

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.13.002.2-004.6:616.124.2:577.125.8

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ И ЛИПИДНОГО СТАТУСА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Украинцева Д.Н.¹, Горшунова Н.К.²

¹ ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия, e-mail: ukr-dina@yandex.ru

² ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия, зав. кафедрой поликлинической терапии и ОВП; e-mail: gorsh@kursknet.ru

С целью определения особенностей поражения общей сонной артерии (ОСА), левого желудочка, липидного статуса проведено обследование 74 пожилых больных не осложненной АГ с различной выраженностью неспецифического эндогенного воспаления и 30 практически здоровых пожилых лиц. Выявлена различная выраженность неспецифического эндогенного воспаления, не зависящая от наличия гемодинамической перегрузки и параметров липидного спектра крови. Увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) в субклиническом диапазоне у пожилых больных АГ сопровождалось снижением устойчивости липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к окислению. Уровень СРБ являлся независимым фактором, ассоциированным с уменьшением окислительной резистентности атерогенных липопротеинов. Увеличение интенсивности неспецифического эндогенного воспаления сопровождалось утолщением комплекса интима-медиа ОСА без статистически значимых изменений распространенности атеросклеротического поражения сосуда и морфологических параметров миокарда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комплекс интима-медиа общей сонной артерии, устойчивость липопротеинов низкой плотности к окислению, С-реактивный белок, пожилой возраст.

PECULIARITIES OF TARGET ORGANS CHANGES AND LIPID STATUS OF ELDERLY PATIENTS WITH UNCOMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION ON THE BACKGROUND OF NON-SPECIFIC ENDOGENOUS INFLAMMATION

Ukraintseva D.N.¹, Gorshunova N.K.²

¹ Kursk state medical University of the Ministry of health of Russia, Kursk, Russia e-mail: ukr-dina@yandex.ru

² Kursk state medical University of the Ministry of health of Russia, Kursk, Russia, e-mail: gorsh@kursknet.ru

In the order to study the features of the lesion of common carotid artery (CCA), the left ventricle, the lipid status 74 elderly patients suffering from a not complicated AH with varying degrees of nonspecific endogenous inflammation and 30 practically healthy older persons were examined. Different levels of nonspecific endogenous inflammation that is not dependent on the availability of hemodynamic overload and parameters of the blood lipid spectrum were revealed. Increase of the of C-reactive protein (CRP) level in subclinical range in elderly patients with hypertension accompanied by a reduction of the low-density lipoprotein (LDL) resistance to oxidation. CRP level was an independent factor associated with the reduction of oxidative resistance of atherogenic lipoproteins. Increase of intensity of nonspecific endogenous inflammation accompanied by a thickening of the complex intima-media of a CCA without statistically significant changes in the prevalence of atherosclerotic lesions of the vessel and morphological parameters of myocardium.

Key words: arterial hypertension, intima-media thickness of the common carotid artery, resistance of LDL to oxidation, C-reactive protein, old age.

Введение. В научных публикациях последних лет появились сведения о непосредственном участии С-реактивного белка (СРБ) в атерогенезе через активацию системы комплемента, эндотелиальных клеток, образование комплексов с окисленными формами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [8, 13]. Взаимосвязь между уровнем СРБ и комплексом интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) объясняют влиянием медиаторов воспаления на усиление инфильтрации интимы моноцитами [14] и образованием в ней пенистых клеток [7], что является ранним этапом формирования атеросклеротической бляшки. Таким образом, эхогенность и толщина КИМ ОСА косвенно характеризуют активность атеросклеротического процесса и особенно важны в оценке выраженности эндогенного воспаления. Кроме того доказана связь гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с уровнем С-реактивного белка (СРБ) и эндотелиальной дисфункцией [6, 10]. Толщина стенки левого желудочка

и концентрическая гипертрофия положительно коррелируют с уровнем СРБ, а концентрическая гипертрофия ЛЖ признана независимым фактором риска субклинического атеросклероза [6, 15].

В формировании атероматоза интимы артерий, в прогрессировании атерогенеза при артериальной гипертонии основное значение имеет активация перекисного окисления в ЛПНП [11]. В результате окислительной модификации апопротеинов в ЛПНП происходит нарушение нормального взаимодействия ЛПНП с апоВ/Е-рецепторами, что приводит к усилению поглощения ЛПНП макрофагами и трансформации последних в пенистые клетки [3, 12]. Однако накопленные данные оставляют открытыми для обсуждения вопросы патогенетической значимости воспаления, в развитии и прогрессировании органических поражений на фоне АГ, взаимосвязи СРБ с состоянием липидного обмена и окислительной резистентностью ЛПНП у пациентов пожилого возраста на фоне гемодинамической перегрузки.

