

УДК 616.127:616.12-008.46-036.11]-085.27

ДИНАМИКА ЛЕЙКОТРИЕНА C4 И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КВЕРЦЕТИНОМ

Проф. Л. А. ЛАПШИНА, В. И. ЗОЛОТАЙКИНА,
канд. мед. наук Е. А. ЛЕПЕЕВА, Л. Г. КОНОНЕНКО

THE CHANGES OF LEIKOTRIENE C4 AMOUNT AND MORPHOFUNCTIONAL MYOCARDIUM PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE AT TREATMENT WITH QUERCETIN

L. A. LAPSHINA, V. I. ZOLOTAIKINA, E. A. LEPEYEVA, L. G. KONONENKO

Харьковский национальный медицинский университет

Исследован уровень лейкотриена C4 в плазме крови при острой сердечной недостаточности и его взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием миокарда. Показан положительный эффект лечения данной патологии водорастворимой формой ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, лейкотриен C4, кверцетин.

Blood plasma leukotriene C4 level as well as its association with structural functional state of the myocardium were investigated in acute heart failure. A positive effect of treatment of this disease with water-soluble inhibitor of 5-lipoxygenase Quercetin is shown.

Key words: acute heart failure, leukotriene C4, Quercetin.

По данным национальных регистров европейских стран и эпидемиологических исследований, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет 1–5% и увеличивается пропорционально возрасту, достигая у больных старше 65 лет 10%. Приблизительно половина больных с клинически манифестной ХСН умирают в течение 4 лет [1]. Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов нарушения функции сердца (сниженный сердечный выброс, недостаточная перфузия тканей, повышенное давление в легочных капиллярах, застой в тканях). Острое нарушение функции сердца может носить характер систолической или диастолической дисфункции, нарушений сердечного ритма, нарушений преднагрузки и постнагрузки, может вызываться как кардиальными, так и внесердечными причинами [1–4]. Наиболее частая причина развития ОСН — декомпенсация ХСН, которая в 70% случаев развивается на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4].

ОСН является наиболее частой причиной прогрессирования ХСН и смерти больных. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов выделены следующие клинические варианты ОСН: 1) острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН); 2) гипертензивная ОСН (ГОСН); 3) острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) — отек легких; 4) кардиогенный

шок; 5) сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом; 6) правожелудочковая недостаточность [2–4].

ОСН имеет многофакторный патогенез, обусловленный максимальной активацией нейрогуморальных систем, иммуновоспалительных механизмов, свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, дисфункции эндотелия, которые при компенсированной ХСН находятся в относительно сбалансированном состоянии [3–5]. Роль лейкотриенов, которые являются медиаторами реакций быстрого реагирования, убедительно доказана при острых аллергиях, бронхиальной астме, анафилактическом шоке [6]. Вместе с тем, образуясь при распаде арахидоновой кислоты под действием фермента 5-липоксигеназы, лейкотриены, в частности лейкотриен C4 (ЛТС4), имеют широкий спектр влияния на сердечно-сосудистую систему: уменьшают коронарную перфузию, ухудшают электрическую стабильность миокарда, влияют на реологические свойства крови [7–10]. А. Н. Пархоменко с соавт. [11–13] у больных острым инфарктом миокарда установлено увеличение уровня ЛТС4 и доказан положительный эффект ингибитора 5-липоксигеназы — водорастворимого кверцетина (корвитина), который проявился не только в восстановлении нормального уровня ЛТС4, но и в устранении дисбаланса про- и антиоксидантных процессов, нормализации обмена оксида азота, улучшении многих аспектов клинического течения инфаркта, прогноза и выживаемости больных. Однако работ,

посвященных изучению лейкотриенов при ОСН, не связанной с острым коронарным синдромом, в литературе мы не нашли.

Целью настоящего исследования явилось изучение патогенетической роли ЛТС4 при ОСН, его связи с кардиогемодинамикой и влияния водорастворимой формы кверцетина на коррекцию выявленных нарушений.

