

Залежність вмісту мієлопероксидази плазми крові від функціонального стану нейтрофілів у хворих на гострий інфаркт міокарда

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

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

Метою нашої роботи було визначити залежність вмісту мієлопероксидази (МПО) в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда від стану киснезалежного метаболізму нейтрофілів, яке оцінювали за активністю мієлопероксидази, супероксид-аніона і каталази в клітинах, а також за вмістом у них перекису водню. Обстежено 19 практично здорових добровольців і 56 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Отримані результати свідчать про те, що вміст МПО в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда залежить від функціонального стану нейтрофілів, який, в свою чергу, пов'язаний з клінічними особливостями хворих. Низький вміст асоціюється виключно з низькою активністю МПО нейтрофілів, а також інших кисневих радикалів. Високий вміст МПО в плазмі супроводжується низькою або високою активністю МПО нейтрофілів і є патогномонічним для хворих на гострий інфаркт міокарда.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда; мієлопероксидаза; нейтрофіли.

ВСТУП

Атеросклероз є хронічним запальним процесом, що характеризується акумуляцією ліпідів, запальних клітин і некротичного матеріалу в артеріальній стінці [1]. В зв'язку з цим великий інтерес учених викликає ідентифікація ключових чинників, що сприяють цьому процесу. Недавно в літературі з'явилися дані про істотну роль в атерогенезі мієлопероксидази (МПО) – ферменту, що секретується лейкоцитами [2, 3]. Найбільше її міститься в нейтрофілах – основних клітинах вродженого імунітету, складаючи близько 5% всього об'єму клітини. У нейтрофілах МПО з'являється на рівні промієлоциту в азурофільних гранулах і виділяється після активації різним агоністами [4]. Вона відноситься до чинників, вміст яких не залежить від стимуляції клітин, а цілком визначається кількістю речовини, синтезованої в процесі гранулопоезу [5, 6].

В азурофільних гранулах МПО знаходиться в неактивному стані до стимуляції нейтрофілів і у відсутності перекису водню – основного субстрату МПО, що продукується *in vivo* при «дихальному вибуху». В активованих нейтрофілах у процесі дегрануляції МПО вивільняється у фагосому разом з іншими ферментами, зокрема, з НАДФ-оксидазою, що продукує супероксид-аніон – O_2^- . Він високореактивний, але нестабільний і швидко перетворюється на H_2O_2 спонтанно або за наявності супероксиддисмутази. Перекис водню має низький окисний потенціал і не дає оптимального антимікробного ефекту. Реакцію його розкладання на воду і молекулярний кисень каталізує каталаза. Надалі перекис водню в комбінації з МПО формує ферментно-субстратний комплекс, який окиснює іони галогенів (Cl^- , I^- , Br^-) і утворює високореакційні агенти, зокрема гіпохлорну кислоту (HOCl) [7, 8]. Ці фактори ініціюють

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

перекисне окиснення ліпідів і викликають модифікацію білків. Утворені хлораміни є довгоживучими та забезпечують пролонгацію оксидантної активності пероксидазної системи і проникнення МПО-залежних оксидантів у біологічні рідини на тривалі дистанції в умовах, коли більш реактивні продукти швидко видаляються [9].

