

Влияние омакора на экспрессию мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов у больных ишемической болезнью сердца

А.В. Панов, А.А. Тотолян*, М.Л. Гордеев, К.А. Сысоев*, Р.Я. Нильк, Е.А. Усова, С.С. Степанов, В.Ю. Козулин

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова*

Резюме

Увеличение количества операций коронарного шунтирования сопряжено с необходимостью активного внедрения методов, улучшающих ближайшие и отдаленные результаты этих вмешательств. В механизмах развития и прогрессирования атеросклероза в шунтирующем материале предполагается опосредованная роль системы хемокинов. В последние годы проведен целый ряд исследований, позволяющих рассматривать ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты в качестве дополнительного средства для улучшения исходов оперативного лечения ишемической болезни сердца. В настоящем исследовании показано, что применение омакора в дозе 2 г/сутки в течение 14 дней до коронарного шунтирования приводит к увеличению содержания мРНК CCR1, CCR3 и CCR5 в аорте и большой подкожной вене. Экспрессия хемокиновых рецепторов CCR1 в крови на фоне омакора приближается к уровню здоровых лиц.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, хемокины.

Effect of Omacor on the expression of chemokine and chemokine receptors mRNA in patients with coronary artery disease

A.V. Panov, A.A. Totolyan*, M.L. Gordeev, K.A. Sysoev*, R.Ya. Nilk, E.A. Usova, S.S. Stepanov, V.Yu. Kozulin
Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology center, St. Petersburg

* St. Petersburg Pavlov State Medical University

Resume

The increase of quantity of coronary artery bypass graft surgery is interfaced to necessity of active introduction of the methods which improve the nearest and remote results of these interventions. The mediated role of chemokine system is supposed in mechanisms of development and progressing of atherosclerosis in a shunting material. The researches which were performed during the last years allow to consider that ω -3 polyunsaturated fat acids as additional means for improvement of outcomes of surgery treatment of coronary artery disease. In our research it was shown that the administration of OMACOR in a dose 2,0 g daily within 14 days before coronary artery bypass graft surgery leads to maintenance increase of mRNA CCR1, CCR3 and CCR5 in the aorta and the great saphenous vein. The expression of chemokine receptors CCR1 in blood against OMACOR comes nearer to the level in healthy individuals.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass graft surgery, ω -3-polyunsaturated fat acid, chemokines.

Статья поступила в редакцию: 01.12.08. и принята к печати: 04.12.08.

Введение

Одним из важнейших способов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда. Между тем выполнение реваскуляризации миокарда у больного ИБС не приводит к его излечению. Сам факт выполнения коронарного шунтирования (КШ) отражает наличие выраженного и часто распространенного атеросклероза. Приблизительно у 10% больных, перенесших операцию КШ, происходит окклюзия венозных аорто-коронарных шунтов в течение 2 месяцев после операции и еще у 10% — в течение 1 года после операции [1]. В одном из проспективных наблюдений после КШ, отмечено возобновление клиники стенокардии у 30% больных в течение первого года, у 46% — по прошествии 3 лет, и у 50% — по прошествии 8 лет [2]. Рецидив стенокардии у российских пациентов через год после операции КШ достигает 20–25% [3]. Отличительной особенностью па-

циентов РФ, подвергающихся КШ, является сочетание множественных факторов риска, низкая приверженность к рекомендациям в послеоперационном периоде.

Представляют интерес данные недавно опубликованного анализа, выполненного у пациентов, участвовавших в проекте TNT — **Treating to New Targets** [4]. Из общей выборки исследования TNT, включающей 10001 пациента, были отобраны 4654 пациента, у которых в анамнезе имелись указания на выполненную операцию КШ. Согласно проведенному анализу было установлено, что конечные точки (коронарная смерть, инфаркт миокарда, случаи успешной реанимации при кардиальной смерти, инсульт и пр.) достоверно чаще встречались в группе пациентов, имевших в анамнезе указания на перенесенную операцию КШ. Кумулятивная частота всех сердечно-сосудистых событий составила соответственно 11,4% и 8,5%, $p < 0,0001$. Таким образом, проведенный анализ является очевидным свидетельством высокого

сердечно-сосудистого риска пациентов, перенесших КШ. Учитывая рост числа операций КШ, достаточно высокое число послеоперационных сердечно-сосудистых событий, связанных с рецидивом клиники ИБС, актуальным представляется разработка новых способов улучшения исходов операций КШ.