Были обследованы 55 больных ИБС, находившихся на стационарном лечении по поводу ОСН в отделении интенсивной терапии 27-й ГКБ. Среди обследованных было 10 (18%) мужчин и 45 (82%) женщин в возрасте от 54 до 82 лет (в среднем $66,3 \pm 5,4$ года). Длительность ИБС составила $7 \pm 2,4$ года, инфаркт миокарда перенесли 19 больных (35%), стабильная стенокардия была диагностирована у 22 (40%), гипертоническая болезнь — у 25 (45%), фибрилляция предсердий выявлена у 14 больных (25%), сахарным диабетом страдали 6 (10%) пациентов. Согласно приведенным выше рекомендациям были выделены группы больных, у которых диагностированы: 1) ОДСН (19 человек) — на основании жалоб и симптомов ОСН умеренной степени выраженности, не соответствующих критериям кардиогенного шока, отека легких или гипертонического криза; 2) ГОСН (18 больных) — симптомы ОСН у больных с относительно сохранной функцией левого желудочка в сочетании с высоким артериальным давлением и рентгенологической картиной венозного застоя или гипертонического криза; 3) ОЛЖН (18 больных) — отек легких, пациенты с тяжелым респираторным дистрессом, ортопноэ, влажными хрипами в легких, сатурацией кислорода менее 90% до начала лечения. Контрольную группу составили 15 пациентов с ИБС без признаков сердечной недостаточности, репрезентативных по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Критериями исключения явились острый коронарный синдром, дисфункция митрального, аортального, трикуспидального клапанов, ХОБЛ, ТЭЛА, перикардит, анемия II–III степени, тиреотоксикоз, хроническая почечная недостаточность, онкозаболевания, а также случаи, при которых причиной декомпенсации послужили ОРВИ или пневмония.

Обследование больных включало анализ жалоб, анамнеза с акцентом на факторы, способствовавшие обострению сердечной недостаточности, проведение физикального, инструментальных (электрокардиография, эхокардиография), рентгенологического, клинического и биохимического методов обследования; оценка клинического состояния больных проводилась в соответствии со шкалой оценки клинического состояния больных с ХСН (модификация В. Ю. Мареева, 2000).

Исследование структурно-функционального состояния миокарда методами ЭхоКГ и доплер-эхокардиографии проводилось на аппарате «Ultima pro 30» (Голландия) в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных эхокардиографических

позициях. Толщина стенок и размеры полости левого желудочка (ЛЖ) определялись из парастернальной позиции оси ЛЖ, в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Определялись следующие параметры: фракция выброса (ФВ, %), конечно-диастолический (КДР), конечно-систолический (КСР) размеры ЛЖ в см, конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по формуле Penn-convention: $ММЛЖ = 1,04 [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР) \square - (КДР) \square] - 13,6$, где 1,04 — плотность миокарда (в г/см²) и 13,6 — фактор исправления на граммы. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле: $ММЛЖ / \text{площадь поверхности тела}$. Диастолическую функцию ЛЖ (ДФЛЖ) оценивали с помощью импульсной доплер-эхокардиографии с апиальным доступом в 4-камерном сечении сердца с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Время изоволюмического расслабления (ВИР) было не менее 65 мс. По характеру трансмитрального потока определяли следующие параметры ДФЛЖ: максимальную скорость кровотока в период раннего наполнения ЛЖ (Е, м/с) и в период позднего его наполнения за счет систолы предсердий (А, м/с). Выраженная диастолическая дисфункция диагностировалась при значении $E/A < 1,0$.

Уровень ЛТС4 в плазме определяли иммуноферментным методом реактивом «Neogen» (США) с использованием фотометра «Мультискан».

Все пациенты были разделены на две группы: в первой группе больным в дополнение к стандартной терапии (оксигенотерапия, диуретики, морфин, ингибиторы АПФ, дофамин, антикоагулянты, сердечные гликозиды, статины) вводили водорастворимую форму кверцетина (корвитин, Борщаговский ХФЗ), 0,5 внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 7–10 дней в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия; больные второй группы получали стандартное лечение без кверцетина. Повторное исследование проводили через 20 дней.

Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерная программа «Статистика 6.0» (Stat Soft США), метод вариационной статистики (критерий Стьюдента), взаимосвязь между признаками оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Анализ выраженности клинических проявлений ОСН проводился согласно критериям шкалы оценки тяжести состояния пациента по В. Ю. Марееву с соавт. [14]. При этом учитывались и оценивались в баллах следующие клинические симптомы: жалобы на одышку, перебои в работе сердца, положение больного в постели, наличие набухших шейных вен, влажных хрипов в легких, ритма галоп, отеков, уровень систолического давления. По результатам комплексной оценки клинического состояния пациентов сумма баллов при ОДСН

составила $9,07 \pm 0,4$, у больных с ГОСН — $8,11 \pm 0,05$, в группе пациентов с ОЛЖН — $12,91 \pm 1,13$. Наибольшая степень тяжести клинических проявлений ОСН наблюдалась у больных с ОЛЖН.

