

Н.А.Рижкова, Т.І.Гавриленко, О.М.Пархоменко, С.М.Кожухов

## Метаболічна активність нейтрофільних гранулоцитів і можливі шляхи її корекції у хворих з гострим коронарним синдромом

*Вивчали метаболічну активність нейтрофільних гранулоцитів і дію корвітину на вміст супероксид-аніона і активність мієлопероксидази клітин in vitro з обчисленням індексу споживання мієлопероксидази у хворих з гострим коронарним синдромом. Усі пацієнти за вмістом супероксид-аніона і дії на нього корвітину були розділені на 2 групи. Хворі (68 %) з початково низьким вмістом супероксид-аніона склали 1-шу групу. Додавання корвітину до клітин таких пацієнтів сприяло нормалізації цього показника. У цій групі відмічені також виражений нейтрофілез, низький індекс споживання мієлопероксидази і високий рівень даного ферменту в загальній популяції нейтрофільних гранулоцитів. Хворі (32 %) з початково нормальним вмістом супероксид-аніона склали 2-гу групу, при цьому корвітин істотно не впливав на нього. Активність мієлопероксидази і індекс споживання даного ферменту у таких хворих були також в межах контрольних значень. Аналіз госпітального періоду показав, що у пацієнтів 1-ї групи частіше розвивалися шлуночкова тахікардія/фібриляція шлуночків, пароксизми фібриляції передсердя, блокади ніжок пучка Гіса, погіршувалася ниркова функція. Це дає підставу вважати, що низький вміст супероксид-аніона в нейтрофільних гранулоцитах під час надходження хворих з гострим коронарним синдромом до стаціонару може бути одним з несприятливих ознак ускладненого перебігу госпітального періоду захворювання. При цьому корвітин (in vitro) здатний відновлювати метаболічну активність нейтрофільних гранулоцитів.*

*Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, нейтрофільні гранулоцити, кверцетин.*

### ВСТУП

Дослідження останніх років свідчать про те, що істотну роль у патогенезі гострого коронарного синдрому відіграє запалення як локальне, так і системне [11, 13]. Запалення – це виникла під час еволюції захисно-приспосовна реакція живих систем на дію патогенного подразника, що викликає пошкодження. При цьому у відповідь на пошкодження тканин організм також відповідає місцевою запальною реакцією (може поєднуватися і з генералізованою). До ефекторів запалення відносяться нейтрофільні гранулоцити (НГ), що визначають ініціацію, розвиток і результат запального процесу у кожному конкретному випадку.

Зрілі НГ містять багатий набір цитотоксичних чинників, вивільнення яких не вимагає вираженої морфологічної перебудови, на відміну від інших клітин крові, і відбувається відразу. Послідовність подій стереотипна і не залежить від етіологічного чинника. Поєднання готового ефекторного потенціалу зі здатністю до його швидкої мобілізації є основою, що робить НГ одним з головних учасників найбільш ранніх етапів гострого запалення [2]. Накопичення НГ у вогнищі запалення допомагають організму вирішити раптово виниклу тактичну задачу – очистити зону пошкодження від інфекційного агента і продуктів розпаду аутологічних клітин, готуючи тим самим «фронт

© Н.А.Рижкова, Т.І.Гавриленко, О.М.Пархоменко, С.М.Кожухов

робіт» для інших імунокомпетентних клітин (моноцитів/макрофагів і лімфоцитів). Акумулюючись у вогнищі запалення, НГ лавиноподібно виділяють цитотоксичні продукти, створюючи локальну перевагу над їх інгібіторами [3, 12].