Одним из многообещающих направлений в лечении ИБС является применение ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК). В начале 80-х годов Dyerberg J. и Bang H. выявили взаимосвязь низкого уровня сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Гренландии с потреблением большого количества морепродуктов с высоким содержанием ω -3 ПНЖК. Было установлено, что в плазме крови жителей Гренландии, по сравнению с датчанами, регистрировались более высокие концентрации эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот при низком содержании линолевой и арахидоновой [5]. Позже эти данные были подтверждены в многоцентровом исследовании GISSI-Prevenzione. Проспективное рандомизированное открытое со слепой оценкой конечных точек исследование ω -3 ПНЖК (1 г/сутки, на протяжении в среднем 3,5 лет) у 11 324 больных, перенесших инфаркт миокарда, показало, что даже при использовании рациональной диеты, современного лечения (аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины) включение в терапию ω -3 ПНЖК сопровождалось снижением смертности от всех причин и смерти от некоторых видов сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности внезапной смерти [6]. Появилось сообщение о сниженном ω -3-индексе (суммарное содержание ЭПК и ДГК) в эритроцитах у пациентов, переносящих острый коронарный синдром [7]. В только что законченном крупном рандомизированном исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study, 18 645 пациентов) установлено, что дополнительное назначение к статинам ЭПК (1,8 г/сутки в течение 4,6 лет) при гиперхолестеринемии привело к снижению числа внезапных смертей, фатального инфаркта миокарда и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что эффект ЭПК не зависел от его влияния на уровень липопротеинов низкой плотности [8]. В 2005 году были опубликованы результаты пилотного исследования по применению ω -3 ПНЖК в профилактике фибрилляции предсердий после КШ. Установлено, что назначение ω -3 ПНЖК в дозе 2 г/сутки во время госпитализации пациентов, проходящих КШ, существенно снижало частоту послеоперационной фибрилляции предсердий (54,4%) и приводило к сокращению периода пребывания в стационаре [9]. Аналогичные данные были получены нами в исследовании АКЦИОМА [10]. Наконец, в только что законченном исследовании GISSI-HF применение ω -3 ПНЖК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью приводило к снижению смертности и числа госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами [11].

Литературные данные последних лет свидетельствуют о противовоспалительных свойствах ω -3 ПНЖК. В плацебо-контролируемом исследовании OCEAN (Omacor Carotid EndArterectomy iNtervention) показано, что назначение омакора (лекарственный препарат, в состав которого входят высокоочищенные ω -3 ПНЖК,

в том числе ДГК и ЭПК) в дозе 2 г/сутки до операции эндартерэктомии сонных артерий приводило к снижению активности интерлейкина-6 (IL-6) и уровня металлопротеаз в удаленных бляшках. В настоящее время атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс, являющийся основой формирования как самой атеросклеротической бляшки, так и повреждения стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией сосуда. В механизме развития и поддержания хронического воспаления при атерогенезе большое значение имеет дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами. Все составляющие этих процессов происходят при непосредственном участии хемокинов (хемотактических цитокинов) — регуляторов практически всех реакций межклеточного взаимодействия [12, 13, 14].

В настоящей работе проведен анализ эффектов омакора на экспрессию мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в крови и тканях крупных сосудов (аорты, поверхностной вены бедра и внутригрудной артерии) у пациентов ИБС.