Цель исследования – определить особенности поражения органов-мишеней и липидного статуса у пожилых больных не осложненной АГ с различной выраженностью неспецифического эндогенного воспаления.

Материал и методы исследования. Исследуемый контингент составили 74 пациента пожилого возраста с АГ (основная группа), среди которых 65 (87,8%) женщин и 9 (12,2%) мужчин. Средний возраст обследованных $65,4 \pm 0,57$ лет: женщин – $63,8 \pm 0,5$, мужчин – $67,1 \pm 1,2$. В контрольную группу включили 30 практически здоровых лиц пожилого возраста: 27 женщин и 3 мужчины, средний возраст – $66,5 \pm 0,7$ года. Длительность АГ в среднем составила $12,34 \pm 1,18$ лет. Критериями исключения служили вторичные формы АГ, АГ III стадии, гипертонический криз на момент обследования, хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования, патология внутренних органов в стадии обострения, острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала обследования.

Всем пациентам проводили исследование липидного профиля энзиматическим колориметрическим методом (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ)) на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC-15» (Испания). Содержание ОХС, ХС ЛПВП в сыворотке

крови определяли с использованием реагентов «Новохол/200», «ЛВП-Холестерин-ново» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ), ТГ - набором «Триглицериды ФС «ДДС» (ЗАО «Диакон-ДС», РФ). Концентрацию холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W.T.Friedewald и соавт. (1972) при уровне ТГ ниже 4,5 ммоль/л (Кишкун, А.А., 2007). Результаты выражали в ммоль/л. (ВНОК, 2012).

Об окислительном потенциале ЛПНП судили по уровню малонового диальдегида (МДА) в ЛПНП, выделенных осаждающим реагентом из стандартного набора для определения ХС ЛПНП, при этом перекисное окисление липидов (ПОЛ) в сыворотке крови предварительно активировали водным раствором $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Куликова А.И. и соавт., 2008). Содержание МДА оценивали спектрофотометрически с помощью набора «ТБК-Агат» (Гаврилов В.Б. и соавт., 1987). Результаты выражали в мкмоль/л. Уровень СРБ (мг/л) определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе "Vitalab Flexor E" (Нидерланды) с использованием набора реагентов «Boo-Systems» (Испания).

Для оценки степени выраженности атерогенеза проводили ультразвуковое дуплексное сканирование ОСА на аппарате Prosound SSD Aloka α -5 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 (10) МГц. Определяли толщину КИМ и оценивали наличие атеросклеротических бляшек по общепринятой методике, предложенной Р. Pignoli (1986). За норму принимали толщину КИМ < 0,9 мм, утолщением считали толщину КИМ в пределах от 0,9 до 1,3 мм, критерием бляшки – толщину КИМ более 1,3 мм (ВНОК, 2010).

Геометрию сердца и сократительную способность ЛЖ изучали методом эхокардиографии с применением УЗ сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, гр) рассчитывали согласно методике R.G. Devereux и N. Reichek в соответствии с Пенсильванским соглашением (Penn-convention), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, $\text{гр}/\text{м}^2$) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), определяемой по формуле Du Bois D. Нормальной считалась масса миокарда при индексе ММЛЖ (ИММЛЖ) менее $125 \text{ г}/\text{м}^2$ у мужчин и менее $110 \text{ г}/\text{м}^2$ у женщин (ВНОК, 2010). Также вычисляли относительную толщину межжелудочковой перегородки (ОТМЖП), задней стенки ЛЖ (ОТЗСЛЖ), стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ), индекс левого предсердия (ИЛП).

Статистический анализ результатов исследования, представленных как $M \pm m$, M_e (медиана), нижняя и верхняя квартили (q_1 и q_3), проведен с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007, BIOSTAT. Различия между сравниваемыми группами, оцениваемые по критериям Стьюдента с поправкой Бонферрони, Н-теста Крускала-Уоллиса и U-теста Манна-Уитни признавались достоверными при $p < 0,05$. Связь между исследуемыми лабораторными и инструментальными показателями определена с помощью методов корреляционного анализа для переменных с нормальным и отличным от такового распределением – критериев Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для оценки степени независимого влияния изучаемых параметров на окислительную устойчивость ЛПНП применен метод множественного пошагового регрессионного анализа с расчетом стандартизованных регрессионных коэффициентов (β) методом наименьших квадратов.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время результаты исследования СРБ как предиктора сердечно-сосудистых осложнений интерпретируют следующим образом: при СРБ < 1 мг/л – риск сосудистых осложнений низкий, при СРБ от 1 до 3 мг/л – средний, СРБ более 3 мг/л – высокий [6]. В соответствии с данными рекомендациями основная группа обследованных лиц разделена на подгруппы. У 51,35% больных ($n=38$) выявлен уровень СРБ в пределах от 1 до 3 мг/л, 43,24% ($n=32$) - увеличение содержания СРБ ≥ 3 мг/л. Только у 5,41% пациентов ($n=4$) концентрация СРБ не превышала 1 мг/л, что соответствовало низкому риску сосудистых осложнений. Достоверных отличий по уровню СРБ между основной и контрольной группами не найдено ($2,90 \pm 0,16$ мг/л и $2,84 \pm 0,45$).