При гострому інфаркті міокарда (ГІМ) НГ уже до кінця 1-ї доби накопичуються на периферії некрозу і мігрують до його центру. Деструкція тканин внаслідок ішемічного пошкодження призводить до протеолізу білків і появи пептидів, що є хемоатрактантами для НГ. Протягом 1-ї доби ГІМ у зоні ішемії–реперфузії число НГ збільшується в 10–15 разів [3]. Їх скупчення утворюють демаркаційну зону між живою і загиблою тканиною, формування якої сягає максимуму на 2–4-ту добу. Розташовані в периферичних ділянках некротичної зони міокарда НГ фагоцитизують і розщеплюють частинки тканинного дедриту, а також виділяють у навколишні тканини різні метаболіти – кисневі радикали, мієлопероксидазу (МПО), лейкотриєни, чинник активації тромбоцитів, еластазу, колагеназу тощо, що викликають пошкодження ендотелію, розлади мікроциркуляції і деструкцію матриксу сполучної тканини в зоні пошкодження. Відіграючи початково захисну роль, НГ здатні викликати додаткову альтерацію тієї тканини, яку вони інфільтрують [3, 12]. Такий механізм може бути відповідальний за відомі клінічні феномени «не відновленого тканинного кровотоку» після тромболітичної терапії або ангіопластики–стентування внаслідок мікросудинної обструкції (відомого як феномен *no-reflow* у англійській літературі), подальшого збільшення зони некрозу і процес ранньої дилатації порожнини серця. Деякі дослідники [11] вважають, що мікросудинні і міокардіальні пошкодження при ГІМ є результатом неконтрольованої імунної відповіді, асоційованої з нейтрофілією. Значення чисельності лейкоцитів для погіршення перебігу і прогнозу ГІМ описано раніше [1, 14, 19].

На відміну від інших клітин, НГ добре переносять гіпоксію і можуть здійснювати властиві їм фізіологічні функції в умовах гіпоксії і навіть анабіозу. Вони є основними джерелами кисневих радикалів в організмі людини. Раптовість і швидкість, з якою виникають і розвиваються реакції утворення потужних біооксидантів, стали приводом для образного порівняння їх з вибухом (“респіраторний вибух”). Реакції респіраторного вибуху не є системою життєзабезпечення НГ. Таким чином вони проявляють свій деструктивний потенціал. У фізіологічних умовах респіраторний вибух НГ є виключно захисною реакцією організму з утворенням активних форм кисню, що беруть участь в окисненні ліпідів, білків і таким чином впливають на стан клітинних мембран як власних, так і будь-яких інших клітин [3, 12].

Активовані НГ під час респіраторного вибуху генерують супероксид-аніон (СОА), який утворюється за участю НАДФ-оксидази. Надалі утворюється перекис водню ( $H_2O_2$ ), синглетний кисень і гідроксильний радикал.  $H_2O_2$  в комбінації з МПО формує ферментно-субстратний комплекс, який окиснює іони галогенів ( $Cl^-$ ,  $I^-$ ,  $Br^-$ ) і утворює високореакційні агенти, зокрема гіпохлорну кислоту. Ці метаболіти, вивільняючись у зоні ішемії, здатні викликати додаткову альтерацію і некроз навколишніх тканин [3, 16, 17].

В експериментальних роботах наводяться відомості про те, що, знижуючи інфільтрацію міокарда нейтрофілами, можна істотно зменшити розмір його пошкодження. Водночас у клінічних дослідженнях не доведено подібної можливості. Воді з співавт. вважають, що НГ, напевно, не самий відповідний об’єкт для самостійної дії для попередження пошкодження міокарда. Хоча не виключають, що проти-запальна дія деяких препаратів пов’язана і з їх впливом на НГ [6, 10].

Одним з відомих модуляторів активності різних ферментів є біофлавоноїд,

зокрема, кверцетин і його водорозчинна форма – корвітин, що мають антиоксидантну дію. Впливаючи на активність ферментів, що беруть участь у вільнорадикальних процесах, вони гальмують деградацію фосфоліпідів клітинних мембран і утворення патогенних метаболітів арахідонової кислоти – лейкотриєнів, що є хемоатрактантами для НГ. Останні – основні продуценти як вільних радикалів, так і лейкотриєнів. Експериментальні дослідження показали, що корвітин попереджує підвищення вмісту  $H_2O_2$  в крові, активує ферменти, які продукують NO і регулюють транспорт кальцію, зменшує приріст вмісту дієнових кон'югатів [4]. Вивчення дії корвітину дало змогу виявити істотну протизапальну дію препарату на рівні клітин крові та імунних реакцій організму. Клінічні дослідження показали, що лікарські форми кверцетину зменшують реперфузійні порушення коронарного кровообігу в серці, покращують гемо- і кардіодинаміку, зменшують об'єм некротизованого міокарда і мають антиаритмічну дію [15, 20].