Материалы и методы

Обследовано 75 пациентов ИБС (65 мужчин и 10 женщин), подготовленных к КШ. Средний возраст составил $58,4 \pm 8,8$ лет. 28 больных дополнительно к базисной терапии (бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) в течение 14 дней до операции получали омакор (Solvay Pharma) в дозе 2 г/сутки. Материалом для исследования являлись венозная кровь, а также образцы тканей аорты, поверхностной вены бедра и внутригрудной артерии, полученных во время операции. В качестве контрольной группы исследовалась кровь 10 здоровых добровольцев. Определяли мРНК эотаксина, эотаксина 2, IL-8, MIP-1 alpha, MIP-1beta и RANTES, а также рецепторов CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1 и CXCR2.

Выделение РНК из тканей

В пластиковую пробирку типа «Эппендорф» емкостью 1,5 мл, содержащую 300 мкл лизирующего раствора D, вносили фрагмент (~ 0,005 г) ткани сосуда. Затем помещали пробирку в ультразвуковую мойку FinnSonic (65 °C) на 30 мин. По окончании лизиса добавляли 400 мкл изопропанола и перемешивали пробу на вортексе в течение 3–5 сек. Пробирки центрифугировали при 14000 об/мин в центрифуге Eppendorf (модель 5415 R) при 4 °C в течение 5 мин. Удаляли надосадочную жидкость. Добавляли к осадку 500 мкл 70 % раствора этанола и 3–5 раз аккуратно переворачивали пробирку. Центрифугировали пробирку при 14000 об/мин (4 °C) в течение 5 мин. Удаляли надосадочную жидкость. Добавляли к осадку 500 мкл ацетона и 3–5 раз аккуратно переворачивали пробирку, центрифугировали ее при 14000 об/мин в течение 5 мин и удаляли надосадочную жидкость. Высушивали осадок при 65 °C в течение 5 мин и растворяли его в 50 мкл ДЭПК–H₂O при 65 °C в течение 10 мин.

Выделение РНК из периферической крови

К 100 мкл крови, взятой с ЭДТА, добавляли 1000 мкл ТЕ-буфера, перемешивали на вортексе и центрифугировали при 14000 об/мин. После удаления надосадка процесс отмывки повторяли. Далее к 100 мкл осадка до-

бавляли 300 мкл раствора D, содержимое перемешивали на вортексе и пробирку помещали на 5 мин. в термостат при 65 °С. Далее выделение проводили, как описано выше (добавление изопропанола и т. д.).

Обратную транскрипцию проводили с помощью набора «Реверта» (Амплисенс, Москва, Россия) согласно инструкции производителя.

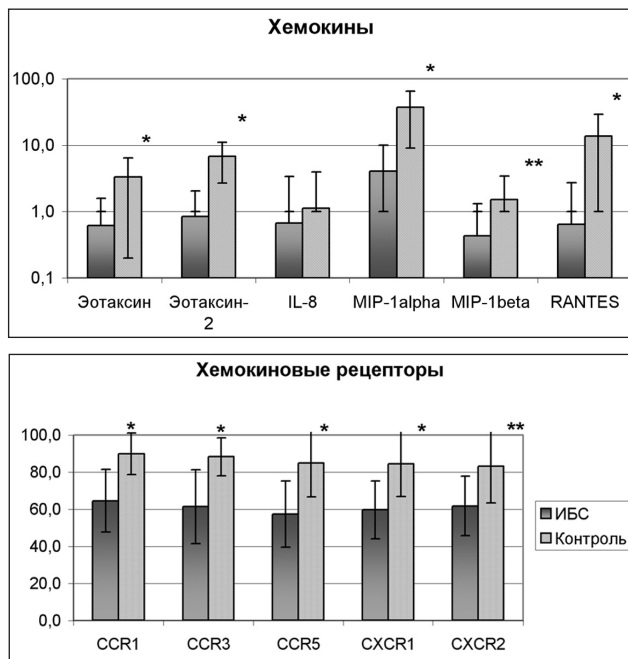
Следующим этапом являлась постановка полимеразно-цепной реакции (ПЦР) со специфическими праймерами (табл. 1). Режим ПЦР: денатурация ДНК при 95 °С — 4 мин., 30 циклов амплификации (95 °С — 30 с., 60 °С — 30 с., 72 °С — 30 с.), элонгация 72 °С — 7 мин.

