

6. Сычёв Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика. Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 248 с.
7. Bilgen T., Tosun O., Luleci G. et al. Frequencies of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in Turkish population // *Genetika*. — 2008. — N 8. — P. 1133-1136.
8. Djordjevic N., Ghotbi R., Jankovic S. et al. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2-163C>A // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — N 7. — P. 697-703.
9. Lim J.S., Singh O., Ramasamy R.D. et al. Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations // *Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2010. — N 6. — P. 616-623.
10. Obase Y., Shimoda T., Kawano T. et al. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 73, N 5. — P. 468-474.
11. Rooklin A. Theophylline: is it obsolete for asthma // *J. Pediatrics*. — 1989. — Vol. 5, N 2. — P. 841-845.
12. Stoloff S. The changing role of theophylline in pediatric asthma // *Am. Fam. Physic.* — 1994. — Vol. 49, N 4. — P. 839-844.
13. Uslu A., Ogun C., Ozdemir T. et al. The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on Theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients // *BMB Rep.* — 2010. — Vol. 8. — P. 530-534.
14. Vibhuti A., Arif E., Mishra A. et al. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — Vol. 2. — P. 474-480.

УДК 616.12-009.72: 616.132.2-007.271-073.75-073.755.4-072.1-072.2: 616.153.915: 616.15-07-002

Т 16

ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ, МАРКЁРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Татьяна Ивановна Петелина*, Наталья Алексеевна Мусихина, Людмила Ивановна Гапон,
Наталья Владимировна Дементьева

Тюменский кардиологический центр

Реферат

Цель. Провести проспективный анализ биохимических лабораторных параметров в группе больных со стабильной стенокардией напряжения и гемодинамически значимым коронарным стенозом до выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики и через 12 мес после неё.

Методы. Обследованы 40 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте 57,3±9,6 лет со стабильной стенокардией напряжения. Согласно данным селективной коронарной ангиографии, выделены группы пациентов с отсутствием (первая группа, 14 человек) и наличием (вторая группа, 26 человек) гемодинамически значимого коронарного стеноза. В группе с гемодинамически значимым стенозом пациентам проведена транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием (стенды с лекарственным покрытием). Спектр биохимических лабораторных исследований включал определение параметров липидного профиля крови, биохимических маркёров воспаления и показателей функциональной активности эндотелия. Лабораторные показатели оценивали в динамике: перед оперативным вмешательством и через 12 мес после него.

Результаты. В группе с гемодинамически значимым стенозом выявлены достоверные взаимосвязи коронарного стеноза с атерогенными фракциями липидов, воспалительными маркёрами (высокочувствительным С-реактивным белком и фактором некроза опухоли альфа) и параметром дисфункции эндотелия (эндотелином-1). В отдалённом периоде после транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием отмечены достоверное снижение показателей атерогенности и увеличение антиатерогенности в липидном спектре, выявлена пролонгированная активация воспалительной системы, индикатором которой служил высокочувствительный С-реактивный белок, а также сохранение дезорганизации эндотелиновой системы.

Вывод. Увеличение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка при сохранении повышенного содержания эндотелина-1 свидетельствует о сохраняющемся высоком риске поздних тромбозов стента, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении за пациентами в отдалённые сроки после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, гемодинамически значимый коронарный стеноз, транслюминальная баллонная ангиопластика, воспалительные маркёры.

PROSPECTIVE ANALYSIS OF LIPID PROFILE PARAMETERS, INFLAMMATORY RESPONSE AND ENDOTHELIAL FUNCTION MARKERS BEFORE AND AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA T.I. Petelina, N.A. Musikhina, L.I. Gapon, N.V. Dementjeva. Tyumen Cardiology Center, Tyumen, Russia. **Aim.** To conduct the prospective study assessing the biochemical laboratory parameters in patients with stable angina and hemodynamically significant coronary artery stenosis before and 12 months after transluminal balloon-catheter angioplasty. **Methods.** 40 patients (males and females), mean age 57,3±9,6 years with stable angina and chronic coronary artery disease were examined. Patients were divided into 2 groups based on the absence (1st group, 14 patients) or presence

