ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЭНАЛАПРИЛА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И АПОПТОЗНОЙ ГОТОВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.В. Ильин, А.О. Хрусталев

Ярославская государственная медицинская академия

Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на динамику показателей функциональной активности и апоптозной готовности нейтрофилов у больных ревматической болезнью сердца

М.В. Ильин, А.О. Хрусталев

Ярославская государственная медицинская академия

Цель. Изучить влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на функциональный статус и жизнеспособность нейтрофильных гранулоцитов у больных ревматической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности.
Материал и методы. Обследован 81 больной хронической ревматической болезнью сердца (пороками клапанов): 37 мужчин (53,6±9,7 лет) и 44 женщины (56,2±9,6 лет). Группу контроля составили 25 здоровых доноров. Выделенные нейтрофилы периферической крови культивировали в течение 6 ч. Определяли уровень продукции оксида азота (NO). Проводили хемилюминесцентный анализ для исследования функциональной активности клеток. Степень апоптозной готовности изучали иммуноцитохимическим методом, определяя экспрессию маркера bak на поверхности клеточных мембран.
Результаты. При хронической ревматической болезни наблюдается усиление процессов кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, сопровождающееся увеличением их резервных возможностей. Использование эналаприла в комплексной терапии больных хронической ревматической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, приводит к снижению показателей функциональной активности гранулоцитов, нормализации параметров системы антиоксидантной защиты плазмы крови и уменьшению апоптозной готовности клеток.
Заключение. Молекулярный механизм действия эналаприла, вероятно, заключается в стимуляции синтеза брадикинина и подавлении эффектов ангиотензина, регулирующих деятельность нейтрофилов. Антиапоптозная активность эналаприла может быть ассоциирована с влиянием на синтез NO, обладающего антицитотоксическим действием.
Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, эналаприл, нейтрофилы, оксид азота, апоптозная готовность
РФК 2007;5:31–36

The effect of enalapril on the functional and apoptotic activity of neutrophils in patients with rheumatic heart disease

M.V. Ilyin, A.O. Khrustalev

Yaroslavl State Medical Academy

Aim. To study the effect of enalapril on functional activity and vitality of polymorphonuclear cells in rheumatic heart disease complicated by congestive heart failure.
Material and methods. 81 patients with rheumatic heart disease and valvular disease were examined. There were 37 males (average age 53,6±9,7 y.o.) and 44 females (average age 56,2±9,6 y.o.). 25 healthy donors were involved as a control group. Neutrophils were isolated from the whole blood and cultivated during 6 h. Level of neutrophil nitric oxide production was assessed. Chemiluminescent assay was used to evaluate oxidative metabolism of neutrophils. Self-apoptotic activity of neutrophils was investigated by the determination of molecule bak on the surface of cellular membranes.
Results. Redox metabolism and oxidative potential of granulocytes were increased in patients with rheumatic heart disease. Enalapril inhibited neutrophil functional and apoptotic activity and had favorable influence on the system of plasma antioxidant protection.
Conclusion. The effect of enalapril can be associated with the increase of bradykinin and inhibition of angiotensin playing regulatory role in neutrophil function. Antiapoptotic effect of enalapril, probably, related to the modification of nitric oxide synthesis.
Key words: rheumatic heart disease, enalapril, neutrophils, nitric oxide, apoptotic activity
Rational Pharmacother. Card. 2007;5:31–36

Несмотря на существенный прогресс в изучении этиологии и патогенеза ревматических заболеваний, в этой области остается еще много нерешенных вопросов, одним из которых является влияние различных препаратов на показатели метаболической активности и жизнеспособности клеток с целью оптимизации терапевтического воздействия и улучшения прогноза заболевания.

Важную роль в обеспечении иммунологического гомеостаза играют нейтрофильные гранулоциты. Полноценная активность системы иммунной защиты обусловлена, с одной стороны, способностью зрелых нейтрофилов к реализации их функций, а с другой – интенсивностью образования и гибели этих клеток, обеспечивающей пополнение и элиминацию пула гранулоцитов.