В качестве референс-гена использовали бета-актин. Визуализацию полученных ПЦР-продуктов осуществляли в 1,5 % агарозном геле окрашенным бромистым этидием при УФ освещении на трансиллюминаторе «Волна» (Россия). Полуколичественную оценку проводили с помощью программы Gel-Pro, принимая за 100 % интенсивность флуоресценции бета-актина. Далее проводили обратную транскрипцию. Затем ПЦР со специфическими праймерами. Далее электрофорез в агарозном геле и фотографирование на цифровую камеру. В заключение проводили полуколичественную оценку интенсивности флуоресценции специфических бэндов относительно бета-актина. Полученные данные о содержании мРНК хемокинов и рецепторов сопоставлялись с контролем и оценивались в зависимости от вида терапии и клинико-функциональных характеристик.

Результаты исследования и их обсуждение

По сравнению с контролем у пациентов с ИБС наблюдалось достоверное (за исключением IL-8) снижение содержания мРНК хемокинов и рецепторов в крови по сравнению с контролем (рис. 1). Для исследованных хемокинов установлено активное участие в процессах развития и прогрессирования атеросклероза [15]. Прежде всего, это определяется непосредственным участием хемокинов в проникновении лейкоцитов в глубокие слои сосудистой стенки [16]. В свою очередь, благодаря экспрессии хемокиновых рецепторов на гладкомышечных клетках и фибробластах происходит дополнительная стимуляция продукции хемокинов привлеченными лейкоцитами, вследствие чего происходит усиление воспалительных реакций и их постоянная стимуляция. Отмеченное в нашем исследовании снижение экспрес-

Рисунок 1. Сравнение экспрессии мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с контролем (*p < 0,01, ** p < 0,001)



Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; IL (interleukin) — интерлейкин; MIP (Macrophage inflammatory protein) — макрофагальный воспалительный протеин; RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cells Expressed and Secreted) — цитокин синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами.

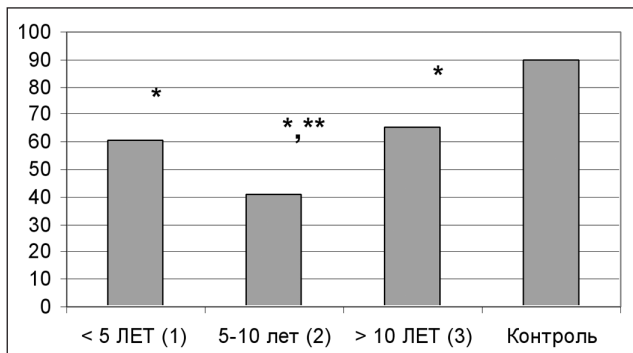
сии мРНК хемокинов и соответствующих рецепторов в крови у пациентов с ИБС может быть объяснено истощением функциональных резервов лейкоцитов секретировать хемокины вследствие постоянного вовлечения клеток крови в воспалительный процесс при атеросклерозе. Следует подчеркнуть, что нами установлено прогрессивное снижение активности мРНК CCR1 в крови пациентов ИБС в зависимости от длительности заболевания. Экспрессия рецептора у больных ИБС была ниже по сравнению с контрольной группой. Более того, при анамнезе ИБС более 5 лет содержание мРНК CCR1 было достоверно ниже по сравнению с пациентами, имеющими длительность заболевания менее 5 лет (рис. 2). Таким образом, активность в крови хемокинов, взаимодействующих с CCR1 (MIP-1beta и RANTES),

