

Корвітин знижує високий вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих з гострим інфарктом міокарда

Н.О. Рижкова, Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко

ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ;
e-mail: tala.ruzh@mail.ru

Вивчали вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих, яка є новим додатковим маркером, що дає змогу оцінити метаболічну активність фагоцитів і активність запалення у хворих з гострим інфарктом міокарда і можливості її корекції корвітином. Обстежено 15 практично здорових осіб, у яких вміст мієлопероксидази становив $74,5 \pm 16,3$ нг/мл, 13 пацієнтів зі стабільною стенокардією, у яких вміст цього ферменту був $218,4 \pm 30,9$ нг/мл і 60 хворих з гострим інфарктом міокарда в динаміці лікування. Під час вступу до стаціонару у них вміст мієлопероксидази становив $606,0 \pm 59,3$ нг/мл. Профіль вмісту цієї речовини у хворих, яким було призначене стандартне лікування (без застосування корвітину), фактично не змінювався до 7-ї доби. У хворих, що отримували корвітин, дія цього препарату була неоднозначною і залежала від початкового вмісту мієлопероксидази. У пацієнтів з початково нормальним вмістом мієлопероксидази в плазмі крові (16,7%) в динаміці лікування спостерігається незначне її збільшення, тоді як у пацієнтів з високим початковим вмістом (83,3%), навпаки, реєструється зниження вмісту ферменту.

Ключові слова: інфаркт міокарда; мієлопероксидаза; корвітин

ВСТУП

Ідентифікація чинників, котрі беруть участь у патогенезі атеросклерозу, зокрема таких, що сприяють оксидативному стресу та призводять до окиснення ліпідів, розвитку запалення й аутоімунних реакцій - вельми цікава наукова тема. Одним з таких чинників є мієлопероксидаза [1, 2], яка була виділена з лейкоцитів Agner [3]. Найбільша її кількість міститься в нейтрофілах – основних клітинах вродженого імунітету, складаючи близько 5% усього об'єму клітини. Цей фермент відноситься до чинників, вміст яких не залежить від стимуляції клітини, а цілком визначається кількістю речовини, синтезованої в процесі гранулопоезу. Мієлопероксидаза рідко визначається в зрілих моноцитах і практично зникає при перетворенні моноцитів на тканинні макрофаги. У макрофагах і інших клітинах організму вона відсутня [4].

Фізіологічна функція мієлопероксидази

полягає у формуванні високореактивних прооксидантів у межах фагосоми та знищенні мікроорганізмів у клітинах вродженого імунітету [4]. Оксидативний стрес клітин вродженого імунітету у відповідь на інфекційні агенти або пошкодження клітин іншої етіології асоціюється зі змінами ліпідного метаболізму, направлено на нейтралізацію токсичного ефекту ендотоксинів. До певного моменту ці зміни корисні в захисті організму від інфекції. Проте зі збільшенням сили і тривалості патологічного процесу збільшується і ризик розвитку атеросклерозу внаслідок стимуляції окиснення ліпопротеїнів. Ці зміни відбуваються в результаті порушення про- і антиоксидантної рівноваги, а також функціональної активності клітин вродженого імунітету [5].

Як висококатіонний білок мієлопероксидаза здатна зв'язуватися з такими електронегативними поверхнями, як ендотеліальна

© Н.О. Рижкова, Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко

стінка, ліпопротеїни або протеоглікани [6]. Показано, що при гострому запаленні вона виділяється фагоцитами в кровоносне русло, може визначатися на ендотеліальній поверхні, усередині ендотеліальних клітин і в субендотеліальному просторі. В цих місцях вона може вступати в реакцію з перекисом водню, що утворився за допомогою судинної НАДФ-оксидази, модулюючи NO-залежний сигнал. Оксидативні реакції, які каталізують субендотеліально локалізовану мієлопероксидазу, є причиною ендотеліальної дисфункції [7, 8]. Крім того, вона взаємодіє з тромбоцитами і активує їх набагато сильніше, ніж класичні активатори тромбоцитів [9].