Метою нашої роботи було вивчення функціонального стану НГ і дії корвітину на активність киснезалежного метаболізму клітин *in vitro*.

## МЕТОДИКА

Було обстежено 20 практично здорових осіб і 50 хворих (віком  $54,8$  років  $\pm 1,61$  років) з гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST на ЕКГ під час надходження до стаціонару до початку лікування (середній час від початку болювого синдрому  $3,13$  год  $\pm 0,26$  год), зокрема до реперфузійної (фармакологічної, механічної) терапії. Медикаментозну терапію проводили згідно з рекомендаціями для лікування хворих з ГКС з підйомом сегмента ST на ЕКГ Європейського товариства кардіологів і Асоціації кардіологів України [5, 21].

Для характеристики функціонального стану НГ визначали киснезалежний метаболізм клітин, оцінюючи вміст СОА в

реакції з нітротетразолієвим синім (НСТ-тест) і активність МПО, ґрунтуючись на бензидиновій реакції за Грехем і Кнолем. Роботу проводили з чистою популяцією НГ у концентрації  $1 \cdot 10^6$  клітин на 1 мл живильного середовища, що отримується на подвійному градієнті щільності фікол-верографіну (1.076 і 1.120). Реакції ставили в плоскодонних полістиролових планшетах. В обох випадках відбувалася цитохімічна реакція, в результаті якої змінювався колір розчину субстрату, який додавали. В НСТ-тесті нітротетразолієвий синій під впливом СОА перетворюється в темно-синій діформазан. У результаті взаємодії МПО та бензидину за участю перекису водню розчин набуває блакитного кольору. Інтенсивність забарвлення відповідає кількості досліджуваної речовини [8]. Результат реакцій враховували на імуноферментному аналізаторі iEMS Labsystems (Фінляндія), при довжині хвилі 405 нм [7]. Для оцінки реакції вираховували цитохімічний показник, який являє собою різницю дослідної та контрольної проби (розчин субстрату). Підрахунок формених елементів крові проводили на апараті «Advia» (Австрія) в клінічній лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска». Для обліку витрати МПО під час респіраторного вибуху розраховували індекс споживання (ІС) МПО, який є співвідношенням рівнів СОА і МПО ( $\times 100$ ).

Корвітин (Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Київ) вводили в реакції *in vitro* в кінцевій концентрації 125 мкг/мл (інкубація 10 хв). Вибір дози зумовлений розрахунком концентрації циркулюючого в крові препарату у хворих з ГІМ при його внутрішньовенному введенні.

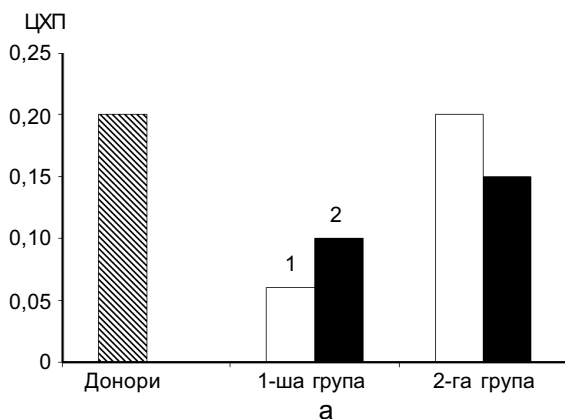
При статистичній обробці результатів використовували програму “Microsoft Excel”. Для оцінки ступеня взаємозв'язку пар ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції ( $r$ ). Вірогідність відмінностей розраховували за критерієм  $t$  Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчили, що у хворих з ГКС реєструвався низький вміст СОА ( $0,1 \pm 0,016$ , при нормі  $0,2$  од./ $10^6$  клітин  $\pm 0,015$  од./ $10^6$  клітин,  $P < 0,05$ ), який відіграє ключову позицію в молекулярних трансформаціях кисню. Цей показник відображає ступінь активації киснезалежного метаболізму і пов'язане з ним напрацювання подальших кисневих радикалів. Проте токсичність НГ пов'язана не стільки з СОА, скільки з перекисом водню, що накопичується, і іншими його похідними, а також залученням до процесу киснезалежних чинників.