Таблица 1

ДАННЫЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ПРАЙМЕРАХ

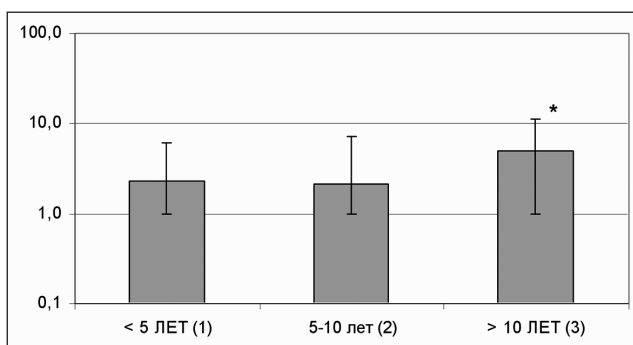
Название	Прямой праймер	Обратный праймер	Длина ампликона, п. н.
β-актин	CCAAGGCCAACC GCGAGAAGATGAC	AGGGTACATGGTGGTGCCGCCAGAC	587
CCL3/MIP-1α	GCCCGGTGTCATCTTCCTAACCAAGC	AGGGGACAGGGGAAGTCTCAGAGCAA	353
CCL4/MIP-1β	TGCTGCTTTTCTTACACCGCGAGGAA	AGAAGGGACAGGAAGTGCAGAGAGGA	291
CCL5/RANTES	CCCCGTGCCACATCAAGGAGTATTT	CGTCCAGCCTGGGGAAGGTTTTTGTA	316
CCL11/эотаксин	ACCACCTCTCACGCCAAAGCTCACAC	CGGCACAGATATCCTTGCCAGTTTG	263
CCL24/эотаксин-2	CACATCATCCCTACGGGCTCT	GGTTGCCAGGATATCTCTGGACAGGG	288
CXCL8/IL-8	GTGGCTCTCTTGGCAGCCTTCTGAT	TCTCCACAACCTCTGCACCCAGTTT	253
CCR1	CAACTCCGTGCCAGAAGGTGAA	GCCAGGGCCCAATGATGAT	421
CCR3	GAGCCCGGACTGTCACTTTTG	CAGATGCTTGCTCCGCTCACAG	410
CCR5	CTGGCCATCTCTGACCTGTTTTTC	CAGCCCTGTGCCTCTTCTCTCAT	487
CXCR1	GGCTGCTGGGGACTGTCTATGAAT	GCCCGGCCGATGTTGTTG	383
CXCR2	CCGCCCATGTGAACCAGAA	AGGGCCAGGAGCAAGGACAGAC	427

Рисунок 2. Показатели экспрессии мРНК CCR1 в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от длительности заболевания по сравнению с контролем



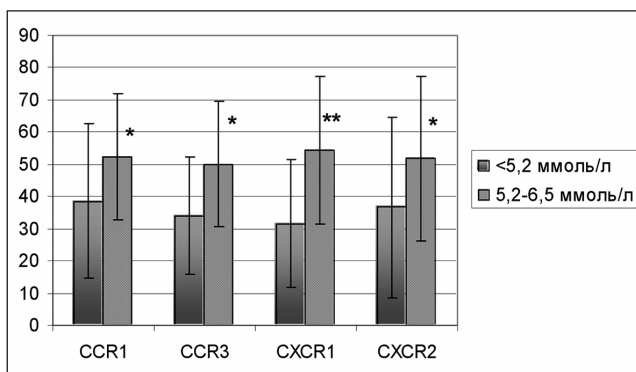
Примечания: $p < 0,01$ (*) по сравнению с контролем, (**) по сравнению с группой 1.

Рисунок 3. Экспрессия мРНК MIP-1beta в тканях поверхностной вены бедра у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от длительности заболевания



Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с группами 1 и 2.