Існує багато літературних даних про участь мієлопероксидази в патогенезі атеросклерозу з ідентифікацією цього ферменту в атеросклерозних бляшках або підвищенні її вмісту в плазмі крові [2, 7, 10]. Проте можливого цілеспрямованого терапевтичного впливу на вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих з гострим інфарктом міокарда в літературі ми не зустріли.

Одним з відомих модуляторів різних ферментів є біофлавоноїд кверцетин і, зокрема, його водорозчинна форма – корвітин, що має антиоксидантну дію [11]. Клінічними дослідженнями показано, що ця лікарська форма кверцетину зменшує реперфузійні порушення коронарного кровообігу в серці, покращує гемодинаміку і кардіодинаміку, зменшує об'єм некротизованого міокарда і проявляє антиаритмічну дію [12].

Мета нашої роботи – вивчення вмісту мієлопероксидази в плазмі крові хворих з гострим інфарктом міокарда і можливості її корекції корвітином.

МЕТОДИКА

Нами було обстежено 15 практично здорових осіб, 13 пацієнтів зі стабільною стенокардією і 60 з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST на ЕКГ на час надходження в стаціонар до початку планової

медикаментозної терапії, а також до початку проведення реперфузійної терапії, і на 7-му добу стаціонарного лікування. У всіх хворих з гострим коронарним синдромом при подальшому спостереженні був діагностований гострий інфаркт міокарда із зубцем Q. Середній вік цих пацієнтів становив $55,8 \pm 2,0$ років. Це збігається з іншими групами, що вивчаються. Медикаментозну терапію проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Асоціації кардіологів України з лікування хворих з гострим коронарним синдромом [13].

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда були розділені на 2 групи. 1-ша група (12 чоловік) отримували лише стандартну терапію з проведенням інтервенційних втручань, антитромботичних препаратів, β -блокаторів та інших. 2-га група (48 чоловік), крім стандартного лікування, отримувала корвітин (Борщагівський ХФЗ, Україна) внутрішньовенно згідно з інструкцією застосування препарату.

Вміст мієлопероксидази в плазмі крові визначали методом ІФА з використанням тест-системи «eBioscience» (Австрія) згідно з інструкцією виробника. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі iEMS Labsystems (Фінляндія).

При статистичній обробці результатів використовували програму «Microsoft Excel». Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчили, що у хворих зі стабільною стенокардією у середньому вміст мієлопероксидази був підвищений порівняно з контролем ($218,4 \pm 30,9$ та $74,5 \pm 16,3$ нг/мл відповідно, $P < 0,05$). На підвищення цього показника вказували й інші автори [7]. Визначення вмісту мієлопероксидази методом проточної цитометрії у хворих зі стабільною стенокардією і наявністю атеросклерозу коронарних артерій зі стенозом, підтвердженого коронарною ангіографією,

показало достовірне збільшення цього показника у венозній крові хворих, порівняно зі здоровими особами. При цьому він також був підвищений у крові стегнової, черевної, лівої та правої коронарних артерій. Найбільш високий вміст мієлопероксидази виявлено в коронарних артеріях.

У дослідженні Epic-porfolk (Академічний Медичний Центр, Амстердам, Нідерланди) проаналізували вміст мієлопероксидази в сироватці крові практично здорових людей, яких спостерігали впродовж 8 років. У 1138 обстежених протягом цього часу розвинулася ішемічна хвороба серця, у 2237 – ні (група контролю). Тобто високий початковий вміст мієлопероксидази дає змогу передбачити збільшення ризику розвитку ішемічної хвороби серця, він також асоціюється з лейкоцитозом, вмістом С-реактивного білка і порушенням ліпідного метаболізму. Це дає підставу вважати мієлопероксидазу незалежним додатковим чинником ризику при

атеросклерозі і маркером запалення у хворих на ішемічну хворобу серця [2] .