Невисокий вміст СОА супроводжується практично незмінним рівнем МПО ( $0,5 \pm 0,06$  при нормі  $0,6$  од./ $10^6$  клітин  $\pm 0,05$  од./ $10^6$  клітин,  $P > 0,05$ ).

На МПО в НГ припадає близько 5 % об'єму клітини і в невеликій кількості вона міститься в моноцитах периферичної крові [9, 17]. У макрофагах і інших клітинах організму її немає. Цей фермент не залежить від стимуляції клітини, а цілком визначається кількістю речовини, синтезованої в процесі гранулопоезу. МПО з'являється в НГ на рівні промієлоциту в азурофільних гранулах і виділяється миттєво після активації різними агоністами, що призводить до ендотеліального пошкодження і збільшення прокоагулянтної активності [8].

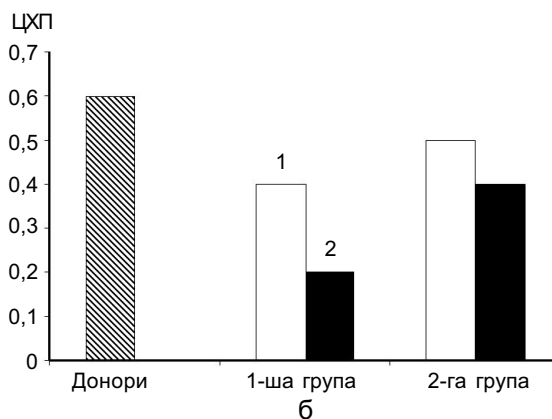


Слід відмітити неоднозначну дію корвітину на вміст кисневих радикалів хворих з ГКС. Детальніший аналіз отриманих результатів показав, що всі пацієнти за вмістом СОА і дією на нього корвітину розділилися на дві групи.

Хворі (68 %), у яких вихідний вміст СОА (рисунок, а) була гранично низькою склали 1-шу групу. Додавання корвітину до НГ таких пацієнтів сприяло підвищенню цього показника. Хворі (32 %), у яких початковий вміст СОА істотно не відрізнявся від значень практично здорових людей і дія корвітину істотно не змінювала його, склали 2-гу групу.

Обстежені хворі були переважно чоловічої статі (94,0 %), реваскуляризація міокарда (тромболітична терапія, стентування коронарних артерій) проведена у 74,1 %. За такими показниками, як час від початку симптомів захворювання до госпіталізації, локалізація інфаркту міокарда, фракція викиду лівого шлуночка обстежені не мали статистичних відмінностей.

Пацієнти 1-ї групи мали більшу частоту ускладнень упродовж перших 10 діб ГІМ (див. таблицю). У них частіше розвивалися фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія, пароксизми фібриляції передсердь, блокади ніжок пучка Гіса як у 1-шу добу захворювання, так і впродовж усього госпітального періоду. Також у пацієнтів цієї



Дія корвітину на показники киснезалежного метаболізму у хворих з гострим коронарним синдромом залежно від початкового вмісту супероксид-аніона: а – супероксид-аніон, б – мієлопероксидаза: 1 – без корвітину, 2 – з корвітином

## Перебіг гострого коронарного синдрому впродовж госпітального періоду

Ознака	1-ша група (n=34)	2-га група(n=16)
Фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія		
1 доба	7 (20,59)	відсутня
після 1-ї доби	1 (2,94)	відсутня
Гостра лівошлуночкова недостатність		
1 доба	11 (32,35)	4 (25,0)
3-тя доба	6 (17,65)	1 (6,25)
Атріо-вентрикулярна блокада, блокада ніжки пучка Гіса, фібриляція передсердь		
1 доба	6 (17,65)	відсутня
після 1-ї доби	3 (8,82)	відсутня

Примітка. У дужках значення у відсотках.