Приоритетность комплексного подхода в оценке состояния популяции нейтрофилов определяется отсутствием целостного представления о взаимосвязи ключевых событий в жизни этих эффекторных клеток – ми-

грации, продукции активных форм кислорода, апоптоза, что объясняет возникающие трудности при определении участия нейтрофилов в различных патологических событиях [13].

Свободные радикалы, источником которых являются активированные лейкоциты, запускают воспалительный каскад. Он включает в себя экспрессию молекул адгезии, пептидных факторов роста и цитокинов, в том числе ФНО-α, обладающего антивоспалительным эффектом, частично обусловленным индукцией апоптоза нейтрофилов [8].

Апоптоз привлекает к себе внимание исследователей как потенциальный патогенетический фактор при различных воспалительных заболеваниях. Этот вид клеточной гибели позволяет удалять потенциально опасные нейтрофилы из очагов воспаления, поскольку фагоцитоз апоптозных клеток резидентными макрофагами оказывает иммуносупрессивный эффект [9].

С прикладной точки зрения, можно выделить два направления в изучении апоптоза. С одной стороны, исследуются существующие сигнальные и рецепторные пути, регулирующие апоптоз. Эти данные можно использовать для коррекции механизмов апоптоза при патологических состояниях, применяя эндогенные медиаторы. С другой стороны, ведется интенсивный поиск веществ искусственного происхождения, способных направленно воздействовать на процессы апоптоза, подавляя или активируя его.

Фармакологическая коррекция апоптоза является весьма перспективной, но крайне сложной задачей. Существуют фармакологические агенты, способные эффективно ингибировать апоптоз, индуцированный различными стимулами, однако эти вещества применяются, в основном, в экспериментальных условиях.

Программированная клеточная гибель обладает большим количеством сигнальных путей, эффекторных механизмов и мессенджеров. Одним из таких факторов является гранулоцитарный NO, имеющий свободнорадикальную природу, опосредующий свои эффекты через образование активных форм при взаимодействии с супероксидным анионрадикалом или синглетным кислородом. В результате действий активных метаболитов NO развивается нитрозилирующий стресс, совместно с оксидативным стрессом приводящий к повреждению мембран клеток-мишеней, в том числе кардиомиоцитов, и развитию недостаточности кровообращения.

Активированные нейтрофилы самостоятельно подавляют эффекты NO за счет его усиленного разрушения. Предполагается, что инактивация NO полиморфно-ядерными лейкоцитами, активирующимися в очаге ишемии, является механизмом, способствующим развитию регионарных дисциркуляций и нарушению функции эндотелия [3].

Взаимосвязь различных звеньев патогенеза системных заболеваний соединительной ткани и хронической недостаточности кровообращения требует внесения соответствующих корректив в лечение ревматологических заболеваний, осложненных кардиоваскулярной патологией.

Таким образом, выяснение тонких механизмов патогенеза хронической ревматической болезни сердца и разработка адекватных способов контроля обоснованности и эффективности терапии путем определения показателей жизнедеятельности нейтрофильных гранулоцитов представляется актуальной задачей. Цель данного исследования – оценка влияния эналаприла на метаболический статус и жизнеспособность нейтрофилов при хронической ревматической болезни сердца.

Материал и методы

Обследован 81 больной хронической ревматической болезнью сердца (РБС) в форме пороков клапанного аппарата, в том числе 16 пациентов с недостаточностью митрального клапана, 33 пациента с митральным стенозом, 19 больных с аортальной недостаточностью и 13 больных аортальным пороком сердца с преобладанием стеноза. В исследование включены 37 мужчин в возрасте от 20 до 74 лет (53,6±9,7 года) и 44 женщины в возрасте от 34 до 71 года (56,2±9,6 лет). У всех пациентов основное заболевание осложнялось наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) различных функциональных классов. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 64 лет (30,9±15,6 лет). Контрольную группу составили 25 относительно здоровых доноров – 15 мужчин (средний возраст 45,1±10,4 лет) и 10 женщин (в возрасте 43,1±11,3 года).

