные результаты теста ЭЗВД ПА (до терапии) не являются достоверными прогностическими показателями развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [41].

Сходные противоречивые данные были получены R. Fathi и соавт., определявшими значимость теста ЭЗВД ПА для оценки прогноза у пациентов с наличием в анамнезе факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также с предполагаемой или верифицированной ИБС. Всем пациентам исходно проводился тест ЭЗВД ПА. Наблюдение осуществлялось в течение 2 лет. При повторном проведении теста оказалось, что у пациентов с ЭЗВД ПА < 2% было достоверно большее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, у которых показатели ЭЗВД ПА были > 2% и < 6,3% ($p = 0,037$), а также по сравнению с пациентами с высокими показателями ЭЗВД ПА – более 6,3% ($p = 0,029$). Однако в ходе данной работы было установлено, что ЭЗВД ПА не является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий у данной группы пациентов [26].

T. Heitzer и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с ИБС ухудшение вазодилатации в ответ на введение ацетилхолина, диагностированное с помощью венозной плетизмографии, связано с увеличением количества сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть, инфаркт миокарда, инсульт, а также необходимость выполнения ЧТКА и АКШ) в последующие 4,5 года периода наблюдений по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых событий за этот же период наблюдения ($p < 0,001$). Данная работа показала, что дисфункция эндотелия является независимым предиктором прогрессирования заболеваний, в основе которых лежит

атеросклероз [33]. В работе T. Neunteufl и соавт. описываются результаты 5-летнего наблюдения и изучения прогностического значения ЭЗВД ПА у пациентов с ИБС. Конечными точками в исследовании были внезапная смерть, инфаркт миокарда, ЧТКА, АКШ. Достоверно чаще сердечно-сосудистые события возникали в группе пациентов с низкими результатами теста ЭЗВД ПА по сравнению с теми, у кого результаты ЭЗВД ПА были высокими (50 vs 15% при ЭЗВД ПА < 10% vs ЭЗВД ПА > 10%, $p = 0,002$). При этом сердечно-сосудистые события спустя месяц от начала исследования регистрировались только в группе с ЭЗВД ПА < 10% [49].

J. Jansson и соавт. в своей работе показали, что высокий уровень в крови фактора фон Виллебранда и ТАП, вырабатываемых активированным эндотелием, является предиктором смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [39]. В исследовании A. Thogersen и соавт. продемонстрировано, что концентрация в плазме ИТАП, ТАП, vWF и тромбомодулина может являться предиктором развития острого инфаркта миокарда у пациентов с ИБС. При этом только увеличение концентрации в крови ТАП служит независимым предиктором развития инфаркта, как при наличии у пациентов факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, так и без них.

Прогностическое значение показателей vWF, ТАП у пациентов с ИБС и их корреляция с развитием сердечно-сосудистых событий в будущем также были доказаны в работах S. Thompson и соавт. и M. Cortellaro и соавт. [16, 17, 62].

Дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме

В работе S. Fichtlscherer и соавт. с использованием теста с ацетилхолином и венозной плетизмографии показано, что ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации является независимым предиктором повторных сердечно-сосудистых событий

у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе. Пациенты с ОКС (нестабильная стенокардия, ОИМ без подъема *ST*) наблюдались в среднем в течение 47 мес. Конечными точками были внезапная смерть, повторный инфаркт миокарда, ишемический инсульт. У пациентов с зарегистрированными в период наблюдения сердечно-сосудистыми событиями была достоверно хуже вазодилатация в ответ на введение ацетилхолина ($p < 0,05$). Кроме того, данное исследование стало первым, в котором доказывался тот факт, что улучшение эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с ОКС в анамнезе приводит к достоверному снижению рисков развития сердечно-сосудистых событий в будущем [26].

Е. Ю. Васильевой и соавт. было показано, что у пациентов с ОКС концентрация фактора фон Виллебранда достоверно выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией ($311,0 \pm 12,1\%$ и $232,0 \pm 8,5\%$ соответственно; $p = 0,001$), и коррелирует с течением заболевания [65].

По данным К. Lee и соавт., у пациентов с ОКС и высоким риском по шкале TIMI отмечается повышенная концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции в кровотоке (фактор фон Виллебранда, тканевый фактор, ИЛ-6, ТАП и др.). Кроме того, в данной работе было показано, что у этих пациентов также высок риск сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней от момента развития ОКС [45].