групи слід відзначити відсутність статистично значущого зниження вмісту С-реактивного протеїну, при однаковому його значенні на момент госпіталізації (16,7 мг/л  $\pm$  4,62 мг/л), у цій групі він знижувався всього на 8,47 %, тоді як у пацієнтів 2-ї групи – на 47,15 % ( $P < 0,05$ ). Спостерігались особливості показника функції нирок – швидкості клубочкової фільтрації. Так, у хворих 1-ї групи цей показник у динаміці на 10-ту добу збільшувався тільки на 5,1 % (з 77,68 до 81,87 мл/хв), тоді як у хворих 2-ї групи – на 20,3 % (з 73,8 до 89,2 мл/хв,  $P < 0,05$ ).

Представлені групи хворих розрізнялися і за абсолютною кількістю НГ, яка у хворих 1-ї групи істотно вище ( $9,6 \pm 1,0$ )  $\cdot 10^9$ /л, ніж в 2-й групі ( $7,1 \pm 0,9$ )  $\cdot 10^9$ /л ( $P < 0,05$ ) при нормі – ( $3,2 \pm 0,2$ )  $\cdot 10^9$ /л. Між вмістом СОА в окремі клітинні одиниці і абсолютною кількістю НГ у периферичному руслі при ГКС постійно прослідковується [7] негативна кореляційна залежність ( $r = -0,6$ ). Тому ми припускаємо, що низький вміст СОА може бути одним із чинників масового виходу НГ з кісткового мозку, де депонується близько 75 % зрілих НГ. Це може бути пов'язано, з одного боку, з «омолоджуванням» периферичного пулу за рахунок функціонально неповноцінних клітин кісткового мозку. Сегментоядерні НГ кісткового мозку, морфологічно ідентичні НГ крові, за деякими функціональними

ознаками можуть розглядатися як недостатньо зрілі, внаслідок чого вони набагато слабші в процесах киснезалежного метаболізму. З іншого боку, ослаблення цитотоксичного потенціалу може бути одним з ранніх ознак «функціонального стомлення» клітин, яке настає за будь-якою стимуляцією НГ [3, 8].

Крім того, в анаеробному середовищі деструктивні чинники НГ, не залежні від кисню, виступають на перший план. Якщо НГ не має можливості споживати кисень, блокується напрацювання киснезалежних чинників – не утворюються СОА і перекис водню, а значить не споживається МПО і при зустрічі НГ з мішенню, за законами функціонування клітини, секретуватиметься разом з іншими ферментами азурофільних і специфічних гранул НГ у зовнішнє середовище. Як високо катіонний білок МПО здатна пошкоджувати клітинні мембрани незалежно від її ферментної активності [3, 16, 17].

Наші дослідження показали, що низький вміст СОА у пацієнтів 1-ї групи, незважаючи на нормальний рівень МПО, призвела до того, що ІС МПО був істотно нижчий, ніж у практично здорових людей  $18,0 \pm 3,0$  ( $40,0 \pm 5,0$ ). Вірогідно, через відсутність СОА, а значить і перекису водню, МПО не споживається в реакціях кисневого вибуху, а значить, секретується поза клітиною. Більше того, при перерахунку активності

МПО на загальну популяцію клітин цей показник збільшується більш ніж удвічі ( $4,7 \pm 0,7$  при нормі –  $1,8$  од./ $10^6$  клітин  $\pm 0,3$  од./ $10^6$  клітин).

Експериментальні роботи [16] показали, що МПО при гострому запаленні виділяється в кровотік і може виявлятися не тільки на поверхні ендотелію, але і всередині ендотеліальних клітин і в субендотеліальному просторі. Деякі автори [18] вказують на позитивний чинник дефіциту МПО в перебігу серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда.

Дослідження з вивчення дії корвітину *in vitro* показали зниження активності МПО у хворих 1-ї групи майже на 50 % (див. рисунок, б), що у результаті разом з підвищенням вмісту СОА на 44 % призвело до нормалізації ІС МПО ( $45,0 \pm 10,0$ ) у цих пацієнтів. Відносні значення зазначених показників не сягали нормального рівня. Водночас у перерахунку на загальну популяцію клітин активність МПО під впливом корвітину була практично нормальною: ( $2,6 \pm 0,4$ ) од./ $10^6$  клітин.