У нашому дослідженні обстеження хворих з гострим інфарктом міокарда показало, що вміст мієлопероксидази був високим в плазмі крові більшості з них і становив в середньому по групі $606,0 \pm 59,3$ нг/мл.

Оскільки у хворих з гострим інфарктом міокарда початковий вміст мієлопероксидази істотно варіював (від 31,9 до 1870,0 нг/мл), було виділено дві підгрупи пацієнтів: 1-ша підгрупа – нормальний вміст мієлопероксидази, менше ніж 120 нг/мл, 10 осіб (16,7%); 2-га підгрупа – високий її вміст, більше ніж 120 нг/мл, 50 осіб (83,3%). Причому у більшості пацієнтів 2-ої підгрупи (55%) вміст мієлопероксидази був дуже високим – більше ніж 300 нг/мл.

Детальне обстеження пацієнтів показало (табл.1), що нормальний вміст мієлопероксидази спостерігався у осіб старшої вікової групи, в цій групі були відсутні пацієнти у

Таблиця 1. Клінічні особливості пацієнтів з гострим інфарктом міокарда залежно від початкового вмісту мієлопероксидази в плазмі крові

Показники	Вміст мієлопероксидази в плазмі крові	
	<120 нг/мл (1-ша підгрупа) n=10	>120 нг/мл (2-га підгрупа) n=50
Жінки, %	40	8,9*
Чоловіки, %	60	91,1*
Вік, %	64,1±2,8	53,5±1,7*
Маса, %	79,8±7,4	86,3±3,4
Куріння, %	46,4	54,3
Гіпертонічна хвороба, %	100	69*
Цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози, %	60	16,7*
Стенокардія в анамнезі, %	30	18,6
Супутні захворювання за участю запальної ланки, %	10	41,9*
Гострий інфаркт міокарда в анамнезі, %	20	2
Гостра лівошлуночкова недостатність при надходженні хворого до стаціонару, %	20	20,9
Ускладнений перебіг -аритмії, блокади серця, формування аневризми, %	70	32,6

* – вірогідність відмінностей показників між групами (P<0,05).

віці до 40 років. Крім того, істотний відсоток склали жінки. Слід зазначити також наявність гіпертонічної хвороби у всіх пацієнтів, цукрового діабету у 3, а гострий інфаркт міокарда в анамнезі у 2 чоловік. Також для більшості хворих цієї групи характерний ускладнений перебіг госпітального періоду гострого інфаркта міокарда (аритмії, формування гострої аневризми, блокади серця).

Клінічними особливостями пацієнтів 2-ї підгрупи можна відзначити наявність переважно осіб чоловічої статі у віці до 60 років, причому 7 з них (20%) були віком від 37 до 40 років. Для обстежених осіб цієї групи характерною була також підвищена маса тіла, а у 5 чоловік маса перевищувала 100 кг. Звертають на себе увагу також супутні захворювання за участю запальної ланки – псоріаз, сечокам'яна хвороба, хронічний гепатит, хронічні обструктивні захворювання легень.

Нещодавно проведені дослідження дали змогу ідентифікувати підвищення вмісту мієлопероксидази в крові як новий діагностичний біомаркер гострого коронарного синдрому [10]. У 703 пацієнтів з гострим коронарним синдромом, стабільною стенокардією і осіб з нормальними коронарними судинами визначали ліпідний профіль, вміст окиснених ліпопротеїдів низької щільності, С-реактивного білка, секреторної фосфоліпази А2, параоксонази-1 і мієлопероксидази. Високий вміст мієлопероксидази був найбільш відмітною ознакою для ідентифікації гострого коронарного синдрому у пацієнтів з розвитком болю в грудній клітці.