В работе Е. Karatzis и соавт. продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение эндотелиальной дисфункции, выявляемой с помощью ЭЗВД ПА, у пациентов с ОИМ без подъема сегмента *ST*. Развитие сердечно-сосудистых событий (инфаркты миокарда, инсульты, внезапная смерть и нестабильная стенокардия) достоверно чаще отмечалось у пациентов с низкими показателями ЭЗВД ПА ($< 1,9\%$). При проведении мультивариантного анализа показатель ЭЗВД ПА оставался независимым предиктором развития

сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОИМ без подъема сегмента *ST* [40].

В работе М. Guazzi и соавт. 179 пациентов, перенесших неосложненный инфаркт миокарда, были обследованы при госпитализации по поводу ОИМ (главным образом ОИМ без подъема сегмента *ST*) и в дальнейшем наблюдались в среднем 13,7 мес. Всем пациентам проводился тест ЭЗВД ПА. Конечными точками в исследовании были инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ЧТКА, АКШ. Благоприятным был прогноз у пациентов без сахарного диабета и с результатом теста ЭЗВД ПА более 4,5% [30].

Остается малоизученным вопрос о влиянии эндотелиальной дисфункции на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*). В работе О. Amir и соавт. тест ЭЗВД ПА проводился пациентам с впервые возникшим ОИМп*ST*. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от показателей ЭЗВД ПА. В первую группу включали пациентов с низким ЭЗВД ПА ($\leq 6\%$), вторую группу составили пациенты с нормальными показателями ЭЗВД ПА ($> 6\%$). Оказалось, что у пациентов с множественным поражением коронарных артерий (более 3 сосудов) показатель ЭЗВД ПА был ниже по сравнению с пациентами с меньшим количеством стенозов в коронарных артериях ($4,0 \pm 1,8\%$ и $8,2 \pm 0,8\%$, $p = 0,04$). Таким образом, у пациентов с впервые возникшим ОИМп*ST* имелась выраженная корреляция между степенью поражения коронарных артерий и результатами теста ЭЗВД ПА [5]. Проведенный Х. Wang и соавт. мультивариантный анализ показал, что определение ЭЗВД ПА после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ОИМп*ST* обладает высокой диагностической ценностью для определения сердечно-сосудистых событий у данной группы пациентов. Тест ЭЗВД ПА имеет высокую чувствительность (64%) и специфичность (61%). Результаты теста могут быть использованы в качестве

прогностического маркера развития сердечно-сосудистых событий [6].

В нашей клинике была проведена работа, направленная на выявление взаимосвязи между функциональным состоянием эндотелия и течением острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST*. В исследование были включены 84 пациента с ОИМп*ST*. В качестве контроля была набрана группа из 40 здоровых добровольцев, без клинических проявлений ИБС, достоверно не отличавшихся от пациентов с ОИМп*ST* по полу и возрасту.

Всем пациентам в течение первых суток после госпитализации выполнялась коронарная ангиография по стандартной методике. У пациентов оценивался кровоток по инфарктсвязанной артерии по шкале TIMI.

Для оценки функционального состояния эндотелия проводился тест эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии по методике, описанной D. Celermajer и соавт. (1992 г.), и в соответствии с протоколом, изложенным в рекомендациях Международной рабочей группы (Corretti M. С. и соавт., 2002). Исследование выполнялось с использованием цифровой ультразвуковой системы SONOS 5500 Imaging System («Philips Medical Systems»). Во время проведения теста положение УЗ-датчика относительно плеча пациента было фиксированным. Глубина и усиление ультразвукового сигнала подбирались для получения оптимального изображения плечевой артерии с наилучшей визуализацией границы раздела «интима—просвет сосуда» передней и задней стенок; данные параметры оставались неизменными на протяжении всего исследования. Тест ЭЗВД ПА выполнялся всем больным с ОИМп*ST* в течение первых суток после госпитализации, до проведения коронарографии, и повторно — на 7–14-е сутки инфаркта миокарда.

При поступлении, а также на 7–14-е сутки у всех пациентов с ОИМп*ST* проводили забор крови для определения уровня маркеров дисфункции эндотелия.

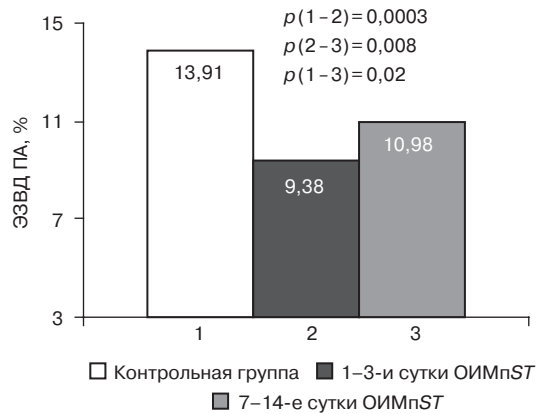


Рис. 2. Показатели ЭЗВД ПА у пациентов с ОИМп*ST* и обследуемых контрольной группы