У пацієнтів 2-ї групи рівень МПО і ІС МПО як до, так і після дії корвітину залишалися в межах контрольних значень.

Таким чином, низька активність СОА в НГ під час надходження хворих з ГКС до стаціонару може бути одним з несприятливих ознак ускладненого перебігу госпітального періоду захворювання (збільшення частоти шлуночкових порушень ритму, погіршення ниркової функції). Деструктивна дія НГ зумовлена ферментами азурофільних гранул, зокрема МПО, високий рівень якої спостерігається у хворих з важчим перебігом захворювання. Ефект дії розчинного біофлаваноїда кверцетину (препарат корвітин) підвищує початково низький рівень СОА, що нормалізує внутрішньоклітинні киснезалежні механізми, включаючи посилення споживання МПО, тим самим знижуючи позаклітинний деструктивний потенціал НГ.

**Н.А. Рыжкова, Т.И. Гавриленко,  
А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов**

### **МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

Изучалась метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов и действие корвитина на активность супероксид-аниона и миелопероксидазы клеток *in vitro* с вычислением индекса потребления миелопероксидазы у больных с острым коронарным синдромом. Все пациенты по содержанию супероксид-аниона и действию на него корвитина были разделены на 2 группы. Больные (68 %) с исходно низким содержанием супероксид-аниона составили 1-ю группу, а добавление корвитина к клеткам таких пациентов способствовало его нормализации. В этой группе отмечены также выраженный нейтрофилёз, низкий индекс потребления миелопероксидазы и высокий уровень данного фермента в общей популяции нейтрофильных гранулоцитов. Больные (32 %) с исходно нормальным содержанием супероксид-аниона составили 2-ю группу, при этом корвитин существенно не влиял на этот показатель. Активность миелопероксидазы и индекс потребления данного фермента у таких больных были также в пределах контрольных значений. Анализ госпитального периода показал, что у пациентов 1-й группы чаще развивались желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, пароксизмы фибрилляции предсердий, блокады ножек пучка Гиса, отмечалось ухудшение почечной функции. Это даёт основание считать, что низкий уровень супероксид-аниона в нейтрофильных гранулоцитах при поступлении больных с острым коронарным синдромом в стационар может являться одним из неблагоприятных признаков осложненного течения госпитального периода заболевания. При этом корвитин (*in vitro*) способен восстанавливать метаболическую активность нейтрофильных гранулоцитов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, нейтрофильные гранулоциты, кверцетин.

**N.A. Ryzhkova, T.I. Gavrilenko,  
A.N. Parkhomenko, S.N. Kozhukhov**

### **METABOLIC ACTIVITY OF NEUTROCYTES AND POSSIBLE WAYS OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH AN ACUTE CORONAL SYNDROME**

The present study aimed to investigate the metabolic activity of neutrocytes and the action of corvitin on the level of superoxide anion and myeloperoxidases of cells *in vitro* with the calculation of index of consumption of myeloperoxidase in patients with ST-elevation acute coronary syndrome. Patient

were divided into 2 groups according to the level of superoxide anion. Group 1 included the patients (68 %) with the initially low level of superoxide anion, and adding of corvitin to the cells of such patients promoted normalization of this index. In this group we observed also neutrocytosis, low index of consumption of myeloperoxidase and a high level of this enzyme in general population of neutrocytes. Group 2 included patients (32 %) with initially normal level of superoxide anion. In this group, corvitin did not influence substantially this factor. Such patients had a level of myeloperoxidase within control values and the index of consumption of this enzyme was also within control values. The analysis of hospital period showed that the patients of group 1 had a higher frequency of ventricular tachycardia / ventricular fibrillation, paroxysms of atrial fibrillation, bundle-branch blocks and worsening of the kidney function. We suppose that a low level of superoxide anion in neutrocytes play a major role in the development of complications in patients with acute coronary syndrome. An intravenous administration of corvitin was effective in restoring the metabolic activity of neutrocytes.