Крім того, високий вміст мієлопероксидази в плазмі крові вважається поганою прогностичною ознакою при гострому інфаркті міокарда [14]. У 33% хворих з ускладненим перебігом цього захворювання визначався високий вміст мієлопероксидази, а у 11% – низький. При спостереженні за хворими впродовж подальших 2 років встановлено, що більший ризик смерті і ускладнень спостерігається у пацієнтів з високим вмістом мієлопероксидази.

У дослідженні Capture [15] був проведений мультимаркерний аналіз (мієлопероксидаза, тропонін-Т, плацентарний фактор росту, ІЛ-10) у 1090 хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST впродовж 4 років спостереження. Тільки у 6% пацієнтів при первинному обстеженні всі маркери були в нормі, а у 35,8% – три і більше маркери відрізнялися від нормальних значень. Мультимаркерна модель показала, що такі чинники, як мієлопероксидази більше ніж 350 мкг/л, тропонін-Т більше ніж 0,01 мкг/л, плацентарний фактор росту більше ніж 27 нг/л і ІЛ-10 менше ніж 3,5 нг/л є достовірними предикторами загальної смерті і розвитку нефатального гострого інфаркта міокарда.

Нині відбувається пошук фармакологічних агентів, здатних інгібувати вміст і активність мієлопероксидази [8, 16]. При цьому у хворих з наявністю гострого інфаркту міокарда подібних даних в доступній нам літературі ми не виявили. Разом з тим раніше нами було показано інгібувальний вплив корвітину на активність мієлопероксидази нейтрофілів периферичної крові хворих з гострим інфарктом міокарда [17].

У нашому дослідженні визначали вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих з гострим інфарктом міокарда в динаміці лікування. Отримані результати показали істотне коливання вмісту ферменту у пацієнтів, що отримували і не отримували корвітин.

Профіль вмісту мієлопероксидази у хворих 1-ї групи, що приймали стандартне лікування (без застосування корвітину), фактично не змінювався до 7-ї доби лікування, незалежно від того, низький або високий вміст мієлопероксидази був під час вступу хворого до стаціонару. У хворих 2-ї групи, що отримували корвітин, дія цього препарату була неоднозначною і залежала від початкового вмісту мієлопероксидази (табл.2).

У пацієнтів з початково нормальним вмістом мієлопероксидази в плазмі крові (менше ніж 120 нг/мл) в динаміці лікування

Таблиця 2. Вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда в динаміці лікування

Показники	Вміст мієлопероксидази в плазмі крові (нг/мл)	
	1-ша доба	7-ма доба
Донори (n=15)	74,5±16,3	-
Стабільна стенокардія без перенесеного інфаркту (n=13)	218,4±30,9	-
Хворі на гострий інфаркт міокарда		
1-ша група (без корвітину; n=12)	522,6±135,5*, **	482,1±140,4*,**
2-га група (корвітин; n=48)	621,6±84,2*, **	370,3±65,8*, ***
1-ша підгрупа		
Вміст мієлопероксидази <120 нг/мл (n=9)	90,6±6,7	209,6±37,7*, ***
2-га підгрупа		
Вміст мієлопероксидази >120 нг/мл (n=35)	735,2±88,5*	398,1±76,5*, ***

* P<0,05 між пацієнтами з гострим інфарктом міокарда і практично здоровими особами; ** між пацієнтами з гострим інфарктом міокарда і хворими на стабільну стенокардію; *** P<0,05 між 1-ю і 7-ю добою.

спостерігалось збільшення (в середньому на 155%, P< 0,05) цього показника; у пацієнтів з помірно підвищеним або високим початковим вмістом мієлопероксидази, навпаки, реєстрували зниження вмісту ферменту (в середньому на 250%, P<0,05), але тільки у 34% пацієнтів цієї групи показник знижувався до нормальних значень.

Таким чином, вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда є новим додатковим маркером, що дає змогу оцінити не тільки метаболічну активність фагоцитів, що є основою «сплеску» вільнорадикальних процесів при розвитку гострого коронарного синдрому, але і активацію прозапальних процесів при цьому захворюванні.