На 1–3-и сутки ОИМп*ST* результаты теста ЭЗВД ПА были достоверно ниже, чем у добровольцев без клинических проявлений ИБС ($9,38 \pm 6,77$ и $13,91 \pm 5,6\%$ соответственно; $p = 0,0003$). В дальнейшем, к 7–14-м суткам, у пациентов с ОИМ наблюдается достоверное увеличение результатов теста ЭЗВД ПА по сравнению с первыми сутками ($9,38 \pm 6,77$ и $10,98 \pm 5,08\%$ соответственно; $p = 0,008$). Тем не менее и в эти сроки показатели ЭЗВД ПА у больных с ОИМп*ST* оставались меньше, чем в контрольной группе (рис. 2).

В дальнейшем все больные были разделены на две группы в зависимости от результатов теста ЭЗВД ПА. Группу А составили пациенты с ЭЗВД ПА $\leq 5\%$, группу В — пациенты с ЭЗВД ПА $> 5\%$. Как видно из таблицы 2, в группе А отмечалось достоверно большее количество осложнений ОИМп*ST*, таких как острая аневризма сердца, ранняя постинфарктная стенокардия, нарушения ритма сердца, острая левожелудочковая недостаточность. Достоверные отличия между группами были получены и по конечной комбинированной точке, представляющей собой сумму всех случаев развития ранней постинфарктной стенокардии, повторных ОИМ, нарушений ритма сердца, явлений острой левожелудочковой недостаточности (60 и 5% соответственно; $p < 0,0001$). Таким образом, у пациентов с ОИМп*ST* и низкими

показателями теста ЭЗВД ПА достоверно чаще отмечалось неблагоприятное течение ОИМпST.

Учитывая роль эндотелия в процессах фибринолиза, мы проанализировали взаимосвязь функционального состояния эндотелия, определяемого с помощью теста ЭЗВД ПА, и состояния инфарктсвязанной артерии. В зависимости от результатов коронарографии, выполненной при поступлении в стационар, пациенты с ОИМпST были разделены на две группы. В группу 1 включен 51 пациент с ОИМпST, с сохраняющейся по данным коронарографии окклюзией инфарктсвязанной артерии (TIMI 0). Группу 2 составили 33 пациента с ОИМпST, с кровотоком по ИСА (TIMI II–III). Согласно представленным в таблице 3 данным, в группе 2 отмечалась более высокая фракция выброса левого желудочка, что соответствует литературным данным о более благоприятном течении

ОИМпST у больных со спонтанным тромбозом.

Нами впервые было показано, что у пациентов с ОИМпST, со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА на 1–3-и сутки ОИМпST показатели эндотелийзависимой вазодилатации с высокой достоверностью превышали таковые у больных с сохраняющейся окклюзией ИСА ($13,2 \pm 7,5$ и $6,9 \pm 4,8\%$ соответственно; $p = 0,000016$). При этом в группе пациентов со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА показатели ЭЗВД ПА достоверно не отличались от таковых у добровольцев в контрольной группе ($13,2 \pm 7,5$ и $13,91 \pm 5,6\%$ соответственно; $p = 0,39$). В то же время у пациентов с сохраняющейся окклюзией результаты теста ЭЗВД ПА на 1–3-и сутки ОИМпST были достоверно ниже, чем в группе контроля ($6,9 \pm 4,8$ и $13,91 \pm 5,6\%$ соответственно; $p < 0,00001$) (рис. 3).

Таблица 2

Частота осложнений у пациентов с ОИМпST в зависимости от показателей ЭЗВД ПА

Осложнения ОИМ с подъемом сегмента ST	Группа А (n = 25)	Группа В (n = 59)	p
Острая аневризма сердца	20 (80%)	6 (10%)	<0,0001
Ранняя постинфарктная стенокардия	8 (32%)	4 (7%)	0,0049
Нарушения ритма сердца	4 (16%)	1 (2%)	0,025
Острая левожелудочковая недостаточность	4 (16%)	1 (2%)	0,025
Комбинированная конечная точка	15 (60%)	3 (5%)	<0,0001