При гострому запаленні МПО виділяється фагоцитами в кровеносне русло і може визначатися на ендотеліальній поверхні, всередині ендотеліальних клітин і в субендотеліальному просторі. Тут вона може реагувати з перекисом водню, що утворилася за допомогою судинної НАДФ-оксидази, модулюючи NO-залежний сигнал. Утилізувавши атеропро-теktivний NO, МПО бере участь у розвитку ендотеліальної дисфункції, акумуляції піні-стих клітин в артеріальній стінці і, ймовірно, здатна провокувати уразливість бляшки [3, 6]. Таким чином, оксидативні реакції, які ката-лізуються МПО, є причиною ендотеліальної дисфункції [10-12]. Крім того, МПО входить до складу нейтрофільних позаклітинних пасток що вивільняються з нейтрофілів і складаються з деконденсованого хроматину і антимікробних чинників (еластаза, МПО тощо). Їх формування відбувається через раніше невідомий вид клітинної смерті, від-мінний від некрозу і апоптозу. Для розвитку цього процесу потрібна продукція активних кисневих радикалів, у результаті накопичення яких руйнується ядерна оболонка, хроматин потрапляє в цитоплазму і деконденсуєть-ся. Далі він зв'язується з антимікробними протеїнами цитоплазми і гранул, до яких відноситься МПО, і виходить з клітини. Крім бактерій, вірусів, грибків, паразитів, антитіл та імунних комплексів, утворенню нейтро-фільних позаклітинних пасток сприяють також тромбоцити, що активують нейтрофі-ли через toll-подібні рецептори. Скупчення нейтрофілів і формування нейтрофільних позаклітинних пасток індукують масивну ко-агуляцію, сприяючи утворенню тромбів [13].

Дані літератури свідчать про виснаження

МПО нейтрофілів у хворих на гострий ін-фаркт міокарда в перші 4 год після больового нападу, що не спостерігається у пацієнтів з іншою патологією (стабільна стенокардія, артрити, гострий перелом кістки) [14 – 15]. Нами раніше також було показано зниження функціональної активності нейтрофілів при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця [16 – 19] .

При цьому реєструється високий вміст МПО в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда, що вважають поганою прогностичною ознакою при цьому звхо-рюванні [10, 20, 21]. У разі спостереження за хворими впродовж подальших років вста-новили, що вищий ризик смерті і ускладнень спостерігався у пацієнтів з високим вмістом МПО.

Метою нашої роботи було визначити за-лежність вмісту МПО в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда від стану кисне-залежного метаболізму нейтрофілів.

МЕТОДИКА

Обстежено 19 практично здорових добро-вольців і 56 пацієнтів з гострим коронар-ним синдромом з елевацією сегменту ST на електрокардіограмі під час надходження в стаціонар до початку планової медикамен-тозної терапії. У всіх хворих при подальшому спостереженні був діагностований гострий інфаркт міокарда із зубцем Q. Середній вік цих пацієнтів становив $55,5 \pm 1,5$ років.

Киснезалежний метаболізм нейтрофілів оцінювали в супернатантах чистої популяції клітин у стандартній концентрації 1×10^6 /л за активністю МПО, супероксид-аніона і каталази в нейтрофілах і вмісту в них пе-рекису водню. Активність МПО визначали бензидиновим методом, вміст перекису водню - за її здатністю утворювати стійкий забарвлений комплекс з солями молібдену, активність супероксид-аніона – за відновлен-ням нітросинього тетразолію, каталази – за ступенем руйнування перекису водню [22].

Концентрацію МПО в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи «eBioscience» (Австрія).

При статистичній обробці результатів використовували програму «Microsoft Excel». Вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм *t* Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили непараметричним методом з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (R).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на гострий інфаркт міокарда в цілому по групі відмічалася низька активність МПО і супероксид-аніона нейтрофілів при нормальних значеннях вмісту перекису водню і активності каталази (табл. 1). При цьому спостерігається висока пряма кореляційна залежність вмісту перекису водню з активністю МПО ($r=+0,4$) і супероксид-аніона ($r=+0,5$) у нейтрофілах, але зворотна кореляція з активністю каталази ($r=-0,5$), що відображає адекватність співвідношення кисневих радикалів між собою.

Виснаження МПО нейтрофілів у хворих на гострий інфаркт міокарда спостерігали і інші автори. Низька активність МПО в цих клітинах асоціюється з активацією тромбоцитів і утворенням тромбоцитарно-нейтрофиль-

них агрегатів [15, 23]. У більшості пацієнтів вміст МПО в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда був високим і становив $606,0 \pm 59,3$ нг/мл ($31,9$ - $1870,0$ нг/мл). Нині цей показник визначається як новий біомаркер для ідентифікації гострого коронарного синдрому [3, 20]. Показано, що МПО понад 350 мкг/л є вірогідним предиктором загальної смерті і нефатального інфаркту міокарда [24].