Данные относительно корреляционных взаимоотношений СРБ с показателями липидного обмена, представленные в литературе, противоречивы. Так, в работе Ridker Р.М. с соавт. СРБ и ЛПНП минимально коррелировали ($r=0,08$). Повышение концентрации СРБ имело прогностическое значение и при концентрации ЛПНП ниже уровня, рекомендованного для проведения первичной профилактики атеросклероза [9].

Результаты проведенного нами анализа липидного спектра крови в группах с различным уровнем субклинического воспалительного процесса отражены в табл. 1

Таблица 1.

Состояние липидного спектра крови у больных АГ с различной
 выраженностью эндогенного воспаления

Показатель	Основная группа (n=74)			Контрольная группа (n=30)
	СРБ <1,0 мг/л (n=4)	СРБ ≥1 и < 3,0 мг/л (n=38)	СРБ ≥3 мг/л (n=32)	
	1	2	3	
СРБ, мг/л	0,7±0,04	2,07±0,08 p1-2<0,05;	4,17±0,2 p1-3<0,05 p2-3<0,05	2,84±0,45 p1-4<0,05 p3-4<0,05
ОХС, ммоль/л	5,38±0,24	5,44±0,12	5,3±0,15	5,19±0,1
ТГ, ммоль/л	1,09±0,01	1,23±0,07	1,16±0,06	1,42±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,05	1,31±0,06	1,44±0,08	1,61±0,13
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,62±0,27	3,57±0,11	3,33±0,12	2,92±0,2

В настоящем исследовании у пациентов с различной выраженностью неспецифического воспаления наблюдалось повышение содержания ОХС при нормальном показателе ТГ. Статистически значимых различий по показателям липидного профиля крови и корреляционных взаимосвязей параметров липидного обмена с уровнем СРБ не найдено.

Интерес представлял анализ окислительной устойчивости атерогенных липопротеинов, поражения сердца и ОСА у пожилых больных с повышенным уровнем СРБ в субклиническом диапазоне. С помощью непараметрических критериев установлены достоверные различия между сравниваемыми группами по величинам МДА в ЛПНП (N=8,54; p<0,05). При высоком содержании СРБ (от 3 мг/л до 10 мг/л) определено снижение окислительной резистентности атерогенных липопротеинов. Так, у лиц с уровнем СРБ более 3 мг/л концентрация МДА в ЛПНП была выше как по сравнению с больными с низким уровнем субклинического воспаления (3,56;3,01;4,87 и 2,51;1,49; 3,11, p<0,05), так и пациентами со средним риском сердечно-сосудистых

осложнений (3,56;3,01;4,87 и 2,92; 2,1; 4,0, $p=0,01$). Достоверных различий по рассматриваемому параметру между больными АГ и практически здоровыми пожилыми лицами установлено не было.

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил прямую связь умеренной силы между уровнем СРБ и концентрацией МДА в ЛПНП ($r=0,44$; $p<0,001$). Методом множественного пошагового линейного регрессионного анализа выявлена независимая значимость уровня СРБ в снижении окислительной устойчивости ЛПНП ($\beta=0,359$, $p<0,05$): $Y=3,03+0,41*СРБ$ ($F=5,5$ $p<0,05$).

Оценка состояния органов-мишеней у больных АГ с различной выраженностью неспецифического эндогенного воспаления представлены в табл. 2.

Величина КИМ - индикатор выраженности воспалительного звена патогенеза атеросклероза [4]. В работах некоторых ученых определена положительная корреляционная связь между концентрацией СРБ в плазме крови и толщиной КИМ, но не найдено зависимости между СРБ и выраженностью атеросклеротического поражения ОСА [1, 2]. В нашем исследовании статистически значимое утолщение интимы сосуда регистрировалось у лиц с повышенным уровнем СРБ в субклиническом диапазоне, однако распространенность атеросклеротического поражения ОСА в данной группе не было наибольшей. Так, при выполнении ультразвукового исследования ОСА выявлены признаки атеросклеротического поражения сосуда в виде бляшек или утолщения КИМ более 1,3 мм у 13 (34,21%) больных с уровнем СРБ от 1 до 3 мг/л и 11 (34,38%) - с превышением концентрации СРБ 3 мг/л. Достоверной корреляционной связи между значением КИМ и выраженностью воспаления не установлено. Статистически значимых различий в параметрах, характеризующих структурное состояние миокарда ЛЖ, у пациентов основной группы не найдено.