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от состояния ИСА

Показатель	Группа 1 (n = 51)	Группа 2 (n = 33)	p
Возраст, годы	$57,9 \pm 13$	$59,5 \pm 9,9$	0,62
Артериальная гипертензия	39 (76,5%)	27 (82%)	0,55
Сахарный диабет	13 (25,5%)	4 (12%)	0,14
Курение	28 (55%)	18 (54,5%)	0,97
Гиперлипидемия	33 (65%)	22 (67%)	0,85
Стенокардия напряжения в анамнезе	23 (45%)	13 (39,4%)	0,60
Фракция выброса ЛЖ, %	$50,8 \pm 10,5$	$56 \pm 11,5$	0,005
Инфаркты миокарда в анамнезе	3 (6%)	4 (12%)	0,31
Предынфарктная стенокардия	21 (41,2%)	17 (51,5%)	0,35
Инфаркт миокарда			
передней стенки ЛЖ	16 (31,4%)	17 (51,5%)	0,06
задней стенки ЛЖ	32 (63%)	15 (45,4%)	0,11

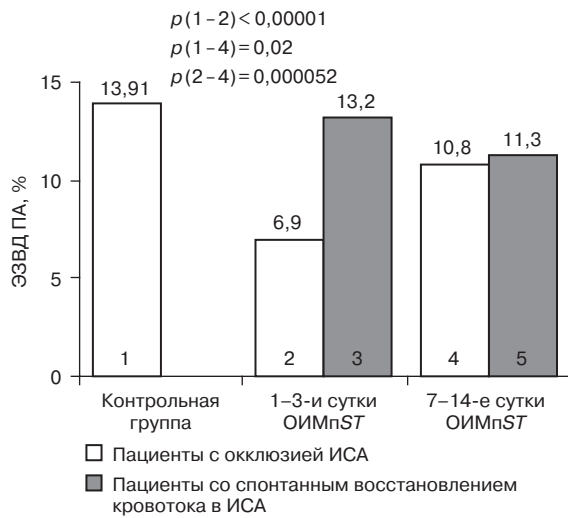


Рис. 3. Сравнение результатов теста ЭЗВД ПА в контрольной группе, у пациентов с ОИМпСТ с окклюзией ИСА и со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА на 1–3-и и на 7–14-е сутки

В дальнейшем, к 7–14-м суткам ОИМпСТ, у пациентов с окклюзией ИСА функция эндотелия по данным ЭЗВД ПА достоверно улучшалась ($6,9 \pm 4,8$ и $10,8 \pm 5,1\%$ соответственно; $p < 0,000052$), а у больных со спонтанным восстановлением кровотока результаты теста ЭЗВД ПА в динамике существенно не менялись (см. рис. 3).

Таким образом, у пациентов со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА функциональная активность эндотелия по данным теста ЭЗВД ПА достоверно не отличается от таковой у лиц без клинических признаков ИБС. В то же время у больных с сохраняющейся окклюзией ИСА показатели ЭЗВД ПА на 1–3-и сутки заболевания были резко снижены по сравнению с контрольной группой и с пациентами с ОИМпСТ и спонтанным тромболлизом в ИСА. Это позволяет предположить, что при сохранении функции эндотелия происходит активация фибринолиза, обеспечивающая эффективный тромболлиз в ИСА. Если же имеет место дисфункция эндотелия, то собственная фибринолитическая система не может обеспечить адекватный лизис коронарного тромба.

Ключевыми регуляторами фибринолитической системы являются вырабатываемые эндотелием ТАП и его ингибитор. В ходе работы мы определяли концентрацию ТАП и ИТАП в общем кровотоке у больных с ОИМпСТ и в контрольной группе.

По нашим данным, у больных со спонтанным тромболлизом концентрация ТАП оказалась ниже, чем у пациентов с ОИМпСТ, с сохраняющейся окклюзией ИСА ($2,52 \pm 5,14$ и $7,96 \pm 16,35$ Ед/мл соответственно; $p = 0,53$). Таким образом, общая концентрация ТАП в крови не коррелирует с эффективностью фибринолиза. Более того, можно предположить, что при сохранении тромботической окклюзии происходит дополнительный выброс ТАП в общий кровоток. Этот на первый взгляд парадоксальный результат можно объяснить тем, что, по данным литературы, активность ТАП в общем кровотоке низкая, но оказалось, что его способность превращать неактивный пламиноген в плазмин резко увеличивается в присутствии фибрина. Фибрин является поверхностью, на которой ТАП и пламиноген связываются в комплексы. При связывании с фибрином каталитическая активность ТАП увеличивается в 3 раза (Noyлаerts M., 1982). Кроме того, связанный с фибрином ТАП не ингибируется ИТАП в отличие от свободного ТАП в кровотоке. Помимо этого, образующийся на фибриновой поверхности плазмин не инактивируется $\alpha 2$ -антиплазмином, в то время как свободный плазмин им быстро ингибируется.