Оскільки основним джерелом МПО є нейтрофіли, ми порівняли концентрацію ферменту в плазмі крові і функціональний стан нейтрофілів хворих на гострий інфаркт міокарда. Активність МПО нейтрофілів була низькою у $71,4\%$ хворих, у решти пацієнтів ($28,6\%$) - нормальною або підвищеною. Водночас вміст МПО в плазмі у $82,2\%$ пацієнтів був високим, у останніх ($17,8\%$) – у межах норми. Докладніший аналіз отриманих результатів показав, що нормальний вміст МПО в плазмі спостерігався виключно у осіб з низькою активністю МПО в клітинах. Тоді як у пацієнтів з високим вмістом МПО в плазмі крові активність МПО нейтрофілів була різною (див. табл. 1).

У зв'язку з цим ми розділили хворих на 3 групи. Пацієнти ($17,8\%$) з низьким рівнем МПО як в клітинах, так і в плазмі склали 1-шу групу. Найбільшою була 2-га група ($53,6\%$) – з низькою активністю МПО в нейтрофілах,

Табл. 1. Показники киснезалежного метаболізму нейтрофілів і вміст мієлопероксидази в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда

Показники	Донори	Стабільна стенокардія	Гострий інфаркт міокарда			
			Загальна група	1-ша група	2-га група	3-тя група
Активність мієлопероксидази в нейтрофілах, мккат/л	$70,1 \pm 5,9$	$55,0 \pm 3,2^*$	$47,5 \pm 4,3^*$	$20,0 \pm 3,2^{*,**}$	$27,3 \pm 2,8^{*,**}$	$99,1 \pm 8,2^{*,**}$
Активність супероксид-аніона, ммоль/л	$6,2 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,3^*$	$4,3 \pm 0,25^*$	$3,3 \pm 0,7^{*,**}$	$3,9 \pm 0,5^*$	$6,4 \pm 0,7^{**}$
Вміст перекису водню, мкг/л	$37,6 \pm 5,4$	$49,6 \pm 5,1$	$45,7 \pm 3,3$	$25,8 \pm 4,8^{*,**}$	$41,2 \pm 4,7$	$56,2 \pm 4,6^*$
Активність каталази, %	$56,7 \pm 2,6$	$56,9 \pm 2,6$	$52,6 \pm 1,8$	$67,1 \pm 4,4^{*,**}$	$58,3 \pm 2,3$	$49,1 \pm 4,1$
Вміст мієлопероксидази в плазмі крові, нг/мл	$74,5 \pm 16,3$	$263,0 \pm 38,1^*$	$606,0 \pm 59,3^{*,**}$	$85,4 \pm 5,6^{**}$	$755,9 \pm 86,7^{*,**}$	$543,7 \pm 95,7^{*,**}$

* $P < 0,05$ щодо контрольної групи, ** $P < 0,05$ щодо значень у хворих на стабільну стенокардію

але високим її вмістом в плазмі крові. Пацієнти (28,6%) з нормальною або високою активністю МПО нейтрофілів і високим вмістом МПО в плазмі ввійшли до 3-ї групи. Клінічні особливості пацієнтів у вказаних групах представлені в табл. 2.

У 1-й групі крім низької активності МПО в нейтрофілах спостерігалася і низька активність супероксид-аніона, і низький вміст перекису водню. Враховуючи клінічні особливості цієї групи обстежених така картина може свідчити про функціональну недостатність клітин, пов'язану з віком пацієнтів, наявністю хронічних захворювань в анамнезі і, в результаті, нездатності нейтрофілів реагувати на патологічний процес.