(2st group, 26 patients) of hemodynamically significant coronary artery stenosis on selective coronary angiography. Patients with hemodynamically significant coronary artery stenosis underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with stenting (drug-coated stents). Blood lipid profile, inflammatory markers and endothelial dysfunction markers were measured before the surgery and 12 months after treatment. **Results.** In patients with hemodynamically significant coronary artery stenosis statistically significant association of hemodynamically significant coronary artery stenosis presence with atherogenic lipid fractions levels, inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α) and an endothelial function parameter (endothelin-1) were revealed. Long-term results of PTCA with stenting included the significant decrease of atherogenic and increase of anti-atherogenic fractions in lipid profile. There also was a prolonged inflammatory response characterized by high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level elevation, and the endothelin system dysfunction retaining. **Conclusion.** Persistent hs-CRP level increase as well as endothelin-1 level increase suggest a high risk of late stent thrombosis, it should be taken into account while following-up patients at the late stages after PTCA. **Keywords:** stable angina, hemodynamically significant coronary artery stenosis, transluminal balloon-catheter angioplasty, percutaneous transluminal coronary angioplasty, inflammatory markers.

Без проведения коронароангиографии диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) носит в определённой степени вероятностный характер. В настоящее время рентгеноконтрастное исследование венечных артерий считают «золотым стандартом» в кардиологии, позволяющим с точностью до 99% верифицировать атеросклеротическое поражение сосудов сердца. Метод позволяет оценить место и степень поражения венечных артерий и решить вопрос о необходимости чрескожного коронарного вмешательства с выполнением транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА). Неоднозначные данные мировой литературы об отдалённых результатах и прогностической значимости коронарного стентирования свидетельствуют о необходимости выделения показателей, влияющих на прогноз течения ИБС и риск повторных сердечно-сосудистых событий после выполнения ТБКА [2, 12].

Цель исследования – провести проспективный анализ биохимических лабораторных параметров в группе больных со стабильной стенокардией напряжения и гемодинамически значимым коронарным стенозом (ГЗКС) до выполнения ТБКА и через 12 мес после неё.

Обследованы 40 пациентов (мужского и женского пола) с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, которым была проведена селективная коронарная ангиография. Пациенты были разделены на две группы: первая группа (14 человек) – пациенты с отсутствием ГЗКС, вторая группа (26 больных) – с наличием ГЗКС.

В обеих группах ИБС была равноценно представлена в виде стабильной стенокардии напряжения в рамках II и III функционального класса. Диагностику формы ИБС и сопутствующей патологии проводили в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов.

Гемодинамически значимое поражение

венечных артерий определяли как стеноз 75% и более просвета сосуда по данным селективной коронарной ангиографии. По результатам этого исследования во второй группе больных выполняли ТБКА со стентированием (стенты с лекарственным покрытием). Отдалённые результаты оценивали через $12 \pm 2,4$ мес.

Критерии исключения: наличие в анамнезе в течение последних 6 мес острого коронарного синдрома и острого нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), декомпенсированный сахарный диабет, онкологические заболевания.

Коронарную ангиографию выполняли из феморального доступа по стандартной методике М. Judkins (1967) с помощью ангиографических комплексов «Diagnost ARC A», «Poly diagnost C», «Integris Allura» (Phillips, Голландия). Оценивали максимальный процент стенозирования поражённых венечных артерий.

Биохимические параметры липидного обмена в сыворотке крови исследовали на автоматическом анализаторе «Cobas Integra 400 plus» (Швейцария). Определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности – энзиматическим колориметрическим методом; концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо В), липопротеинов а [Лп (a)] – методом имунотурбидиметрии с помощью аналитических наборов и контрольных материалов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия).

В качестве биохимических маркёров воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка – имунотурбидиметрическим методом, с использованием аналитических наборов

«С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания); интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа – на аналитических наборах (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США).