Таким образом, для процесса фибринолиза решающей является не общая концентрация ТАП и ИТАП в кровотоке, а способность эндотелия быстро выделить ТАП в том месте, где происходит тромбообразование и образуются нити фибрина. Это обеспечивает быстрый и эффективный тромболлиз.

Имеются экспериментальные данные, указывающие на то, что способность клеток эндотелия выделять ТАП коррелирует

с его способностью к выработке NO (Lofstrom B., 2000; Robinson J., 2008). Это позволяет объяснить наши данные о корреляции между тестом ЭЗВД ПА и спонтанным фибринолизом у больных с ОИМпST. Таким образом, тест ЭЗВД ПА можно рассматривать как универсальный метод оценки функции эндотелия у пациентов с ОИМпST, отражающий не только эндотелийзависимую вазодилатацию, но и эффективность фибринолиза.

ИТАП является блокаторм активности молекул ТАП, которые попадают в свободный кровоток. Как по нашим, так и по литературным данным, концентрация ИТАП у больных с ОИМ повышена, это можно рассматривать как компенсаторную реакцию на выброс молекул ТАП. Мы не получили достоверной разницы концентрации ИТАП между группами пациентов с ОИМпST в зависимости от состояния ИСА ($16,38 \pm 19,71$ и $11,41 \pm 15,56$ Ед/мл соответственно; $p = 0,53$), также отсутствует разница в концентрации эндотелина-1 и р-селектина между больными со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА и с сохраняющейся окклюзией ИСА.

Синтезируемый эндотелием vWF необходим для адгезии тромбоцитов, что является пусковым механизмом тромбообразования в коронарных артериях. При сравнении концентрации vWF у больных с ОИМпST в зависимости от состояния ИСА оказалось, что у больных с сохраняющейся в 1–3-и сутки окклюзией ИСА концентрация vWF достоверно выше в первые трое суток ($1,13 \pm 0,34$ и $0,77 \pm 0,4$ соответственно; $p = 0,0009$). К 7–14-м суткам это различие исчезает. Полученные данные позволяют предположить, что повышение уровня vWF делает коронарный тромбоз более устойчивым к спонтанному тромболизису.

Как известно, прогноз у больных с ОИМ коррелирует с концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка. Сравнение уровня вч-СРБ у больных с ОИМпST с окклюзией и спонтанным

фибринолизом в ИСА было впервые проведено в настоящей работе. Оказалось, что при сохраняющейся окклюзии ИСА уровень вч-СРБ был достоверно выше, чем в группе контроля ($13,4 \pm 12,25$ и $4,8 \pm 1,89$ соответственно; $p = 0,0035$). В то же время у больных со спонтанным восстановлением кровотока в ИСА он не отличался от такового у пациентов без ИБС. В нашей работе была установлена корреляция концентрации vWF с высокочувствительным С-реактивным белком. Это позволяет предположить, что отрицательное прогностическое значение повышения вч-СРБ может быть связано в том числе и с его влиянием на функцию эндотелия.

Существует небольшое количество работ, посвященных определению концентрации vWF, ТАП, ИТАП у пациентов с ОИМпST и их прогностическому значению [6, 46, 47]. В работе J. Collet и соавт. было показано, что выброс в кровоток большого количества vWF и ИТАП в течение первых 24 ч ОИМпST увеличивает 30-дневную летальность и риск развития сердечной недостаточности у пациентов с ОИМ. Кроме того, концентрация ИТАП является независимым предиктором 30-дневной летальности у пациентов с ОИМпST [16].

Противоречивые данные получены и в ряде работ, где было показано, что концентрация и активность в кровотоке ИТАП не являются предиктором развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, это, вероятно, связано с выборкой пациентов в данных исследованиях и длительностью периода наблюдения [37, 39, 62].

Учитывая важную роль эндотелия в патогенезе острого инфаркта миокарда, большое практическое значение имеет вопрос о коррекции дисфункции эндотелия. По данным литературы, у больных с хроническими формами ИБС и артериальной гипертензией эндотелиальная функция улучшалась при использовании препаратов из групп ингибиторов ангиотензин-

превращающего фермента (ИАПФ) и статинов. Основные положительные эффекты статинов объясняются восстановлением функции эндотелия, а также их активирующим влиянием на синтез вазодилататоров. Положительное влияние на эндотелий оказывают и антиоксидантные свойства статинов [70]. Эффекты ИАПФ объясняются в первую очередь блокирующим действием на ангиотензин II, который, взаимодействуя со своими рецепторами, повышает тонус сосудов за счет повышения концентрации свободного внутриклеточного кальция (Heagerty A. M., 1991), за счет синтеза эндотелина [57], блокировки синтеза и разрушения вазодилататоров, в первую очередь, непосредственно оксида азота (превращение его в токсическое вещество пероксинитрит), а также разрушения брадикинина.