Уровень ЛТС4 у пациентов с ОСН достоверно превышал значение контроля (табл. 1), отличаясь при ОДСН в 2 раза, при ГОСН — в 1,36 раза, при ОЛЖН — в 2,5 раза по сравнению с больными ИБС без признаков сердечной недостаточности. Следует отметить наиболее высокое значение ЛТС4 у пациентов с ОЛЖН, которое в 1,2 и в 1,9 раза превышало аналогичные показатели при ОДСН и ГОСН. Наиболее выраженные изменения морфофункциональных показателей миокарда определялись в группе с ОЛЖН, что проявлялось значительным увеличением размеров и объемов полости ЛЖ, снижением сократительной способности миокарда, увеличением ИММЛЖ по сравнению как с контрольной группой, так и с пациентами с ОДСН и ГОСН. Достоверность различий показателей гемодинамики у больных с ОЛЖН при сопоставлении с ОДСН и ГОСН составила: по значениям КДР — $p < 0,05$, $p < 0,05$; КСР — $p < 0,05$, $p < 0,001$; КДО — $p < 0,05$, $p < 0,001$; КСО — $p < 0,001$, $p < 0,001$; ИММЛЖ — $p < 0,05$, $p < 0,05$; ФВ — $p < 0,05$, $p < 0,05$.

Наиболее низкое соотношение Е/А определялось у пациентов с ГОСН, что в сочетании с нормальными значениями ФВ, КДР, КСР, КДО, КСО свидетельствует о диастолической дисфункции миокарда в этой группе. У пациентов с ОЛЖН снижение Е/А в сочетании с дилатацией полости ЛЖ и уменьшением инотропной функции указывает на сочетание систолической и диастолической дисфункции.

Проведение корреляционного анализа уровня ЛТС4, клинического состояния больного и морфофункциональных показателей миокарда показало наличие отрицательной корреляции ЛТС4 с ФВ

($r = -0,84$, $p = 0,0001$) и положительной — с КДО ($r = 0,64$, $p = 0,03$); КСО ($r = 0,74$, $p = 0,0001$); КДР ($r = 0,63$, $p = 0,04$); КСР ($r = 0,77$, $p = 0,0001$); количеством баллов по шкале В. Ю. Мареева ($r = 0,92$, $p < 0,05$).

Вместе с тем обращает на себя внимание большой разброс индивидуальных значений ЛТС4, уровень которого у пациентов с ОДСН колебался от 0,67 до 3,96 нг/мл, при ГОСН — от 0,125 до 4,0 нг/мл и при ОЛЖН от 1,4 до 4,9 нг/мл. Это наблюдение дало основание для анализа уровня ЛТС4 и кардиогемодинамики в зависимости от состояния инотропной функции миокарда в группе больных ОСН с ФВ < 40% и у пациентов с ФВ > 40% (табл. 2). У больных ОСН с систолической дисфункцией уровень ЛТС4 в 2,5 раза превышал контрольный уровень и в 1,5 раза значение ЛТС4 в группе с сохраненной систолической функцией. Следует отметить, что в группе больных ОСН с ФВ > 40% величина ЛТС4 находилась на уровне значения группы контроля. Закономерно, что у больных ОСН с систолической дисфункцией наряду со снижением сократительной способности миокарда отмечалось значительное увеличение степени дилатации ЛЖ, достоверно превышающее значения в группе контроля и у пациентов с сохраненной систолической функцией миокарда.

Таким образом, пропорциональная связь между увеличением уровня ЛТС4 в плазме крови и тяжестью клинического состояния, дилатацией полости ЛЖ и левого предсердия, снижением сократительной способности миокарда демонстрирует патогенетическую роль ЛТС4 при ОСН. Лейкотриены являются мощными биологическими медиаторами, которые образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты, содержащейся в фосфолипидной мембране клеток под действием фермента 5-липоксигеназы. ЛТС4 относится к сульфидопептидным ЛТ или цис-ЛТ (цистеиновые лейко-

Таблица 1

Уровень лейкотриена С4 и показатели кардиогемодинамики при ОСН ($M \pm m$)