У пацієнтів 2-ї групи низька активність МПО нейтрофілів асоціюється з низьким рівнем активності супероксид-аніона, але нормальним вмістом перекису водню і активністю каталази. Водночас вміст МПО в плазмі крові був дуже високим, у 76,7% пацієнтів перевищував 300 нг/мл, а у половини з них (11 чоловік) – 1000 нг/мл. Тобто у цих пацієнтів спостерігається виснаження клітин у результаті викиду МПО в плазму. Значне збільшення цього фактора в плазмі крові можливо не тільки за рахунок МПО, котра вивільняється через екзоцитоз з нейтрофілів,

але і внаслідок утворення нейтрофільних позаклітинних пасток, що пов'язане з руйнуванням нейтрофілів. Слід зазначити, що у 63,6% пацієнтів цієї групи час надходження в стаціонар перевищував 3 год.

Пацієнти переважно молодого віку (50% пацієнтів у віці до 45 років) з наявністю супутніх захворювань запальної ланки (псоріаз, сечокам'яна хвороба, хронічний гепатит, більшою мірою – хронічні обструктивні захворювання легенів) склали 3-тю групу. Для них характерна також велика маса, у 5 чоловік вона перевищувала 100 кг. Особливістю цієї групи було висока активність в нейтрофілах не тільки МПО, але і решти чинників кисневого вибуху – супероксид-аніона і перекису водню. Активність антиоксидантного ферменту каталази була вірогідно нижче порівняно з 1-ю і 2-ю групами. Більше того, відзначається висока кореляційна залежність вмісту МПО в плазмі крові з її активністю в нейтрофілах ($r=+0,6$) і вмістом перекису водню ($r=+0,7$). Вміст МПО в плазмі крові був високим порівняно з контрольною групою, але вірогідно нижчим щодо значень у 2-й групі, і лише у 43,8% пацієнтів перевищував 300 нг/мл. Тобто в цій групі осіб не спостерігається виснаження клітин, але МПО в плазму викидається. Можливо, високий

Табл. 2. Клінічна характеристика хворих залежно від співвідношення активності міслопероксидази нейтрофілів і її вмісту в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда

Показники	1-ша група (n=10)	2-га група (n=30)	3-тя група (n=16)
Стать			
жінки, %	40	7,7*	14,3
Чоловіки, %	60	92,3	85,7
Вік, роки	64,7±3,1	54,3±2,1*	50,8±3,6*
Маса, кг	79,2±9,0	85,5±5,8	87,4±5,0
Куріння, %	46,4	40,9	61,5
Гіпертонічна хвороба, %	100	70,8*	64,3*
Цукровий діабет, %	60	20,8*	21,4
Стенокардія в анамнезі, %	30	29,2	7,1
Гострий інфаркт міокарда в анамнезі, %	20	4,5	0*
Час надходження в стаціонар, год	3,9±1,0	4,5±0,5	3,5±0,4
Супутні захворювання за участю запальної ланки, %	10	37,5	57,1*

*P<0,05 порівняно з 1-ю групою

вміст МПО в клітинах підтримує супутній запальний процес.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що вміст МПО в плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда залежить від функціонального стану нейтрофілів. Низький вміст асоціюється виключно з низькою активністю МПО нейтрофілів, а також інших кисневих радикалів. Цей факт може говорити про функціональну недостатність клітин і їх нездатності секретувати МПО в достатній кількості у відповідь на патологічний процес. Це пов'язано, ймовірно, з віком пацієнтів і супутніми хронічними захворюваннями. Високий вміст МПО в плазмі, супроводжуваний низькою активністю МПО нейтрофілів, свідчить про виснаження клітин і спостерігається у більшості пацієнтів, що є патогномічним для хворих на гострий інфаркт міокарда. У хворих з високим вмістом МПО в плазмі і нормальною/ високою її активністю в нейтрофілах спостерігається висока активність і інших кисневих радикалів. Це пацієнти переважно молодого віку з наявністю супутніх захворювань за участю запальної ланки. Особливості окисного процесу при гострому інфаркті міокарда можуть лягти в основу патогенетичного лікування і профілактики захворювання.