В современной литературе есть единичные работы, посвященные влиянию терапии на эндотелиальную дисфункцию при остром инфаркте миокарда. Поскольку в нашем исследовании всем пациентам выполнялось восстановление кровотока путем чрескожной транслюминальной ангиопластики, мы не могли оценить влияние эндоваскулярного лечения на функцию эндотелия.

Статины и ИАПФ входят в стандартную схему лечения у больных с ОИМпСТ, и в нашем исследовании их получало абсолютное большинство больных. Поэтому в связи с отсутствием контроля оценить их влияние на состояние эндотелия не представляется возможным. Однако среди пациентов, участвовавших в исследовании, были принимавшие ИАПФ амбулаторно. При сравнении результатов теста ЭЗВД ПА у пациентов, получавших на догоспитальном этапе ИАПФ и не получавших данные препараты, оказалось, что у пациентов, принимавших ИАПФ, показатели ЭЗВД ПА при поступлении были достоверно выше по сравнению с не получавшими данные препараты ($11,89 \pm 5,1$ и $8,96 \pm 6,9\%$ соответственно; $p = 0,03$). Нам

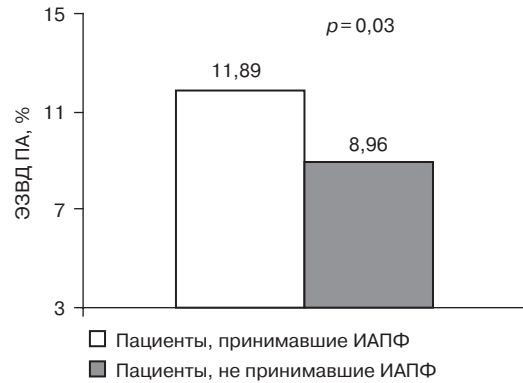


Рис. 4. Сравнение показателей ЭЗВД ПА на 1–3-и сутки ОИМпСТ у пациентов, принимавших и не принимавших ИАПФ на догоспитальном этапе

не удалось выявить динамику показателей ЭЗВД ПА среди пациентов, принимавших ИАПФ, в зависимости от дозы препарата (рис. 4).

В дальнейшем мы сравнили динамику показателей ЭЗВД ПА в зависимости от дозы статинов, которые пациенты получали во время стационарного лечения. Все пациенты были разделены на две группы. В первой группе пациенты получали аторвастатин в дозе 20 мг/сут, во второй группе – в дозе 40–80 мг/сут. Оказалось, что прирост показателей ЭЗВД ПА был достоверно выше у больных, принимавших высокие дозы этого препарата ($7,0 \pm 5,1$ и $11,2 \pm 5,2\%$ соответственно; $p = 0,001$).

Таким образом, эндотелий играет важную роль в обеспечении равновесия таких антагонистических процессов, как вазодилатация и вазоконстрикция, про- и антикоагулянтные процессы, а также принимает непосредственное участие в воспалительных и пролиферативных процессах. В физиологических условиях преобладают вазодилатирующие и атромбогенные свойства эндотелия, однако в патологических условиях баланс вырабатываемых веществ смещается в сторону вазоконстрикторов и прокоагулянтов. Эти процессы приводят к дисфункции эндотелия, играют ключевую роль в процессах атерогенеза и, как следствие, в возможном развитии острого инфаркта миокарда.