Key words: acute coronal syndrome, neutrocytes, quercetinum.

*M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, AMS of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кремнева Л.В. Лейкоцитоз как показатель риска ИБС // Терап. архив. – 2004. – №11. – С.30–35.
2. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
3. Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Терап. архив. – 2001. – №12. – С.84–88.
4. А.А.Мойбенко, В.Е.Досенко, А.Н.Пархоменко. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наук. думка, 2008. – 520 с.
5. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В., Голобородько Б.І., Іркін О.І., Коваль О.А., Копица М.П., Нетяженко В.З., Следзевська І.К., Соколов Ю.М., Ташук В.К., Шумаков В.О. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострого інфаркту міокарда. Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 2 (тематичний додаток). С. 4–23.
6. Пинегин Б.В., Маянский А.Н. Нейтрофилы: структура и функции // Иммунология. – 2007. – №6. – С.374–382.
7. Рижкова Н.А. Особенности функционального состояния иммунокомпетентных клеток при остром коронарном синдроме // Імунологія та алергологія. – 2006. – №4. – С.21–25.
8. Alyasin S., Amin R. Intracellular myeloperoxidase in myocardial infarction // Shiraz E-Med. J. – 2005. – 6. – P.312–320.
9. Bergt C., Pennathur S., Fu X., Byun J., O'Brien K., McDonald Th.O., Singh P., Anantharamaiah G.M., Chait A., Brunzell J., Geary R.L., Oram J.F. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport // PNAS. – 2004. – 101. – P.13032–13037.
10. Bodi V., Sanchis J, Nunez J., Rumiz E., Mainar L., Lopez-Iereu M.P., Monmeneu J.V., Oltra R., Forteza M.J., Chorro F.J., Llacer A. Post-reperfusion lymphopenia and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction // Rev. Esp. Cardiol. – 2009. – 62 (10). – P.1109–1117.
11. Bodi V., Sanchis J, Nunez J., Mainar L., Minana G., Benet I., Solano C., Chorro F.J., Llacer A. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: Unraveling the thread // Amer. Heart J. – 2008 – 156. – P.1065–1073.
12. Cascao R., Rosario H.S., Fonseca J.E. Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases // Acta Reumatol. Port. – 2009. – 34. – P.313–326.
13. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery diseases // N. Engl. J. Med. – 2005. – 352. – P.1685–1695.
14. S.Kozhukhov, A. Parkhomenko. Administration of 5-lipoxygenase inhibitor quercetin in patients with acute myocardial infarction and elevated white blood cells count: impact on necrotic zone and cardiac hemodynamics. – In: Materials of 1<sup>st</sup> Congress of Acute Cardiac Care Working Group of European Society of Cardiology “Acute Cardiac Care 2004”. – Rome, 2004. – P.58.
15. S.Kozhukhov, A.Parkhomenko. Myocardial protection by intravenous 5-lipoxygenase inhibitor Quercetin administration before primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction: short-term results an open blind randomized trial // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – 49(9), Suppl. A. – P.226A.
16. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe // J. Leucoc. Biol. – 2005. – 77. – P.598–625.
17. Nambi V. The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis // Cur. Ather. Rep. – 2005. – 7. – P.127–131.
18. Nichols S., Hazen S. The role of myeloperoxidase in pathogenesis of coronary artery disease // Jap. J. Infect. Dis. – 2004. – 57. – P.21–22.
19. Nunez J., Nunez E, Bodi V., Sanchis J., Minana G., Mainar L., Santas E., Melros P., Rumiz E., Darmofal H., Heatta A.M., Llacer A. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. – 2008. – 101. – P.747–752.
20. Parkhomenko A., Kozhukhov S., Gurjeva O. Clinical efficacy of intravenous lipoxygenase inhibitor quercetin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial // Sem. Cardiol. – 2005. – 11(№4). –

P.154–158.  
21. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., Blomstrom-Lundquist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M. Management of

acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of st-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2008. – 29(23). – P. 2909–2945.

*ННЦ “Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска  
АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 15.11.2010*