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

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Целью данной работы было определить зависимость содержания миелопероксидазы (МПО) в плазме крови больных острым инфарктом миокарда от состояния кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, которое оценивали по активности МПО, супероксид-аниона и каталазы в клетках, а также по содержанию в них перекиси водорода. Обследовано 19 практически здоровых добровольцев и 56 пациентов с острым инфарктом миокарда. Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание МПО в плазме крови больных острым инфарктом миокарда зави-

сит от функционального состояния нейтрофилов, которое, в свою очередь, связано с клиническими особенностями пациентов. Низкое содержание ассоциируется исключительно с низкой активностью МПО нейтрофилов, а также других кислородных радикалов. Высокое содержание МПО в плазме, сопровождаемое низкой или высокой активностью МПО нейтрофилов и является патогномичным для больных с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; миелопероксидаза; нейтрофилы.

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

DEPENDENCE OF LEVEL OF MYELOPEROXIDASE OF PLASMA OF BLOOD ON FUNCTIONAL STATE OF NEUTROPHILS AT ACUTE INFARCT OF MYOCARDIUM

The purpose of this work was to define dependence of maintenance of myeloperoxidase (MPO) in plasma of blood of patients by the acute infarct of myocardium from the state of oxygen metabolism of neutrophils, which was estimated on activity of myeloperoxidases, superoxid-anion and catalase in cells and on maintenance by peroxigens. 19 is inspected practically healthy volunteers and 56 patients with the acute infarct of myocardium. The got results testify that maintenance of MPO in plasma of blood of patients with acute infarct of myocardium depends on the functional state of neutrophils, which, in its turn, is related to the clinical features of patients. Low maintenance is associated exceptionally with low activity of MPO of neutrophils, and also other oxygen radicals. High maintenance of MPO in plasma accompanied low or high activity of MPO of neutrophils and is pathognomonic for patients with the acute infarct of myocardium.

Key words: acute infarct of myocardium; myeloperoxidase; neutrophils.

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, MAS of Ukraine».

REFERENCES

1. Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, D'Alessandro M, Maccauro G, Saggini A, Salini V, Caraffa A, Tete S, Conti F, Tripodi D, Shaik-Dasthagirisaheb YB. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24(4): 817-25.
2. Gavrilenko T, Ryzhkova N, Parkhomenko O. Myeloperoxidase and its role in development of ischemic heart diseases. *Ukr Card J.* 2014; 4: 119-26. [Russian].
3. Nicholls S, Hazen S. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease. *Jpn J Infect Dis.* 2004; 57: 21-22.
4. Macickova T, Pecivova J, Harmatha J, Svitekova K, Nosal R. Effect of stilbene derivative on superoxide generation