Литература

1. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202–209.
2. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 68–80.
3. Мкртумян, А. М. Роль дисфункции эндотелия в развитии гемодинамических нарушений и поздних сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. М. Мкртумян, А. Л. Давыдов, Р. И. Стрюк, М. Л. Полукаров // Рос. мед. вести. – 2008. – № 13. – С. 36–48.
4. Ющук, Е. Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е. Н. Ющук, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова и др. // Клин. фармакол. и тер. – 2005. – Т. 14, № 3. – С. 85–88.
5. Amir, O. Brachial reactivity and extent of coronary artery disease in patients with first ST-elevation acute myocardial infarction / O. Amir, R. Jaffe, A. Shiran et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 754–757.
6. Andreotti, F. Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction / F. Andreotti, M. Roncaglioni, D. Hackett et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 16. – P. 239–243.
7. Augustin, H. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes / H. Augustin, D. Kozian, R. Johanson // Bioessays. – 1994. – Vol. 16. – P. 901–906.
8. Behrendt, D. Endothelial function: from vascular biology to clinical application / D. Behrendt, P. Ganz // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 40L–48L (Suppl.).
9. Bonetti, P. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. Bonetti, L. Lerman, A. Lerman et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 168–175.
10. Celermajer, D. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
11. Celermajer, D. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults / D. Celermajer, M. Adams, P. Clarkson et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 150–154.
12. Chang, P. Plasma derived von Willebrand factor preparations: collagen binding and ristocetin cofactor activities / P. Chang, D. Aronson // Throm. Haemost. – 1997. – Vol. 78. – P. 930–933.
13. Christian, T. F. Prevalence of spontaneous reperfusion and associated myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction / T. F. Christian, J. J. Milavetz, T. D. Miller et al. // Am. Heart J. – 1998. – Vol. 135. – P. 421–427.
14. Cines, D. Endothelial cells in physiology in the pathophysiology of vascular disorders / D. Cines, E. Pollak, C. Buck et al. // Blood. – 1998. – Vol. 91. – P. 3527–3561.
15. Collen, D. The plasminogen (fibrinolytic) system / D. Collen // Thromb. Haemost. – 1999. – Vol. 82. – P. 259–270.
16. Collet, J. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality / J. Collet, G. Montalescot, E. Vicaut et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 391–394.
17. Cortellaro, M. The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients: principle results / M. Cortellaro, C. Boschetti, E. Cofrancesco et al. // Arterioscler. Thromb. – 1992. – Vol. 12. – P. 1063–1070.
18. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. III-27–III-32 (Suppl. 3).
19. Deanfield, J. H. Endothelial function and dysfunction Testing and clinical relevance / J. H. Deanfield, T. Rabelink // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
20. DeWood, M. Coronary arteriographic findings in acute transmural myocardial infarction / M. DeWood, J. Spores, G. Hensley et al. // Circulation. – 1983. – Vol. 68. – P. I39–I49 (Suppl. 1).
21. Diamant, M. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? / M. Diamant, M. Tushuizen, A. Sturk et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 34. – P. 92–401.
22. Donald, A. Non-invasive assessment of endothelial function: which technique? / A. Donald, M. Charakida, T. Cole et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1846–1850.
23. Drexler, H. Factors involved in the maintenance of endothelial function / H. Drexler // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 3S–4S.
24. Emeris, J. An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator / J. Emeris, Y. van den Eijnden-Schrauwen, C. van den Hoogen et al. // J. Cell. Biol. – 1997. – Vol. 139. – P. 245–256.
25. Esper, R. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. Esper, R. Nordaby, J. Vilarino et al. // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 5. – P. 4.
26. Fathi, R. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events / R. Fathi, B. Haluska, N. Isabel et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 616–623.
27. Fever, P. Relation of clinically defined spontaneous reperfusion to outcome in ST-elevation myocardial infarction / P. Fever, H. Hod, H. Hammerman et al. // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 149–153.
28. Fuster, V. Acute coronary syndromes: biology / V. Fuster, Z. Fayad, J. Badimon // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. S115–S119 (Suppl. 2).