Больные произвольно были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от характера проводимого лечения. В группу I включены 36 пациентов, у которых ранее были выявлены побочные эффекты при лечении ингибиторами АПФ с последующей отменой, либо не получавшие препараты этой группы в предшествующий период. В этой группе назначалась терапия с применением диуретиков, бета-адреноблокаторов и сердечных гликозидов. Группу II составили 45 пациентов, которым в дополнение к основному лечению назначали ингибитор АПФ эналаприл (Ренаприл, Нижфарм, Россия). Продолжительность терапии составляла 3 нед; препарат назначался два раза в день в стартовой дозе 10 мг/сут. Дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут под контролем уровня артериального давления. Средняя суточная доза составила 15±2,5 мг.

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии. До начала исследования

пациенты подписали информированное согласие.

Тяжесть ХСН оценивали с помощью отечественной классификации В.Х Василенко и Н.Д. Стражеско и функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (1964), а также по результатам заполнения Шкалы оценки клинического состояния больного ХСН и Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ).

Выделение нейтрофилов периферической крови проводили на двойном градиенте плотности фиколлаурографина. О степени функциональной активности нейтрофилов судили по спонтанной люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции (сХЛлл и сХЛлн), о функциональном резерве клеток – по коэффициентам активации хемилюминесценции (КА ХЛлл и КА ХЛлн). В качестве индуктора кислородзависимого метаболизма нейтрофилов использовали взвесь убитых нагреванием клеток Staphylococcus aureus штамма р-209. Потенциал системы антиоксидантной защиты плазмы крови оценивали по результатам хемилюминесценции плазмы, индуцированной перекисью водорода (ХЛи) [2,6].

Для анализа продукции NO нейтрофильными гранулоцитами использовали реактив Грисса. Выделенные нейтрофилы ресуспендировали в жидкой стерильной питательной среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки, 30 мкг L-глутамина, 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Полученную суспензию клеток инкубировали при температуре +37°С в течение 6 ч в увлажненной атмосфере с 5%-ным содержанием углекислого газа. Суммарное содержание метаболитов NO в среде инкубации нейтрофилов определяли спектрофотометрическим методом [4,8].

Для изучения уровня апоптозной готовности нейтрофилов ex vivo использовали иммуноцитохимический стрептавидин-биотиновый метод (реагенты «DAKOCytomation», Дания). Исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом [14], определяя экспрессию маркера bak на поверхности мембран клеток. В качестве положительного контроля использовали моноклональные мышиные антитела к гранулоцит-ассоциированному антигену CD15, отрицательный контроль – разводящая жидкость для антител. Рассчитывали индекс апоптозной готовности (ИАГ) по соотношению абсолютного числа апоптозных клеток к общему количеству нейтрофилов в образце, который выражали в условных единицах.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка, проверка равенства генеральных дисперсий и однородности распределения. Для количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов. Для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применяли критерий Уилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение

Обнаружено различное влияние стандартной терапии и терапии с применением эналаприла на показатели, характеризующие функциональную активность и апоптозную готовность нейтрофилов (табл. 1). Представленные результаты свидетельствуют об увеличении биоцидности и жизнеспособности гранулоцитов, а также компенсаторном повышении активности антиоксидантной защиты плазмы крови при дестабилизации течения сердечной недостаточности на фоне хронической ревматической болезни сердца.

В группе больных, принимавших эналаприл, было обнаружено уменьшение синтеза активных метаболитов кислорода нейтрофилами, в отличие от группы пациентов, получавших стандартную терапию, где, напротив, наблюдалась тенденция к росту свободнорадикальных реакций по окончании лечения в соответствии с показателями сХЛлл (3,9 > 1,6; p=0,06) и сХЛлн (2,2 > 1,0; p=0,07).

Под влиянием эналаприла наблюдалось статистически значимое снижение продукции гидроксильного анионрадикала и аниона гипохлорной кислоты, по данным сХЛлл (1,3 < 1,9; p=0,046), а также уменьшение резерва продукции супероксидного анионрадикала, по результатам аХЛлн (0,8 < 2,0; p=0,016).

В обеих группах под влиянием терапии отмечалась стабилизация показателя антиокидантного потенциала крови (ХЛи), который приблизился к контрольному значению.