Рисунок 4. Содержание мРНК хемокиновых рецепторов в тканях аорты пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня холестерина

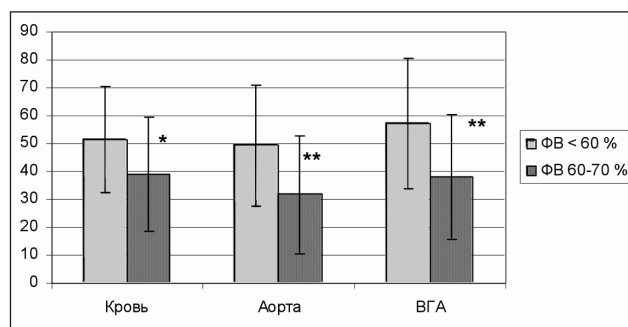


Примечания: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

снижается при ИБС и достигает минимальных значений при длительности заболевания более 5 лет. С другой стороны, при изучении содержания мРНК MIP-1beta в тканях поверхностной вены бедра установлено, что уровень экспрессии данного хемокина максимален при длительности ИБС более 10 лет (рис. 3). Можно предполагать компенсаторную активацию фибробластов, эндотелия и гладкомышечных клеток венозной системы у пациентов с длительным сроком ИБС.

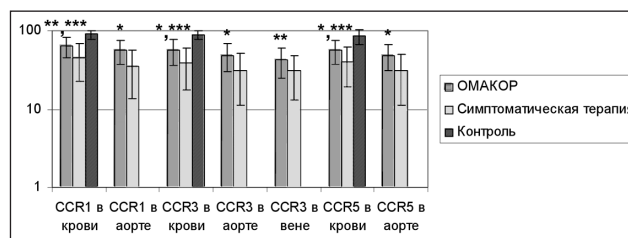
В следующем фрагменте исследования изучалась экспрессия хемокиновых рецепторов и соответствующий

Рисунок 5. Содержание мРНК CXCR1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в крови и тканях сосудов в зависимости от показателей фракции выброса



Примечания: ФВ – фракция выброса; ВГА – внутренняя грудная артерия; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Рисунок 6. Показатели экспрессии мРНК хемокиновых рецепторов в крови и сосудах у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной терапии



Примечания: различия достоверны между группами пациентов при * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

ющих лигандов в зависимости от особенностей клинико-лабораторных и инструментальных показателей в анализируемой группе больных. Нами установлены взаимосвязи между особенностями рецепторной организации системы хемокинов в различных тканях, уровнем холестерина и сократительной способности миокарда. При изучении активности мРНК хемокиновых рецепторов в тканях аорты было обнаружено повышение экспрессии мРНК CCR1, CCR3, CXCR1 и CXCR2 в группе лиц с уровнем холестерина свыше 5,0 ммоль/л (рис. 4). Полученные данные свидетельствуют о повышенной активности клеток ткани аорты пациентов с гиперхолестеринемией к синтезу хемокиновых рецепторов по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения холестерина.

При сопоставлении содержания мРНК CXCR1 в крови, тканях аорты и внутренней грудной артерии в зависимости от фракции выброса (ФВ) оказалось, что при сниженной сократительной способности миокарда (ФВ менее 55 %) уровень экспрессии рецептора был достоверно выше, чем при нормальных показателях (рис. 5). Таким образом, у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка наблюдается повышение экспрессии мРНК рецептора к IL-8.

Влияние омакора на показатели экспрессии мРНК хемокинов и рецепторов у пациентов ИБС представлены на рис. 6. Применение омакора сопровождалось повышением содержания мРНК CCR1, CCR3, CCR5 в крови, аорте и тканях поверхностной вены бедра. Более того, экспрессия хемокиновых рецепторов CCR 1 в крови приближалась к показателям здоровых лиц контрольной группы. Из полученных данных можно заключить, что

омакор увеличивает функциональные резервы синтеза мРНК СС-хемокиновых рецепторов как местно, так и системно.