29. *Gimbrone, M.* Vascular endothelium, hemodynamic forces, and angiogenesis / M. Gimbrone // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155. – P. 1–5.
30. *Guazzi, M.* Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction / M. Guazzi, G. Reina, P. Gripari et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 132. – P. 45–50.
31. *Halcox, J.* Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J. Halcox, W. Schenk, G. Zalos et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 653–658.
32. *Hansson, G.* Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1883.
33. *Heitzer, T.* Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2673–2678.
34. *Howard, M.* Ristocetin: a new tool in the investigation of platelet aggregation / M. Howard, B. Firkin // *Thromb. Diath. Haemorrh.* – 1971. – Vol. 26. – P. 362–369.
35. *Huisse, M.-G.* Prothrombotic markers and early spontaneous recanalization in ST-segment elevation myocardial infarction / M.-G. Huisse, E. Lanoie, D. Tcheche et al. // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 98. – P. 420–426.
36. *Hwang, S.* Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerotic and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerotic Risk In Communities (ARIC) study / S. Hwang, C. Ballantyne, A. Scharrett et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 16. – P. 4219–4225.
37. *Ishihara, M.* Impact of spontaneous anterograde flow of the infarct artery on left ventricular function in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction / M. Ishihara, I. Inoue, T. Kawagoe et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 5–9.
38. *Iwakura, K.* Detection of TIMI-3 flow before mechanical reperfusion with ultrasonic tissue characterization in patients with anterior wall acute myocardial infarction / K. Iwakura, H. Ito, S. Kawano et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 3159–3164.
39. *Jansson, J.* Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death / J. Jansson, T. Nilsson, O. Johnson // *Br. Heart J.* – 1991. – Vol. 66. – P. 351–355.
40. *Karatzis, E. N.* Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation / E. N. Karatzis, I. Ikonomidis, G. D. Vamvakou et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, № 11. – P. 1424–1428.
41. *Kitta, Y.* Persistent impairment of endothelial vasomotor function has negative impact on outcome in patients with coronary artery disease / Y. Kitta, J. Obata, T. Nakamura et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 323–330.
42. *Kohler, H.* Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H. Kohler, P. Grant // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1792–1801.
43. *Kurowski, V.* The effects of facilitated primary PCI by guide wire on procedural and clinical outcomes in acute ST-segment elevation myocardial infarction / V. Kurowski, E. Giannitsis, D. Killermann et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2007. – Vol. 96. – P. 557–565.
44. *Lee, C. W.* Determinants and prognostic significance of spontaneous coronary recanalization in acute myocardial infarction / C. W. Lee, M. K. Hong, J. H. Lee et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 951–954.
45. *Lee, K. W.* Plasma markers of endothelial damage/dysfunction, inflammation and thrombogenesis in relation to TIMI risk stratification in acute coronary syndromes / K. W. Lee, A. D. Blann, G. Y. Lip // *Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 94, № 5. – P. 1077–1083.
46. *Libby, P.* Pathophysiology of coronary artery disease / P. Libby, P. Theroux // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3481–3488.
47. *Luscher, T.* Biology of the endothelium / T. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. II-3–II-10 (Suppl. 2).
48. *Montalescot, G.* Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina / G. Montalescot, J. Collet, L. Lison et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 110–114.
49. *Naghavi, M.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1664–1672.
50. *Pasceri, V.* ETH Y Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. Willerson // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2165–2168.
51. *Patti, G.* Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation / G. Patti, V. Pasceri, R. Melfi et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 70–75.
52. *Rassaf, T.* Circulating NO pool: assessment of nitrite and nitroso species in blood and tissues / T. Rassaf, M. Feelisch, M. Kelm // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36. – P. 413–422.
53. *Regieli, J. J.* Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease / J. J. Regieli, J. W. Jukema, H. M. Nathoe et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 132, № 2. – P. 257–262.
54. *Rernandez-Ortiz, A.* Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque contents: implications for consequences of plaque rupture / A. Rernandez-Ortiz, J. Badimon, E. Falk et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 1562–1569.
55. *Ridker, P.* Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events / P. Ridker, N. Brown, D. Vaughan et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. IV6–IV19 (Suppl. 4).

56. *Rifai, N.* Inflammatory markers and coronary heart disease / N. Rifai, P. Ridker // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 383–389.
57. *Rubanyi, G.* The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases / G. Rubanyi // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22. – P. S1–S14 (Suppl. 4).
58. *Schachinger, V.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schachinger, M. Britten, M. Elsner et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1502–1508.
59. *Schini-Kerth, V.* Vascular biosynthesis of nitric oxide: effect of hemostasis and fibrinolysis / V. Schini-Kerth // *Transfus. Clin. Biol.* – 1999. – Vol. 6. – P. 355–363.
60. *Steg, P.* Conservative management of patients with acute myocardial infarction and spontaneous acute patency of the infarct-related artery / P. Steg, D. Himbert, H. Benamer et al. // *Am. Heart J.* – 1997. – Vol. 134. – P. 248–252.
61. *Suwaidi, A.* Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. Higano et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 948–954.
62. *Taher, T.* Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen-3 rial Electrocardiographis Substudy / T. Taher, Y. Fu, G. Wagner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 38–43.
63. *Van Hinsbergh, V.* The endothelium: vascular control of haemostasis / V. van Hinsbergh // *Eur. J. Obstetrics Gynecol. Reproduct. Biol.* – 2002. – Vol. 95. – P. 198–201.
64. *Vanhoutte, P.* How to assess endothelial function in human blood vessels / P. Vanhoutte // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1047–1058.
65. *Vasilieva, E.* Platelet function in patients plasma lipid levels in patients with stable and unstable angine pectoris / E. Vasilieva, A. Shpector, A. Raskuragev et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 959–966.
66. *Vaughan, D.* PAI-1 and atherothrombosis / D. Vaughan // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1879–1883.
67. *Venugopal, S.* Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1439–1441.
68. *Verma, S.* A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C.-H. Wang, S.-H. Li et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 913–919.
69. *Virmani, R.* Lesion from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesion / R. Virmani, F. Kolodgies, A. Burke et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Boil.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1262–1275.
70. *Werner, N.* Circulating CD31+/annexin V+ apoptic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease / N. Werner, S. Wassmann, P. Ahlers et al. // *Arterioscler. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 112–116.

Поступила 17.11.2010.