Одним из эффектов эналаприла стало снижение под его влиянием относительного и абсолютного показателей синтеза NO нейтрофилами. Известно, что повышение активности синтазы NO в нейтрофилах при сердечной недостаточности связано с увеличением циркулирующих провоспалительных цитокинов и ассоциировано с тяжестью недостаточности кровообращения [22]. По-видимому, подавление NO-синтазной активности в нейтрофилах является результатом влияния эналаприла, поскольку в группе пациентов, получавших стандартное лечение, напротив, наблюдалось увеличение продукции гранулоцитарного NO. Благотворность этого воздействия, тем не менее, может быть поставлена под сомнение в связи со значительным отклонением указанных показателей от контрольных значений.

Применение ингибиторов АПФ оказывает влияние на регуляцию воспалительного ответа путем модулирования начальных механизмов инициации и поддер-

Таблица 1. Влияние терапии на показатели кислородзависимого метаболизма и апоптозной готовности нейтрофилов у больных РБС

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа стандартной терапии (n = 36)			Группа эналаприла (n = 45)		
		Исходные данные	Через 3 нед терапии	p	Исходные данные	Через 3 нед терапии	p
сХЛлл, 10^4, имп/мин	1,15 (0,5; 1,8)	1,6 (0,5; 3,0)	3,9* (1,4; 5,7)	0,06	1,9* (1,0; 4,2)	1,3 (1,0; 2,0)	0,046
аХЛлл, 10^4, имп/мин	1,1 (0,3; 2,75)	1,9 (1,1; 5,5)	4,3* (1,8; 6,3)	0,11	3,2* (1,1; 6,7)	1,8 (1,0; 3,6)	0,31
сХЛлн, 10^4, имп/мин	0,7 (0,35; 1,3)	1,0 (0,7; 1,5)	2,2* (1,1; 3,4)	0,07	1,2* (0,6; 3,0)	0,95 (0,5; 2,7)	0,08
аХЛлн, 10^4, имп/мин	0,75 (0,11; 1,0)	1,9 (0,1; 1,0)	0,18* (0,11; 0,24)	0,31	2,0* (0,6; 1,4)	0,8 (0,2; 1,0)	0,016
КА ХЛлл, Ед	1,1 (0,7; 1,83)	2,0 (1,15; 3,0)	1,1 (0,8; 2,0)	0,68	1,8 (0,92; 3,7)	1,59 (0,53; 3,0)	0,91
КА ХЛлн, Ед	0,69 (0,3; 1,75)	0,45 (0,14; 1,0)	0,41 (0,11; 1,4)	0,92	0,67 (0,25; 1,4)	0,63 (0,27; 1,4)	0,12
ХЛи, %	50,0 (11,1; 71)	63,2* (36,3; 80,0)	48,2 (14,2; 68,4)	0,54	64,0 (38,3; 75,0)	50,0 (43,0; 70,0)	0,71
NO отн, мкМ/мл	3,6 (3,3; 4,1)	2,16* (0,8; 3,47)	2,2 (2,16; 4,0)	0,81	1,85* (0,8; 2,7)	1,58* (1,0; 2,7)	0,70
NO абс, мкМ/мл	0,86 (0,8; 0,96)	0,52* (0,22; 0,84)	0,65 (0,64; 0,72)	0,26	0,41* (0,18; 0,65)	0,37* (0,26; 0,81)	0,59
Bak positive, %	17,6 (16,7;18,6)	17,0 (12,9; 20,0)	16,4 (10,0; 18,2)	0,34	13,9* (10,7; 17,1)	12,8* (10,7; 14,8)	0,041
ИАГ, усл. ед.	0,009 (0,007; 0,010)	0,007 (0,006; 0,009)	0,006 (0,004; 0,008)	0,12	0,006* (0,004; 0,008)	0,005* (0,005; 0,008)	0,025

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем. NO абс. – абсолютное содержание NO в исследуемом образце.
NO отн. – относительный показатель, определяемый по соотношению абсолютного показателя синтеза гранулоцитарного NO к общему количеству нейтрофилов в образце. Bak positive – процент клеток, экспрессирующих маркер bak на поверхности мембраны (bak-положительные клетки).