Расчётным путём были определены:

холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)=ТГ/2,2;

индекс атерогенности (ИА)=(ОХС-ЛПВП)/ЛПВП;

коэффициент атерогенности=Апо В/Апо А-I.

С целью оценки показателей функциональной активности эндотелия в сыворотке крови определяли концентрацию нитритов на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000 Human» (Германия) и эндотелина-1 – на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе «Dunattech» (Германия).

Забор крови осуществляли из периферической вены локтевого сгиба – исходно перед коронарной ангиографией/ТБКА и через 12 \pm 2,4 мес после ТБКА со стентированием.

Все пациенты первой и второй групп до поступления в стационар находились на стандартной терапии: нитраты пролонгированного действия в 80,0 и 81,8% случаев, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – в 66,7 и 56,3%, β -адреноблокаторы – в 80,0 и 68,5%, дезагреганты – в 80,0 и 66,1%, блокаторы кальциевых каналов – в 33,3 и 12,2%, диуретики – в 33,3 и 17,0%, статины – в 33,3 и 46,3% случаев соответственно. Все больные сахарным диабетом 2-го типа получали сахароснижающую таблетированную терапию.

Лечение после ТБКА включало двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид (кардиомагнил) 75 мг/сут и клопидогрел по установленной схеме (первая «нагрузочная» доза 300 мг, последующая 75 мг/сут), которую проводили в течение последующего года наблюдения.

Пациенты первой и второй групп не имели статистически достоверных различий по возрасту (57,1 \pm 10,7 и 56,9 \pm 9,6 года), полу (мужской пол 84,3 и 75,6%), индексу массы тела (31,3 \pm 5,8 и 30,1 \pm 4,6 кг/м²), длительности ИБС (3,88 \pm 3,7 и 4,8 \pm 4,1 года), стажу и степени артериальной гипертензии (13,6 \pm 10,4 и 9,4 \pm 6,3 года, преимущественно III степени), наличию сахарного диабета 2-го типа (12,5 и

10%), стажу курения (15,7 \pm 8,3 и 12,4 \pm 7,3 года соответственно).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Использовали t-критерий Стьюдента для обнаружения различий в количественных переменных нормального распределения между группами, непараметрический критерий Манна–Уитни – для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными. Сравнение групп проводили с помощью критерия Уилкоксона для парных измерений. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (M \pm SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку взаимосвязи признаков проводили с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена.

Далее мы акцентируем внимание на лабораторных параметрах, которые отличают группу ИБС с ГЗКС от группы пациентов без ГЗКС.

При анализе исходных показателей липидного спектра в первой группе уровень ОХС ($p=0,002$), атерогенных ЛПНП ($p=0,001$), ИА ($p=0,02$) был достоверно ниже, чем во второй группе. Значение Лп (а) в группе пациентов с отсутствием ГЗКС находилось на целевом уровне, а при наличии ГЗКС составляло 39,0 \pm 24,9 мг/дл, что определяло больных второй группы как пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых катастроф [1, 3, 7, 13].

В обеих группах содержание ЛПВП, Апо В, Апо А-I и Апо В/Апо А-I находилось в пределах референсных значений. Исходный уровень ТГ и ЛПОНП был высоким, без достоверной разницы между группами.

При анализе количества маркёров воспаления и показателей функциональной активности эндотелия у пациентов с отсутствием и наличием ГЗКС достоверных различий не выявлено. В обеих группах оказался высоким исходный уровень фактора некроза опухоли альфа (10,72 \pm 3,4 и 10,51 \pm 3,4 пг/мл) и эндотелина-1 (1,83 \pm 0,6 и 1,64 \pm 0,6 фмоль/л), при этом концентрация нитритов соответствовала нормативным параметрам. В обеих группах пациентов исходно зарегистрировано повышение содержания hs-СРБ (3,91 \pm 3,4 и 5,10 \pm 4,7 мг/дл), что согласуется с существующим мнением о наличии взаимосвязи количества hs-СРБ и