- and enzyme release from human neutrophils in vitro. *Interdiscip Toxicol.* 2012; 5(2): 71-75.
5. Hansson M, Olsson I, Nauseef W. Biosynthesis, processing and sorting of human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445: 214-24
 6. Klebanoff S. Myeloperoxidase: Friend and foe. *J Leuc Biol.* 2005; 77: 598-62.
 7. Doncov V, Krut'ko V, Mrikaev B, Ukhanov S. The of Active of forms of oxygen as system: value in physiology, pathology and natural senescence. *Lab ISA RAS.* 2006; 19: 50-69. [Russian].
 8. Panasenko O, Gorudko I, Sokolov A. Hypochloric of acid as predecessor of free radicals in the living systems. *Successes Biol Chem.* 2013; 53: 195-244. [Russian].
 9. Chen W, Liu N, Qi Y, Zhang Y, Deng Z, Yang J, Xie X. Changes of systemic and local myeloperoxidase and tumor necrosis factor- α in rats with myocardial injury induced by hindlimb ischemia-reperfusion. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013; 33 (5): 761-64.
 10. Alipour A, Ribalta J, Njo T, Janssen HW, Birnie E, van Miltenburg AJ, Elte JW, Castro Cabezas M. Trans-vessel gradient of myeloperoxidase in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43(9): 920-25.
 11. Kubala L, Kolarova H, Vitecek J, Kremserova S, Klinke A, Lau D, Chapman AL, Baldus S, Eiserich JP. The potentiation of myeloperoxidase activity by the glycosaminoglycan-dependent binding of myeloperoxidase to proteins of the extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1830(10): 4524-36.
 12. Rees M., Dang L, Thai T, Dylan M, Owen D, Malle E, Shane R. Targeted subendothelial matrix oxidation by myeloperoxidase triggers myosin II-dependent de-adhesion and alters signaling in endothelial cells. *Free Rad Biol Med.* 2012; 53(12): 2344-56.
 13. Brinkman V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol* 2012; 198(5): 773-83.
 14. Alyasin S, Amin R. Intracellular myeloperoxidase in myocardial infarction. *Shiraz E-Med J.* 2005; 6.
 15. Maugeri N, Rovere-Querini P, Evangelista V, Godino C, Demetrio M, Baldini M, Figini F, Coppi G, Slavich M, Camera M, Bartorelli A, Marenzi G, Campana L, Baldissera E, Sabbadini MG, Cianflone D, Tremoli E, D'Angelo A, Manfredi AA, Maseri A. An intense and short-lasting burst of neutrophil activation differentiates early acute myocardial infarction from systemic inflammatory syndromes. *PLOS One.* 2012; 7(6): e39484.
 16. Gavrilenko T, Ryzhkova N, Lomakovskiy O, Kornilina E, Parkhomchuk I. The of free-radical processes in neutrophils at the stable stenocardia. *Ukr Card J.* 2004; 18-20. [Russian].
 17. Ryzhkova N, Gavrilenko T, Parkhomenko O, Lomakovskiy O, Dovgan N. Comparative of description of the functional state of neutrophils at patients with the different forms of ischemic heart disease. Part 1. Relative of sizes. *Ukr Card J.* 2006; 5: 30-34. [Russian]
 18. Ryzhkova A. Features of of the functional state of immunocompetency cells at the acute coronal syndrome. *Immun Allerg.* 2006; 4: 21-25. [Russian].
 19. Ryzhkova N, Gavrilenko T, Parkhomenko O, Kozhukhov S. Metabolic activity of neutrophils and the ways of it are possible correction at patients of acute coronal syndrome. *Fiziol Zh.* 2011; 57(2): 35-42. [Ukrainian].
 20. Graner M, Tikkanen E, Rimpila O, Tikkanen H, Ripatti S, Lokki ML, Nieminen MS, Taskinen MR, Sinisalo J. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain. *Ann Med.* 2013; 45(4): 322-7.
 21. Kaya M, Yalcin R, Okyay K, Poyraz F, Bayrakta N, Pasoglu H, Boyac B, Cengel A. Potential role of plasma myeloperoxidase level in Predicting Long-Term Outcome of Acute Myocardial Infarction. *Tex Heart Inst J.* 2012; 39(4): 500-6.
 22. Gavrilenko T, Ryzhkova N, Parkhomenko O, Yakushko L, Pidgayna O, Lutay Ya. Estimation of metabolic activity of neutrophils at of patients of acute infarct of myocardium. Kyiv, 2014. [Ukrainian].
 23. Yonezawa K, Morimoto N, Matsui K, Tenjin T, Yoneda M, Emoto T, Sawada T, Nomura T, Okamoto H, Takarada A, Ikeda H, Ito M. Significance of the neutrophil myeloperoxidase index in patients with atherosclerotic diseases. *Kobe J Med Sci.* 2013; 58(5): 128-37.
 24. Oemrawsingh R, Lenderink T, Akkerhuis Km Heeschen C, Baldus S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Simoons ML, Boersma 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.

*Матеріал надійшов
до редакції 25.01.2016*