Показатели	Клинические варианты ОСН			Контроль, n = 15
	ОДСН, n = 19	ГОСН, n = 18	ОЛЖН, n = 18	
ЛТС4, нг/мл	$2,3 \pm 1,2^{***}$	$1,5 \pm 1,3$	$2,79 \pm 1,33^{***}$	$1,1 \pm 0,32$
КДР, мм	$4,62 \pm 0,86^{***}$	$4,38 \pm 0,38^{**}$	$5,48 \pm 1,02^*$	$4,9 \pm 0,1$
КСР, мм	$3,18 \pm 0,58$	$2,96 \pm 0,25^{**}$	$4,19 \pm 0,92^*$	$3,2 \pm 0,04$
КДО, см ²	$99,35 \pm 51,6$	$86,54 \pm 18,70$	$154,93 \pm 68,3^*$	$91,2 \pm 8,7$
КСО, см ²	$58,01 \pm 18,55^{***}$	$32,99 \pm 7,04^{***}$	$101,34 \pm 6,32^*$	$41,2 \pm 4,9$
ИММЛЖ, г/м	$191,98 \pm 80,5^{**}$	$174,14 \pm 55,45^{**}$	$265,27 \pm 92,27^*$	$147,12 \pm 3,2$
ФВ, %	$52,65 \pm 6,32$	$58,21 \pm 3,43$	$38,77 \pm 7,77^*$	$63,1 \pm 4,31$
Е/А, ед.	$0,79 \pm 0,02^{**}$	$0,64 \pm 0,04^*$	$0,73 \pm 0,02^*$	$1,37 \pm 0,03$
Оценка клинического состояния, баллы	$9,07 \pm 0,4^*$	$8,11 \pm 0,05^*$	$12,91 \pm 1,13^*$	$1,8 \pm 0,03$

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контролем,

* — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$, *** — $p < 0,01$.

Таблица 2

Динамика уровня ЛТС4 и морфофункциональных показателей миокарда при лечении ОСН ($M \pm m$)

Показатель	Период наблюдения	Систолическая дисфункция, n = 21		Сохраненная систолическая функция, n = 34	
		I группа, n = 11	II группа, n = 10	I группа, n = 18	II группа, n = 16
ЛТС4, нг/мл	До лечения	2,48±0,6	2,45±0,77	1,66±0,11	1,70±0,06
	После лечения	1,28±0,1*	2,04±0,01	1,06±0,05*	1,62±0,02
КДР ЛЖ, см	До лечения	5,42±0,38	5,46±0,43	4,41±0,4	4,37±0,1
	После лечения	4,8±0,6*	5,0±0,02	4,33±0,11	4,31±0,3
КСР ЛЖ, см	До лечения	4,1±0,21	4,06±0,34	3,35±0,01	3,30±0,08
	После лечения	3,73±0,24 **	3,86±0,12	3,31±0,5	3,29±0,5
КДО ЛЖ, см ²	До лечения	145,2±15,56	144,5±29,33	86,52±5,11	87,71±4,66
	После лечения	101,25±10,15**	118,5±14,87	83,4 1±2,03	85,15±6,18
КСО ЛЖ, см ²	До лечения	96,45±13,11	100,7±21,69	43,21±4,23	44,54±2,38
	После лечения	56,3±11,23 *	88,2±3,3	42,1±3,3	41,2±5,3
ФВ ЛЖ, %	До лечения	35,99±0,11	36,83±2,61	58,21±2,89	59,29±1,55
	После лечения	46,14±2,6 *	44,21±5,2	66,1±7,9 *	61,2±0,1
Е/А, ед.	До лечения	0,73±0,1	0,75±0,03	0,67±0,09	0,68±0,06
	После лечения	0,88±0,03*	0,81±0,11	0,84±0,01 *	0,73±0,12
Оценка клинического состояния, баллы	До лечения	2,48±0,6	11,75±0,03	8,67±0,09	8,68±0,06
	После лечения	1,28±0,1*	7,81±0,11	4,84±0,01 *	5,73±0,12

триены), которые продуцируются эозинофилами, тучными клетками, макрофагами, моноцитами и базофилами [15]. При ишемии миокарда создаются условия для активации липоксигеназы с образованием цис-ЛТ, обладающих широким спектром патологического влияния на сердечно-сосудистую систему: коронарострикционным эффектом, который сопровождается развитием гипоксии миокарда, снижением сократительной способности сердечной мышцы, дилатацией полостей сердца, нарушениями ритма, что позволило считать лейкотриены медиаторами ишемии миокарда [7, 9, 10, 16]. Известными свойствами лейкотриенов являются индукция образования свободных радикалов, увеличение тромбогенного потенциала, способность вызывать нарушения микроциркуляции с повышением проницаемости сосудов и периваскулярным отеком, что способствует дополнительному повреждению миокарда и периферических тканей [8, 9]. Не менее важное качество лейкотриенов — бронхоконстрикторный эффект, который, несомненно, участвует в генезе клинических симптомов ОСН.