Сравнительная характеристика лабораторных параметров у обследованных пациентов до и после транслюминальной баллонной ангиопластики (n=26)

Параметры	До ТБКА	После ТБКА	p
ОХС, ммоль/л	5,31±1,5	4,90±1,3	0,05
ИА	4,30±1,7	3,11±1,6	0,001
ТГ, ммоль/л	2,42±1,6	1,50±0,5	0,01
ЛПОНП, ммоль/л	1,13±0,7	0,72±0,3	0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,4	1,44±0,6	0,01
Апо А-I, мг/дл	154,59±30,4	164,30±29,3	0,04
ФНО α , пг/мл	10,51±3,4	4,14±3,6	0,001
hs-СРБ, мг/л	5,10±4,7	14,70±10,1	0,001
ИЛ-8, пг/мл	13,07±6,0	10,21±2,3	0,035

Примечание: n – количество пациентов; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; p – достоверность различий до и после лечения; ОХС – общий холестерин; ИА – индекс атерогенности; ТГ – триглицериды; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; Апо А-I – аполиipoprotein А-I; ФНО α – фактор некроза опухоли альфа; hs-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкин.

выраженности коронарного стеноза [6, 10].

Во второй группе пациентов выявлены прямые корреляции между гемодинамической значимостью поражения коронарного русла и содержанием атерогенных липидов [ГЗКС/Лп (а), $r=0,3$ при $p=0,047$; ГЗКС/ИА, $r=0,3$ при $p=0,02$; ГЗКС/ОХС, $r=0,4$ при $p=0,002$; ГЗКС/ЛПНП, $r=0,47$ при $p < 0,001$], что подтверждает определяющее влияние нарушений липидного обмена в развитии осложненной коронарной атеросклероза [5, 9, 11, 15].

Кроме того, выявлены статистически достоверные положительные корреляции между количеством эндотелина-1 и hs-СРБ ($r=0,35$, $p=0,01$), эндотелина-1 и фактора некроза опухоли альфа ($r=0,41$, $p=0,003$), что служит подтверждением наличия связи воспаления, индикатором которого является концентрация hs-СРБ и фактора некроза опухоли альфа, и тромбообразования, объективным критерием которого служит высокий уровень протромбогенного эндотелина-1 [14].

Взаимосвязь между содержанием эндотелина-1 и Лп (а) ($r=0,33$, $p=0,02$) подтверждает теорию о способности дисфункции эндотелиновой системы усиливать атерогенные изменения интимы сосудов [7, 15].

Проведенный анализ лабораторных показателей во второй группе пациентов с ГЗКС при проспективном наблюдении (через 12±2,4 мес после ТБКА со стентированием) продемонстрировал динамику изучаемых параметров, представленную в табл. 1.

При сравнении параметров липидного спектра в динамике на фоне проведенной те-

рапии (через 12±2,4 мес после ТБКА со стентированием) во второй группе пациентов с ГЗКС зарегистрировано достоверное снижение ИА, количества ТГ, ОХС и ЛПОНП, увеличение ЛПВП и Апо А-I. Отмечена тенденция к снижению исходно высокого уровня Лп (а) (39,0±22,9 и 30,0±21,8 мг/дл соответственно), что свидетельствует о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

В динамике выявлено достоверное увеличение исходно высокой концентрации маркера воспалительного ответа hs-СРБ, что свидетельствует не только о сохранении, но и о дополнительной активации системы воспаления и может подтверждать наличие воспалительного ответа пролонгированного характера, взаимосвязанного с коронарным стентированием. В современных представлениях о неоднозначной роли провоспалительных маркеров неоднократно показано, что hs-СРБ может иметь самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза, дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующем тромбообразовании, а не только отражать тяжесть системного воспаления [6].

Количество фактора некроза опухоли альфа и провоспалительного маркера ИЛ-8 достоверно снизилось через год после оперативного вмешательства.