Отримані результати показали підвищення вмісту мієлопероксидази в плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця. Разом з тим, якщо у хворих на стабільну стенокардію він був помірно підвищений, то у хворих з гострим інфарктом міокарда істотно варіював. Основну групу (55%) склали пацієнти з дуже високим вмістом мієлопероксидази (більше 300 нг/мл). Найменша кількість пацієнтів (16,7%) була з нормальними показниками вмісту ферменту.

Початковий вміст мієлопероксидази асоціювався з супутньою клінічною патологією

і характером терапевтичної дії корвітину на цей показник у динаміці лікування. У пацієнтів з початково нормальним вмістом мієлопероксидази в плазмі крові в динаміці лікування спостерігалось незначне його збільшення, тоді як у пацієнтів з високим початковим її вмістом, навпаки, реєструвалося зниження його вмісту. Подібна динаміка біомаркера може свідчити про виражений протизапальний ефект корвітину, а його використання в клінічній практиці може бути корисним для моніторингу активності захворювання, прогнозуванні його перебігу і у виборі правильної стратегії лікування. Застосування корвітину в комплексній терапії хворих з гострим інфарктом міокарда, вірогідно, здатне зменшити деструктивну дію мієлопероксидази при атеросклерозі і запобігти його дестабілізації, що було раніше виявлене в клінічних дослідженнях.

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

КОРВИТИН СНИЖАЕТ ВЫСОКОЕ СОДЕРЖАНИЕ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Изучали содержание миелопероксидазы в плазме крови, которая является новым дополнительным маркером, позволяющим оценить метаболическую активность фагоцитов и активность воспаления у больных с острым инфарк-

том міокарда и возможности её коррекции корвитином. Обследовано 15 практически здоровых лиц, у которых содержание миелопероксидазы составило $74,5 \pm 16,3$ нг/мл, 13 пациентов со стабильной стенокардией, у которых её содержание было $218,4 \pm 30,9$ нг/мл и 60 больных с острым инфарктом миокарда в динамике лечения. При поступлении в стационар содержание миелопероксидазы составило $606,0 \pm 59,3$ нг/мл. Профиль её содержания у больных, принимавших стандартное лечение (без применения корвитина), фактически не изменялся к 7-м суткам лечения. У больных, получавших корвитин, действие этого препарата было неоднозначным и зависело от исходного содержания миелопероксидазы. У пациентов с исходно нормальным содержанием миелопероксидазы в плазме крови (16,7%) в динамике лечения наблюдается незначительное её увеличение, тогда как у пациентов с высоким исходным содержанием этого вещества (83,3%), наоборот, регистрируется снижение содержания фермента. Ключевые слова: инфаркт миокарда; миелопероксидаза; корвитин

**N.O. Ryzhkova, T.I. Gavrilenko,
O.M. Parkhomenko**

KORVITIN REDUCES THE HIGH MAINTENANCE OF MYELOPEROXIDASE IN PLASMA OF BLOOD OF PATIENTS WITH THE ACUTE INFARCT OF MYOCARDIUM

We studied the content of myeloperoxidase in plasma of blood, which is a new additional marker of the metabolic activity of phagocytes and the activity of inflammation in patients with the acute infarct of myocardium and possibility of its correction of Korvutin. We inspected 15 practically healthy persons in which the content of myeloperoxidase was $74,5 \pm 16,3$ ng/ml, 13 patients with a stable stenocardia (the content of myeloperoxidase was $218,4 \pm 30,9$ ng/ml) and 60 patients with acute infarct of myocardium (the content of myeloperoxidase was $606,0 \pm 59,3$ ng/ml at the beginning of therapy) in the dynamics of treatment. In patients accepting standard treatment (without application of Korvutin), the content of myeloperoxidase was unchanged during 7 days of treatment. In patients administered korvutin, the action of this preparation depended on the initial level of myeloperoxidase. In Patients with the initial normal plasma content of myeloperoxidase (16,7%), its content insignificantly increased during the time course of the treatment, while in patients with the high initial level of myeloperoxidase (83,3%), its level declined during treatment.