жания воспалительной реакции [10, 12]. Отчасти это связано с подавлением продукции нейтрофилами активных форм кислорода [25]. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях было показано, что тканевые эффекты ингибиторов АПФ включают подавление миграции и пролиферации нейтрофилов и снижение оксидативного стресса [21].

Использование эналаприла в комплексной терапии больных РБС сопровождалось достоверным уменьшением показателей апоптозной готовности нейтрофилов (рис. 1).

Следует отметить, что параметры жизнеспособности нейтрофилов у больных РБС были изначально повышены, по сравнению с показателями группы контроля. Очевидно, что при снижении апоптозной готовности увеличивается пул циркулирующих гранулоцитов, обладающих, как было показано, высоким прооксидантным потенциалом.

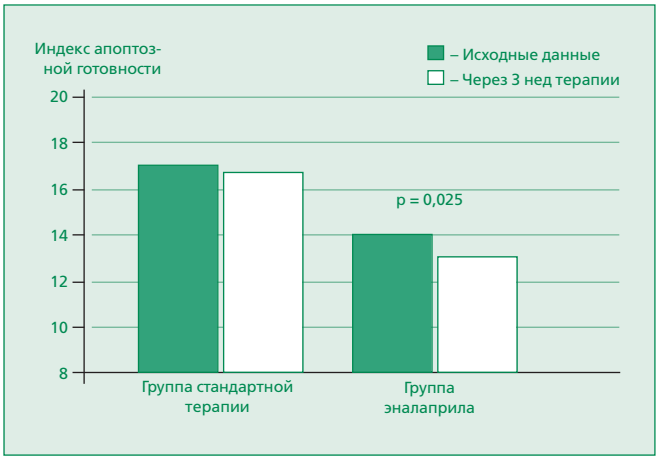

Рисунок 1. Показатели апоптозной готовности нейтрофилов у больных хронической ревматической болезнью сердца под влиянием терапии

Под влиянием лечения наблюдалось дальнейшее снижение индекса апоптозной готовности клеток, статистически значимое в группе пациентов, получавших дополнительно эналаприл. Существенным является факт снижения функциональной активности нейтрофилов на фоне увеличения их жизнеспособности в группе лечения с использованием эналаприла в сравнении с группой стандартной терапии, где снижение апоптозной готовности нейтрофилов сопровождалось увеличением продукции свободных радикалов кислорода, что, очевидно, является неблагоприятным фактором, способствующим персистированию воспаления.

Таким образом, использование эналаприла в составе комплексной терапии больных хронической ревматической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, приводит к снижению показателей функциональной активности гранулоцитов, нормализации параметров системы антиоксидантной защиты плазмы крови и уменьшению апоптозной готовности клеток. Влияние лечения без применения эналаприла характеризуется увеличением биоцидности нейтрофилов, разнонаправленным изменением показателей функционального резерва и увеличением их жизнеспособности.

В современном лечении хронической патологии все большее распространение приобретают терапевтические воздействия, которые обладают иммуномодулирующим эффектом и одновременно благоприятствуют или не нарушают параметры гомеостатической функции [12]. Ингибиторы АПФ, являясь основными препаратами, используемыми для лечения хронической сердечной недостаточности, обладают широким спектром воздействий, одним из которых является подавление экспрессии тканевого фактора роста-β_1 (ТФР-β_1) и провоспалительных цитокинов [20]. Применение ингибиторов АПФ способствует модификации функции нейтрофилов путем подавления синтеза активных форм кислорода стимулированными клетками [11,26] и уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов [5].

Важную роль в развитии и поддержании процесса воспаления играет калликреин-кининовая система [24]. Стимуляция непептидных B1 и B2 рецепторов нейтрофилов человека брадикинином приводит к усилению их хемотаксиса [23]. Снижение функциональной активности гранулоцитов под влиянием эналаприла, вероятно, ассоциировано с его способностью влиять на синтез брадикинина и ангиотензина, регулирующих деятельность нейтрофилов [16].