Таким образом, уточнена взаимосвязь неспецифического эндогенного воспаления с состоянием липидного обмена, окислительной устойчивостью ЛПНП, поражением органов-мишеней на фоне АГ у лиц пожилого возраста. Для суждения об интенсивности липопероксидации у пожилых пациентов с АГ рекомендуется определять уровень СРБ как независимого ассоциированного с уменьшением устойчивости ЛПНП к окислительной модификации фактора.

Таблица 2.

Структурные изменения сердца и ОСА у больных АГ с различной выраженностью
 эндогенного воспаления

Показатель	Основная группа (n=74)			Контрольная группа (n=30)
	СРБ <1,0 мг/л (n=4)	СРБ ≥1 и < 3,0 мг/л (n=38)	СРБ ≥3 мг/л (n=32)	
	1	2	3	
СРБ, мг/л	0,7±0,04	2,07±0,08 p1-2<0,05;	4,17±0,2 p1-3<0,05 p2-3<0,05	2,84±0,45 p1-4<0,05 p3-4<0,05
КИМ, мм	-	0,91±0,03	1,03±0,05 p2-3<0,05	0,83±0,03 p3-4<0,05
ММЛЖ, г	278,63±21,41	238,1±14,74	256,14±12,15	165,72±13,83 p1-4<0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	89,76±2,86	85,39±4,42	85,24±4,32	67,90±4,31
ТМЖП, см	1,16±0,1	1,14±0,04	1,23±0,04	0,95±0,06 p3-4<0,05
ОТМЖП	0,47±0,04	0,49±0,02	0,51±0,02	0,42±0,03 p3-4<0,05
ТЗСЛЖ, см	1,28±0,05	1,1±0,04	1,15±0,03	0,94±0,04 p1-4<0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,05
ОТЗСЛЖ	0,52±0,03	0,47±0,02	0,48±0,02	0,41±0,03
ЛП, см	3,83±0,15	3,76±0,08	4,02±0,1	3,61±0,14 p3-4<0,05
ИЛП, см/м ²	1,25±0,12	1,39±0,04	1,34±0,05	1,51±0,08
ОТС ЛЖ	0,5±0,03	0,48±0,02	0,5±0,02	0,42±0,03

Выводы:

1. У лиц пожилого возраста выявлена различная выраженность неспецифического эндогенного воспаления, не зависящая от наличия гемодинамической перегрузки и параметров липидного спектра крови.
2. Уровень СРБ являлся независимым фактором, ассоциированным с уменьшением устойчивости ЛПНП к окислительной модификации.
3. Увеличение интенсивности неспецифического эндогенного воспаления сопровождалось утолщением КИМ ОСА без статистически значимых изменений распространенности атеросклеротического поражения сосуда и морфологических параметров миокарда.

Список литературы.

1. Дмитриев В.А. С – реактивный белок и интерлейкин – 6 при поражении органов – мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью / В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 55 - 61.
2. Куликов В.П. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от концентрации в крови гомоцистеина и С – реактивного белка / В.П. Куликов, И.В. Черникова, Г.И. Костюченко // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – Т. 120, № 2. – С. 93 – 99.
3. Титов В.Н. Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипопротеины (липидпереносящие макромолекулы) – единая функциональная система / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 3 – 10.
4. Титов В.Н. Особенности структуры, функции пулов межклеточной среды организма и их роль в патогенезе различных форм артериальной гипертонии / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 7. – С. 7 – 18.
5. Ledue T. Preanalytic and analytic sources of variations in CRP measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment / T. Ledue, N. Rifai // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, № 8. – P. 1258 – 1271.