Перечисленные негативные влияния ЛТС4 на сердечно-сосудистую систему подтверждены экспериментальными исследованиями на животных, а также клиническими наблюдениями у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда [7, 11–13, 16, 17]. Таким образом, при ОСН повышение уровня ЛТС4, более существенное при систолической дисфункции миокарда, коррелирующее с показателями патологиче-

ского ремоделирования миокарда, можно считать важным патогенетическим звеном структурно-функциональных нарушений и выраженности клинических проявлений острой сердечной декомпенсации.

В литературе имеются указания на ряд препаратов, влияющих на образование лейкотриенов как в кардиологической практике, так и при лечении бронхиальной астмы [6, 18–21]. По данным А. Н. Пархоменко с соавт. [11–13], ингибитор 5-липосигеназы кверцетин и его водорастворимая форма — препарат корвитин — при лечении острого инфаркта миокарда оказал выраженные кардиоцитопротекторное и мембраностабилизирующее действия, приведя к улучшению клинического статуса больных, укорочению времени формирования зоны некроза, уменьшению степени повреждения миокарда и дилатации полости ЛЖ, улучшению инотропной функции сердца и его электрофизиологических свойств.

С учетом полученных нами данных об увеличении ЛТС4 при ОСН следующий этап нашего исследования был посвящен изучению эффективности кверцетина при ОСН. В табл. 2 представлены результаты сравнения влияния препарата на уровень ЛТС4, клиническое течение, показатели гемодинамики при лечении ОСН с систолической дисфункцией и сохраненной функцией ЛЖ. У больных ОСН с систолической дисфункцией, получавших в сочетании со стандартным лечением кверцетин, уровень ЛТС4 снизился на 48,4% ($p < 0,001$), КДР — на 11% ($p < 0,05$); КСР — на

9% ($p < 0,05$); КДО — на 30% ($p < 0,001$); КСО — на 41,6% ($p < 0,001$); ФВ увеличилась на 28,2% ($p < 0,001$); показатель диастолической дисфункции E/A возрос на 22% ($p < 0,05$), показатель клинического состояния — на 49,8% ($p < 0,001$). У пациентов ОСН с систолической дисфункцией, которые получали стандартную терапию без кверцетина, уровень ЛТС4 снизился на 16,7% ($p < 0,05$); КДР — на 8,4% ($p < 0,05$); КСР — на 5% ($p < 0,05$); КДО — на 18% ($p < 0,001$); КСО — на 12,4% ($p < 0,001$); ФВ увеличилась на 20% ($p < 0,05$); показатель клинического состояния увеличился на 33,5% ($p < 0,001$).

Очевидно, что более существенное улучшение клинического состояния, динамики дилатации полости ЛЖ и сократимости миокарда на фоне достоверного снижения уровня ЛТС4 произошло у пациентов с систолической дисфункцией, которые получали кверцетин. У пациентов с ОСН с сохраненной систолической функцией, получавших этот препарат, уровень ЛТС4 снизился на 36% ($p < 0,05$), достоверные изменения КДР, КСР, КДО, КСО, которые и до лечения были в норме, не происходили. ФВ увеличилась на 25,4% ($p < 0,05$), показатель диастолической дисфункции E/A возрос на 25,4% ($p < 0,05$), показатель клинического состояния — на 44,2% ($p < 0,001$). В группе больных ОСН с сохраненной систолической функцией, не получавших кверцетин, показатели ЛТС4, гемодинамики до и после лечения

существенно не отличались. Следует отметить, что при лечении больных ОСН с сохраненной систолической функцией добавление к терапии кверцетина приводило к улучшению диастолической функции и клинического состояния больных. Кардиопротекторные свойства флавоноида кверцетина связаны с его способностью ингибировать активность 5-липоксигеназы и тем самым уменьшать выработку лейкотриенов и липоксинов. По данным экспериментальных и клинических исследований [7, 11–13], снижение уровня лейкотриенов приводит к нормализации выработки оксида азота в эндотелии сосудов, антиоксидантному эффекту с угнетением процесса перекисного окисления липидов и последующего свободнорадикального повреждения тканей, мембраностабилизирующему действию, снижению проницаемости капилляров, повышению энергетического обеспечения кардиомиоцитов, вазодилатации, улучшению коронарного кровообращения и метаболизма миокарда.