Стимулированные нейтрофилы могут оказывать влияние на эндотелий и сосудистую стенку через локальное образование ангиотензина II по нейтрофилзависимому пути. При освобождении из азурофильных гранул нейтрофилов эластазы и катепсина происходит не только превращение проренина в ренин, но и прямой протеолиз ангиотензиногена под действием катепсина G с образованием ангиотензина I и ангиотензина II [15]. Вероятно, медикаментозная блокада АПФ прерывает этот путь образования ангиотензина, оказывая ингибирующее влияние на функциональную активность клеток.

В отсутствие ингибиторов АПФ ангиотензин II опосредованно через ангиотензиновые рецепторы вызывает экспрессию гена ТФР-β_1, который является основным пептидным фактором, регулирующим продукцию и деградацию соединительной ткани [18]. Воздействие свободных радикалов, продуцируемых гранулоцитами, способствует экспрессии молекул адгезии, цито- и хемокинов, пептидных ростовых факторов, в том числе и ТРФ-β_1. Ростовой фактор, в свою очередь, способствует хемотаксису макрофагов и фибробластов, пролиферации клеток стромы и их трасформации в миофибробласты [11]. С появлением миофибробластов связывают развитие кардиоваскулярного фиброза и прогрессирование ХСН.

Снижение показателей синтеза гранулоцитарного NO в группе больных, получавших эналаприл, является, очевидно, результатом его нейтрализации в реакции с анионами супероксида или его связыванием с другими соединениями. Включение NO в форме ионов нитрозония в низкомолекулярные соединения (RS-NO) существенно расширяет круг внутриклеточных молекул, с которыми он может вступать в реакцию. В первую очередь, это касается разнообразных белков, на тиоловые группы которых низкомолекулярные RS-NO могут переносить ионы нитрозония с образованием S-нитрозотиолов [1].

Нитрозилирование белков является одним из главных каналов, по которым NO может активировать или подавлять разнообразные биохимические и физиологические процессы. Низкомолекулярные S-нитрозотиолы активируют процессы транскрипции в клетках, что приводит к экспрессии генов, ответственных за синтез антиоксидантных белков, и к активации системы антиоксидантной защиты, о чем свидетельствуют результаты нашего исследования.

NO относится к физиологическим факторам, регулирующим апоптозную программу клеток [7]. Существуют доказательства антиапоптозной активности NO. Белки семейства bcl-2 отвечают на сигналы клеточной гибели, активируя мономерные молекулы bak и bax и приводя к запуску каспазного цикла, ведущего клетку к самопроизвольной гибели [17]. Поскольку в активном центре каспаз присутствует цистеин, а активные формы азота нитрозилируют SH-группы, подавление каспазного каскада NO объясняется нитрозилированием функционально важного Cys. Показано не только подавление NO активных каспаз, но и прерывание самой

активации каспаз [19]. Установлено, что активация каспаз 3 и 8 подавляется как эндогенным, так и экзогенным NO, причем частично это ингибирование не связано с S-нитрозилированием.

По-видимому, снижение продукции гранулоцитарного NO может рассматриваться в качестве компенсаторной реакции, способствующей стабилизации функционального статуса нейтрофилов и увеличению продолжительности их жизни за счет снижения чувствительности к сигналам апоптозной гибели.

Заключение

Применение ингибитора АПФ эналаприла в комплексной терапии больных хронической ревматической болезнью сердца, осложненной развитием ХСН, способствует уменьшению биоцидности нейтрофилов, увеличению продолжительности их жизни и нормализации показателей системы антиоксидантной защиты плазмы. Механизм действия исследуемого препарата, вероятно, заключается в стимуляции синтеза брадикинина и подавлении эффектов ангиотензина, регулирующих деятельность нейтрофилов. Антиапоптозная активность эналаприла может быть опосредована воздействием на синтез гранулоцитарного NO, низкие дозы которого обладают антицитотоксическим действием. Полученные данные открывают новые перспективы лечения заболеваний, сопряженных с хроническим воспалением.