Многочисленные свидетельства активного воспалительного процесса при клинически манифестированных формах атеросклероза предполагают потенциальный благоприятный эффект противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако результаты применения современных противовоспалительных средств принесли разочарование в отношении их эффектов при заболеваниях, связанных с атеросклерозом. Так, селективный ингибитор циклооксигеназы-2 рофекоксиб был отозван фирмой-производителем в связи со связанным с его применением повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта [17]. Поводом для такого поступка явились данные об эффектах рофекоксиба в отношении предупреждения рецидивирования полипов толстого кишечника в исследовании APPROVE. В ранее проведенном сравнительном исследовании VIGOR большую частоту сердечно-сосудистых событий в группе рофекоксиба по сравнению с неселективным противовоспалительным препаратом напроксеном объясняли защитным действием последнего [18]. Однако проведенный в дальнейшем специальный анализ большого количества испытаний не подтвердил гипотезы о кардиопротективном действии напроксена [19]. По крайней мере, напроксен не увеличивал частоту сердечно-сосудистых осложнений. Исследования эти были так называемыми наблюдательными эпидемиологическими, материалом для них служили большие массивы данных о группах людей, принимавших или не принимавших те или иные нестероидные противовоспалительные средства.

В нашем исследовании установлена динамика экспрессии хемокинов и их рецепторов на фоне применения омакора. Вмешательство омакора в важнейшее звено воспалительного процесса — систему хемокинов — предполагает наличие у препарата противовоспалительного потенциала, который сегодня связывают с несколькими механизмами. Известно, что исходным веществом, из которого синтезируются важнейшие медиаторы воспаления лейкотриены, является арахидоновая кислота. Количество синтезируемых лейкотриенов зависит не только от активации ферментов, высвобождающих арахидоновую кислоту, но также и от мембранных концентраций арахидоновой кислоты. Показано, что у пациентов с высоким риском атеросклеротических осложнений отношение арахидоновая кислота/ЭПК можно использовать в качестве маркера атерогенности [20]. Получены данные, свидетельствующие о том, что неблагоприятные эффекты арахидоновой кислоты могут быть нивелированы ЭПК за счет нескольких механизмов, включая конкурентное ингибирование за циклооксигеназы и липооксигеназы. Эйкозаноиды, образующиеся из ЭПК, характеризуются менее выраженными воспалительными и тромбогенными эффектами [21]. Кроме конкуренции ЭПК с арахидоновой кислотой, ДГК может оказывать прямое воздействие на агрегацию тромбоцитов.

Влияние ω -3 ПНЖК на воспаление может быть обусловлено не только воздействием на процесс выработки эйкозаноидов, но также активацией рецепторов клеточного ядра, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPARs). Известно, что жирные кис-

лоты, дериваты жирных кислот и эйкозаноиды являются физиологическими активаторами факторов транскрипции PPAR [22]. Как активаторы PPAR-альфа, так и активаторы PPAR-гамма ингибируют синтез эндотелина-1, принимают участие в иницировании апоптоза, снижают выработку молекул адгезии и, наконец, модулируют экспрессию хемокинов [23]. Имеются единичные сравнительные наблюдения, которые свидетельствуют о выраженном воздействии ω -3 ПНЖК на активацию рецепторов PPAR. Так, показано, что при одинаковой аффинности ЭПК и олеиновой кислоты к рецепторам PPAR-альфа, только ЭПК активирует рецепторы в гепатоцитах [24]. Что касается ДГК, то установлено ее положительное влияние на сосудистую стенку, аналогичное эффекту активации PPAR-альфа [25].

Положительные эффекты ω -3 ПНЖК в отношении клинических конечных точек в приведенных выше исследованиях определили включение созданных на их основе таких лекарственных препаратов, как омакор в российские и международные рекомендации по лечению ИБС [26, 27]. Литературные данные и результаты проведенного исследования позволяют предполагать связь благоприятного действия препарата с его противовоспалительными свойствами. Отличные от традиционных противовоспалительных средств фармакодинамические характеристики омакора могут иметь значение в установленных клинических эффектах препарата.

Выводы.