6. Mehta S.K. Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation / S.K. Mehta, J.E. Rame, A. Khera, S.A. Murphy, R.M. Canham, R.M. Peshock, J.A. de Lemos, M.H. Drazner // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1385 – 1391.
7. Pepys M.B. C – reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1805 – 1812.
8. Radhakrishnan R. Gender Differences Between High – Sensitivity C – Reactive Protein and Intima Media Thickness Progression Abstract / R. Radhakrishnan // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – 73 p.
9. Ridker P.M. Comparison of C – reactive protein and low – density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker, N. Rifai, L. Rose // *Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1557 – 1565.
10. Salles G.F. Relation of Left Ventricular Hypertrophy with Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension / G.F. Salles, R. Fiszman, C.R.L. Cardoso, E.S. Muxfeldt // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50, № 4. – P. 723 – 728.
11. Spagnoli L.G. Role of Inflammation in Atherosclerosis / L.G. Spagnoli, E. Bonanno, G. Sangiorgi, A. Mauriello // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2007. – Vol. 48, № 11. – P. 1800 – 1815.
12. Stocker R. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis / R. Stocker, J.F. Jr. Keaney // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 1381 – 1478.
13. Tabuchi M. The association of C – reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis / M. Tabuchi, K. Inoue, H. Usui – Kataoka, K. Kobayashi, M. Teramoto, K. Takasugi, K. Shikata, M. Yamamura, K. Ando, K. Nishida, J. Kasahara, N. Kume, L.R. Lopez, K. Mitsudo, M. Nobuyoshi, T. Yasuda, T. Kita, H. Makino, E Matsuura // *Journal of Lipid Research*. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 768 – 781.
14. Torzewski M. C – reactive protein in the arterial intima. Role of C – reactive protein receptor – dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis* / M. Torzewski, C. Rist, R. F. Mortensen, T.P. Zwaka, M. Bienek, J. Waltenberger, W. Koenig, G Schmitz., V. Hombach, J. Torzewski // *Thrombosis and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20, № 9 – P. 2094 – 2099.
15. Tsioufis C. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C – reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension / C. Tsioufis, P. Stougiannos, A. Kakkavas, Toutouza M., Mariolis A., Vlasseros I., Stefanadis C., Kallikazaros I // *Am. J. Cardiology*. – 2005. – Vol. 96, № 2. – P. 252 – 256.

References.

1. Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V., Titov V.N. [et al.]. *Kardiologicheskij vestnik*. 2007, no. 2, pp. 55 - 61.
2. Kulikov V.P., Chernikova I.V., Kostjuchenko G.I. *Bjulleten' SO RAMN*. 2006, Vol. 120, no. 2, pp. 93 – 99.
3. Titov V.N. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2007, no. 1, pp. 3 – 10.
4. Titov V.N. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2007, no. 7, pp. 7 – 18.
5. Ledue T., Rifai N. *Clin. Chem*. 2003, Vol. 49, no. 8, pp. 1258 – 1271.
6. Mehta S.K., Rame J.E., Khera A. Murphy S.A., Canham R.M., Peshock R.M., de Lemos J.A., Drazner M.H. *Hypertension*. 2007, Vol. 49, no. 6, pp. 1385 – 1391.
7. Pepys M.B., Hirschfield G.M. *J. Clin. Invest*. 2003, no. 11, pp. 1805 – 1812.
8. Radhakrishnan R. *Stroke*. 2008, no. 39, 73 p.
9. Salles G.F., Fiszman R., Cardoso C.R.L., Muxfeldt E.S. *Hypertension*. 2007, Vol. 50, no. 4, pp. 723 – 728.
10. Ridker P.M., Rifai N., Rose L. Buring J.E., Cook N.R. *Engl. J. Med*. 2002, Vol. 347, no. 20, pp. 1557 – 1565.
11. Spagnoli L.G., Bonanno E., Sangiorgi G., Mauriello A. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007, Vol. 48, no. 11, pp. 1800 – 1815.
12. Stocker R., Keaney J.F. Jr. *Physiol. Rev*. 2004, Vol. 84, no. 4, pp. 1381 – 1478.
13. Tabuchi M., Inoue K., Usui – Kataoka H., Kobayashi K., Teramoto M., Takasugi K., Shikata K., Yamamura M., Ando K., Nishida K., Kasahara J., Kume N., Lopez L.R., Mitsudo K., Nobuyoshi M., Yasuda T., Kita T., Makino H., Matsuura E. *Journal of Lipid Research*. 2007, Vol. 48, no. 4, pp. 768 – 781.
14. Torzewski M., Rist C., Mortensen R. F., Zwaka T.P., Bienek M., Waltenberger J., Koenig W., Schmitz G., Hombach V., Torzewski J. *Thrombosis and Vascular Biology*. 2000, Vol. 20, no. 9, pp. 2094 – 2099.
15. Tsioufis C., Stougiannos P., Kakkavas A., Toutouza M., Mariolis A., Vlasseros I., Stefanadis C., Kallikazaros I. *Am. J. Cardiology*. 2005, Vol. 96, no. 2, pp. 252 – 256.