Таким образом, применение водорастворимой формы кверцетина в сочетании со стандартной терапией ОСН способствует модификации синтеза ЛТС4, улучшению клинического статуса, морфофункциональных показателей миокарда, что позволяет повысить эффективность лечения больных с ОСН.

Полученные результаты дают основание рекомендовать указанный метод лечения больных с ОСН в клиническую практику.

Литература

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих.— К.: Четверта хвиля, 2006.— 47 с.
2. Varughese S. Management of acute decompensated heart failure // *Crit. Care Nurse Q.*— Vol. 30, № 2.— P. 94–103.
3. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure (Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology) / M. S. Nieminen, M. Bohm, M. R. Cowie et al. // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 384–416.
4. The problem decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification / G. M. Felker, K. F. Adams, M. A. Konstam et al. // *Am. Heart J.*— 2003.— Vol. 145.— P. 18–25.
5. Pathophysiology and clinical spectrum of acute congestive heart failure / M. Shah, V. Ali, S. Lamba et al. // *Rev. Cardiovasc. Med.*— 2001.— Vol. 2.— P. 2–6.
6. Евсюкова Е. В., Федосеев Г. Б. Роль метаболитов арахидоновой кислоты в механизмах аллергических реакций // *Аллергология.*— 2002.— № 4.— С. 35–38.
7. Мойбенко А. А., Колчин Ю. Н., Коцюрба В. Н. Лейкотриены и ишемия миокарда // *Кардиология.*— 1991.— № 5.— С. 72–82.
8. The 5 lipoxygenase system in the vasculature: emerging role in health and disease / E. Osher, G. Weisinger, R. Limor et al. // *Mol. Cell Endocrinol.*— 2006.— Jun.— P. 201–206.
9. Leucotrienes in Cardiovascular Disease / G. Folco, G. Rossoni, C. Bucellati et al. // *Am. J. Crit. Care Med.*— 2000.— Vol. 161.— P. 112–116.
10. Metabolic and hemodynamic effects of peptide leucotriene C4 and D4 in man / C. Vigorito, A. Giordano, R. Cirillo et. al. // *Int. J. Clin. Lab. Res.*— 1997.— Vol. 27 (3).— P. 178–184.
11. Мойбенко А. А., Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // *Журн. АМН України.*— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 361–370.
12. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, Ж. В. Брыль и др. // *Укр. терапевт. журн.*— 2004.— № 2.— С. 48–55.
13. Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма азота // *Укр. мед. часопис.*— 2005.— № 2.— С. 45–51.
14. Мареев В. Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью // *Consilium medicum.*— 1999.— Т. 1, № 3.— С. 13–16.

-
15. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности / В. И. Новиков, Т. Н. Новикова, С. Р. Кузьмина-Крутецкая, В. Е. Ироносков // Кардиология.— 2001.— № 2.— С. 78–84.
 16. Влияние блокатора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления поражения миокарда при ишемии и реперфузии сердца / Ю. Н. Колчин, Ф. Л. Попович, Л. А. Грабовский и др. // Кардиология.— 1990.— № 3.— С. 72–75.
 17. Глушко Л. В., Чаплинская Н. В. Эффективность статинов и кверцетина у больных прогрессирующей стенокардией // Серце і судини.— 2006.— № 3 (16).— С. 12–15.
 18. Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial / H. Hakonarson, S. Thorvaldsson, A. Helgaddtir et al. // JAMA.— 2005.— Vol. 293 (18).— P. 2245–2246.
 19. Back M. Leucotrienes: potential therapeutic target in cardiovascular disease // Bull. Acad. Natl. Med.— 2006.— Vol. 190 (7).— P. 1511–1518.
 20. Leucotriene receptors blockade in experimental heart failure / M. Pfeifer, K. Wolf, F. C. Blumberg et al. // Res. Exp. Med.— 1997.— Vol. 197 (4).— P. 177–187.
 21. Funk C. D. Leucotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease // Nat. Rev. Drug. Discov.— 2005.— Vol. 4 (8).— P. 664–672.

Поступила 25.06.2008