У пациентов первой и второй групп сохранилась дисфункция эндотелиновой системы в виде высоких значений эндотелина-1 (1,62±0,5 против 1,63±0,7 фмоль/л, $p > 0,05$).

Полученные результаты подтверждают

и дополняют данные клинических исследований. Коронарное стентирование может приводить к усугублению общих воспалительных процессов и поддержанию исходно имеющейся дисфункции эндотелия, сопутствующих течению хронической формы ИБС и длительно сохраняющихся после эндоваскулярного лечения [4].

Таким образом, через 12 мес на фоне комбинированной терапии больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения (лекарственная терапия и ТБКА со стентированием) в группе пациентов с ГЗКС зарегистрирована достоверная динамика некоторых лабораторных параметров в виде снижения уровня ОХС, ИА, ЛПОНП, ТГ и увеличения количества ЛПВП и Апо А-I, что подтверждает положительный эффект комбинированной терапии и указывает на благоприятный прогноз. Повышение концентрации hs-CRP в 2,8 раза при сохранении дисфункции эндотелия может быть провоцирующим фактором развития повторных неблагоприятных коронарных событий, в частности позднего рестеноза венечных артерий, что требует динамического наблюдения за пациентами после ТБКА.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения наличие гемодинамически значимого коронарного стеноза взаимосвязано с атерогенным изменением липидного профиля крови, активацией и дезорганизацией системы воспаления и функциональной активности эндотелиновой системы, индикаторами которой служат исходно высокое количество высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа и эндотелина-1.

2. После транслюминальной баллонной ангиопластики и стандартной медикаментозной терапии в липидном профиле достоверно снизились показатели атерогенности (индекс атерогенности, количество общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности) и повысилась антиатерогенность (содержание липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-I).

3. Увеличение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка при сохранении повышенного уровня эндотелина-1 свидетельствует о сохраняющемся вы-

соком риске поздних тромбозов стента, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении за пациентами в отдаленные сроки после оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Кульниченко Т.В.* Роль статинов в лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // *Рус. мед. ж.* — 2010. — №22. — С. 1315.
2. *Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Антекер В.Д. и др.* Рецидивы стенокардии после стентирования коронарных артерий: влияние дислипидемии // *Бюлл. СО РАМН.* — 2006. — №1. — С. 13-17.
3. *Шишкин В.В., Поляков А.Е.* С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца // *Украин. кардиол. ж.* — 2006. — №1. — С. 14-17.
4. *Церетели Н.В., Рахимов А.З.* Изменение параметров воспалительного ответа и показателей эндотелиальной функции после коронарного стентирования у больных ИБС // *Вестн. Рос. академ. мед. наук (CD-приложение).* — 2008. — №6. — С. 462.
5. *Berliner J.A., Haberland M.E.* The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 373-381.
6. *Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M.* Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2348-2354.
7. *Discepolo W., Wun T., Berglund L.* Lipoprotein (a) and thrombocytes: potential mechanisms underlying cardiovascular risk // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2006. — Vol. 35. — P. 314-321.
8. *Erbel R., Ge J., Bockisch A. et al.* Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 880-889.
9. *Lipids and vascular disease. Current issues / D.J. Betteridge eds. — Martin Dunitz Ltd, 2000. — P. 85-105.*
10. *Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V., Bogavac-Stanojevic N. et al.* Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 209. — P. 197-206.
11. *Pasceri V., Chang J., Willerson J.T. et al.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2531-2534.
12. *Ribichini F., Steffenino G., Dellavalle A. et al.* On line quantitative coronary analysis in clinical practice: one step closer to reality? // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* — 1994. — Vol. 31. — P. 100-102.
13. *Stein J.H., Rosenson R.S.* Lipoprotein Lp (a) excess and coronary heart disease // *Arch. Int. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1170-1176.
14. *Tanowitz H.B., Huang H., Jelicks L.A. et al.* Role of endothelin-1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73. — P. 2496-2503.
15. *Voge R.A.* Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin. Cardiol.* — 1997. — Vol. 20, N 5. — P. 426-432.