1. Больные ИБС после КШ относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска.
2. Показатели экспрессии мРНК хемокинов и рецепторов в крови пациентов, переносящих операцию КШ, снижены по сравнению со здоровыми лицами. Показатели экспрессии мРНК CCR1, CCR3 и CCR5 и MIP-1beta у этих больных зависят от длительности заболевания; содержание CCR1, CCR3, CXCR1 и CXCR2 в тканях аорты зависит от уровня общего холестерина; показатели экспрессии мРНК CXCR1 в крови и тканях сосудов зависят от значений ФВ.
3. Применение омакора в дозе 2 г/сутки в течение 14 дней до КШ приводит к увеличению содержания мРНК CCR1, CCR3 и CCR5 в аорте и большой подкожной вене. Экспрессия хемокиновых рецепторов CCR1 в крови на фоне омакора приближается к уровню здоровых лиц.
4. Модулирующее влияние омакора в отношении экспрессии хемокинов и хемокиновых рецепторов, установленные клинические эффекты препарата в контролируемых исследованиях позволяют предполагать его благоприятное действие в отношении отдаленного прогноза у больных ИБС после КШ.

Литература

1. Domanski M.J., Borkowf C.B., Campeau L., et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass grafts (PostCABG) trial. Post-CABG trial Investigators. J Am Coll Cardiol 2000;36:1877–83.
2. Charlson M., Waynelson O. Five-year results after coronary bypass surgery. N Engl J Med 2003;348:1456–63.
3. Кулешова Э.В., Казенов П.А., Лоховинина Н.Л. и соавт. Влияние операции коронарного шунтирования на ишемию миокарда (по данным холтеровского мониторирования). Вестник аритмологии 2000;20:44–48.

4. Shah S.J., Waters D.D., Barter P., et al. **Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery.** *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1938–43.
5. Bang H., Dyerberg J., et al. **The composition of the Eskimo food in Northwestern Greenland.** *Am J Clin Nutr* 1980;33:2657–66.
6. Marchioli R., et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the GISSI-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
7. Harris W., Reid K., Sands S., Spertus J. Red blood cell omega-3 fatty acids in acute coronary syndrome patients. *Circulation* 2007;115(8):267.
8. Yokoyama M., et al. Fish oil bolsters statin reduction of coronary events 2007;369:1090–1098.
9. Calo L., Bianconi L., Collivichchi F. et al. **Prevention of atrial fibrillation by n-3 polyunsaturated fatty acids after coronary artery bypass grafting.** *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723–8.
10. Панов А.В., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я., Усова Е.А., Тотолян А.А., Сысоев К.А. Применение омакора у пациентов с ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;4:41.
11. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com Published online August 31, 2008 DOL:10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
12. Papadopoulou C., Corrigan V., Taylor P.R., and Poston R.N. The role of the chemokines MCP-1, GRO- α , IL-8 and their receptors in the adhesion of monocytic cells to human atherosclerotic plaques. *Cytokine* 2008;43:181–186.
13. Boisvert W.A. Modulation of atherogenesis by chemokines. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2004;14:161–165.
14. Charo I.F., Taubman M.B. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004;95:858–866.
15. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;147:213–225.
16. van Buul J.D., Hordijk P.L. Signaling in leukocyte transendothelial migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:824–833.
17. Topol E.J. Failing the public health — rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707–1709.
18. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., et al. for The VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520–1528.
19. Juni P., Nartey L., Reichenbach S., Sterchi R., Dieppe P.A., Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021–2029.
20. Holler C., Auinger M., Ulberth F., et al. **Eicosanoid precursors: potential factors for atherogenesis.** *Perit Dial Int* 1996;16:Suppl. S250–3.
21. James M., Gibson R., Cleland L. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343S–8S.
22. Forman B., Chen J., Evans R. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4312–7.
23. Kris-Etherton P., Harris W., Appel L. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747–57.
24. Jump D. The biochemistry of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2002;277:8755–8.
25. Diep Q., Amiri F., Touyz R., et al. **PPAR- α activator effects on Ang II-induced vascular oxidative stress and inflammation.** *Hypertension* 2002;40:866–71.
26. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1334–81.
27. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр. Приложение 4 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2008;7(6):40.