Литература

1. Ванин А.Ф. NO – регулятор клеточного метаболизма. Биология 2001;7(11): 7-12.
2. Воейков В.Л., Баскаков И.В. Использование жидкостного сцинтилляционного счетчика для анализа люминесценции клеточных суспензий. Дыхательный взрыв нейтрофилов как коллективный процесс. Докл РАН 1994;334(2):234-6.
3. Габриелян Э.С., Погосян С.Ш., Акопов С.Э. Инактивация NO полиморфно-ядерными лейкоцитами как механизм развития дисциркуляции при облитерирующем атеросклерозе. Кардиология 1996;(8):43-45.
4. Голиков П. П., Леменев В. Л., Николаева Н. Ю. и др. Продукция NO лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии. Гематология и трансфузиология 2003;(2):28-32.
5. Евдокимов Ф.А., Чукаева И.И., Орлова Н.В., и др. Изучение влияния эналаприла на процессы перекисного окисления липидов и прогноз при остром инфаркте миокарда. Кардиоваск тер и профилакт 2006;5(6):133.
6. Земсков В.М., Барсуков А.М., Безносенко А.А. и др. Изучение функционального состояния фагоцитов человека (кислородный метаболизм и подвижность клеток). Методические рекомендации. М.; 1988.
7. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль NO в организме (часть 1). Нефрология и диализ 2000; 2(1-2):69-75.
8. Маянский Н.А. Каспазозависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект туморонекротического фактора . Иммунология 2002;(1):15-8.
9. Маянский Н.А., Блинк Э., Роос Д., Кайперс Т. Роль Omi/HtrA2 в каспазонезависимой клеточной гибели нейтрофилов человека. Цитокин и восп 2004;(2):47-51.
10. Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевальде С.В. и др. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромболитических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. Кардиоваск тер профилакт 2005;(6):32-7.
11. Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др. Трансформирующий фактор-beta 1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2003;9(1):14-7.
12. Пасечник А.В., Каплан М.З., Фролов В.А. и др. Анализ противовоспалительных эффектов статинов, макролидов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: роль в модуляции воспалительной реакции. Вестн РУДН (серия Медицина) 2003;5(24):115-116.
13. Пасечник А.В., Фролов В.А., Гвоздь Н.Г. и др. Апоптоз нейтрофилов как параметр воспалительной реакции при патологии различного генеза. Вестник РУДН (серия Медицина) 2004;1(25):103-5.
14. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ. Медицинская иммунология 1999;1(5):21-45.
15. Шебеко В.И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000;(1):14-25.
16. Arndt P.G., Young S.K., Poch K.R. Systemic inhibition of the angiotensin-converting enzyme limits lipopolysaccharide-induced lung neutrophil recruitment through both bradykinin and angiotensin II-regulated pathways. J Immunol 2006;177(10):7233-41.
17. Danial N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. Cell 2004;116:205-19.
18. Ford C.M., Li S., Pickering J.C. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1843–51.
19. Li J., Bombeck C., Yang S. Nitric oxide suppresses apoptosis via interrupting caspase activation and mitochondrial dysfunction. J Biol Chem 1999;274(24):17325-33.
20. Lindmark E., Siegbahn A. Tissue factor regulation and cytokine expression in monocyte-endothelial cell cocultures. Effects of a statin, an ACE-inhibitor and a low-molecular-weight heparin. Thromb Res 2002;108(1):77-84.
21. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994;90:2056-69.
22. Mitsuke Y., Lee J.D., Shimizu H. et al. Nitric oxide synthase activity in peripheral PMN leukocytes in patients with chronic CHF. Am J Cardiol 2001;87(2):183-7.
23. Paegelow I., Trzeczak S., Bueckmann S. et al. Migratory responses of polymorphonuclear leukocytes to kinin peptides. Pharmacology 2002;66(3):153-61.
24. Souza D., Pinho V., Pesquero J. et al. Role of the bradykinin B2 receptor for the local and systemic inflammatory response. Br J Pharmacol 2003;139(1):129-39.
25. Van der Giet M., Erinola M., Zidek W. et al. Captopril and quinapril reduce reactive oxygen species. Eur J Clin Invest 2002;32(10):732-7.
26. Wysocki H., Siminiak T., Zozulinska D. et al. Evaluation of the effect of oral enalapril on neutrophil functions: comparison with the in vitro effect of enalapril and enalaprilat. Pol J Pharmacol 1995;47(1):53-8.