Key words: acute infarct of myocardium; myeloperoxidase; korvutin

“NSC “M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

REFERENCES

1. Gavrilenko T, Ryzhkova N, Parkhomenko O. Myeloperoxidase and its role in development of ischemic heart diseases. *Ukr Card J* 2014; 4: 119-26. [Russian].
2. Salonen I, Huttunen K, Hirvonen M, Dufva J, Grundstroem K, Dufva H, Pekkanen J, Salonen R. Serum myeloperoxidase is independent of the risk factors of atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2012; 23(4): 251-8.
3. Agner K. Verdoperoxidase. A ferment isolated from leucocytes. *Acta Chem Scand.* 1941; A2 (S.8): 1-62.
4. Klebanoff S. Myeloperoxidase: Friend and foe. *J Leuc Biol.* 2005; 77(5): 598-625.
5. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012; 12(4): 351-60.
6. Ruleva N, Zvyaginceva M, Dugin S. Myeloperoxidase: biological functions and clinical value. *Modern Sci Technol.* 2007; 8: 11-14. [Russian].
7. Alipour A, Ribalta J, Njo T, Janssen H, Birnie E, van Miltenburg A, Elte J, Castro C. Trans-vessel gradient of myeloperoxidase in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43(9): 920-5.
8. Patterson E, Fraser D, Capretta A, Potter R, Cepinskas G. Carbon monoxide-releasing molecule 3 inhibits myeloperoxidase and protects against MPO-induced vascular endothelial cell activation/dysfunction. *Free Radic Biol Med.* 2014; 26 (70C): 167-73.
9. Kolarova H, Klinke A, Kremserova S, Adam M, Pekarova M, Baldus S, Eiserich J, Kubala L. Myeloperoxidase induces the priming of platelets. *Free Radic Biol Med.* 2013; Aug;61:357-69.
10. Graner M, Tikkanen E, Rimpila O, Tikkanen H, Ripatti S, Lokki M, Niemen M, Taskinen M, Sinisalo J. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain. *Ann Med.* 2013; Jun;45(4): 322-7.
11. Moybenko O, Dosenko V, Parkhomenko O. Endogenous mechanisms of cardioprotection as basis of nosotropic therapy of diseases of heart. *Kyiv: Scientific thinking;* 2008. [Russian].
12. Kozhukhov S, Parkhomenko A. Myocardial protection by intravenous 5-lipoxygenase inhibitor Quercetin administration before primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction: short-term results an open blind randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(9): 226A.
13. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundquist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg P, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008; 29(23): 2909-45.
14. Dullaart RP, Tietge UJ, Kwakernaak A, Dikkeschei BD, Perton F, Tio RA. Alterations in plasma lecithin: choles-

- terol acyltransferase and myeloperoxidase in acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2014; 234(1):185-92.
15. Oemrawsingh R, Lenderink T, Akkerhuis K, Heeschen C, Baldus S, Fichtlscherer S, Hamm C, Simoons M, Borsma E. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2011; 97(13): 1061-6.
 16. Kajer T, Fairfull-Smith K, Yamasaki T, Yamada K, Fu S, Bottle S, Hawkins C, Davies M. Inhibition of myeloperoxidase- and neutrophil-mediated oxidant production by tetraethyl and tetramethyl nitroxides. *Free Radic Biol Med*. 2014; May;70: 96-105 .
 17. Ryzhkova N, Gavrilenko T, Parkhomenko O, Kozhukhov S. Metabolic activity of neutrocytes and the ways of it are possible correction at of patients from by the acute coronary syndrom. *Fiziol J*. 2011; 57(2): 35-42 [Ukrainian].

*Матеріал надійшов
до редакції 18.09.2015*