

УДК 616.3-004.6:616.379-008.64]-092

Связь окислительного стресса с эндотелиальной дисфункцией у больных с острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

А.Е. Кратнов, О.Е. Пивень, И.В. Хабарова, Н.О. Лысенкова

Государственная медицинская академия, г. Ярославль, Россия

Connection of oxidative stress with endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome and concomitant diabetes mellitus type 2

A.E. Kratnov, O.E. Piven, I.V. Chabarova, N.O. Lisencova

State Medical Academy, Yaroslavl, Russia

Аннотация

Целью исследования являлось изучение влияния сопутствующего сахарного диабета 2 типа (СД) на параметры окислительного стресса, уровни провоспалительных цитокинов и развитие эндотелиальной дисфункции у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В течение года под наблюдением находились 58 больных с ОКС, у 28 из которых выявлялся сопутствующий СД. Изучали спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия с нейтрофилами, активность глутатионредуктазы и миелопероксидазы в клетках, уровни каталазы, супероксиддисмутазы, малонового диальдегида, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного протеина, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли б, фактора фон Виллебранда в крови. Выявлено, что наличие СД у больных ОКС сопровождалось активацией НАДФ-оксидазы нейтрофилов при стимуляции их через С3-рецепторы, увеличением содержания в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов и генерализованной эндотелиальной дисфункцией. Рост содержания в крови фактора фон Виллебранда на фоне более выраженной активации окислительного стресса у больных ОКС и СД ассоциировался с увеличением случаев рецидива или нового инфаркта миокарда в течение года наблюдения.

Ключевые слова

Острый коронарный синдром, сахарный диабет 2 типа, нейтрофилы, свободнорадикальное окисление, эндотелиальная дисфункция.

Summary

The purpose of research was studying influence of accompanying diabetes mellitus type 2 (DM) on parameters of oxidative stress, levels proinflammatory cytokines and development of endothelial dysfunction at patients with acute coronary syndrome (ACS). Under supervision within one year there were 58 patients from ACS (28 of them had DM). Was studied the spontaneous and stimulated test of restoration nitro-blue tetrasolium with neutrophils, activity of glutathione reductase and myeloperoxidase in cells, levels of catalase, superoxide dismutase, malonic dialdehyde, circulating immune complexes, C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor-alpha, and the von Willebrand factor in blood. It is revealed, that presence DM at patients of ACS was accompanied by activation NADF-oxidase of neutrophils at their stimulation through C3-receptors, increase of the contents of by-products of lipid peroxidation in blood and generalization endothelial dysfunction. Growth of the contents of the von Willebrand factor in blood on background of more expressed activation of oxidative stress at patients with ACS and DM associates with increase in cases of relapse or new acute myocardial infarction within one year of supervision.

Key words

Acute coronary syndrome, diabetes mellitus type 2, neutrophils, free radical oxidation, endothelial dysfunction.

В последние годы показано, что дисфункция эндотелия увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, в том числе развитие инфаркта миокарда и наступление кардиальной смерти [1]. Полагается, что значительный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца вносит сосудистый окислительный стресс, развивающийся вследствие дисбаланса образования в организме свободных радикалов и их инактивации с помощью системы антиоксидантной защиты [2]. Важным источником активных форм кислорода, образующихся в ходе многих биохимических реакций в ишемизированном миокарде, являются нейтрофилы. При взаимодействии кислородных радикалов образуются гидроксирадикалы, запускающие перекисное окисление липидов в мембранах клеток сердца и приводящие к их повреждению. Под влиянием свободных радикалов в эндотелии возрастает экспрессия молекул адгезии, провоцирующих агрегацию клеток крови и нарушение микроциркуляции [3]. Одним из специфических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти населения в России, считается сахарный диабет 2 типа (СД) [4]. Окислительный стресс, возникающий вследствие нарушения углеводного обмена при СД, также способствует развитию эндотелиальной дисфункции, играя основную роль в развитии сосудистых осложнений заболевания [5].

Цель настоящего исследования – изучить влияние сопутствующего СД у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на параметры окислительного стресса, уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) и развитие эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

В исследование было включено 58 пациентов с ОКС (средний возраст $62,5 \pm 10$ лет). Среди обследованных больных 31 (53,4%) был с нестабильной стенокардией и 27 (46,6%) с инфарктом миокарда, в том числе с наличием зубца Q на электрокардиограмме – 19 (70,3%) больных. Количество мужчин и женщин среди обследованных пациентов достоверно не различалось – 32 (55,2%) и 26 (44,8%). СД был диагностирован у 28 (48,2%) больных, среди которых 17 (60,7%) были с нестабильной стенокардией и 11 (39,3%) пациентов с инфарктом миокарда. Диагноз неста-

бильной стенокардии и инфаркта миокарда ставился согласно критериям Канадской ассоциации кардиологов. Наблюдение за больными с ОКС продолжалось в течение года с момента поступления в стационар. Конечными точками исследования считались: смерть от сердечно-сосудистой причины, возобновление стенокардии IIIВ класса по классификации Е. Braunwald (1994), развитие рецидива или нового инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.

Контрольную группу из 17 доноров без клинически и инструментально подтвержденной ишемической болезни сердца и СД составили 10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин (средний возраст $54,7 \pm 4,1$ года).

Для изучения параметров окислительного стресса, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и фактора фон Виллебранда, рост уровня которого отражает генерализованную эндотелиальную дисфункцию [6], использовалась периферическая кровь, анализ которой осуществляли при поступлении пациентов в блок интенсивной терапии кардиологического отделения. Нейтрофилы выделяли из крови в двойном градиенте плотности фиколаверографина 1,077 и 1,092 г/мл. С целью изучения активности НАДФ-оксидазы нейтрофилов использовался спонтанный и стимулированный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), который проводили количественным спектрофотометрическим методом по Т.А. Gentle и R.A. Thompson (1990) с использованием 0,2% раствора нитросинего тетразолия и растворением восстановленного диформаза в смеси 2М калия гидроксида и диметилсульфоксида 3:5 по объему. Показатель НСТ-теста выражали в нмоль восстановленного нитросинего тетразолия [7]. В качестве индукторов кислородзависимого метаболизма фагоцитов использовали взвесь 1×10^9 убитых клеток *Staphylococcus aureus* штамма р-209 (активность Fc-рецепторов) и фитогемагглютинин (активность C3-рецепторов) из бобов фасоли (*Phaseolus vulgaris*). Активность глутатионредуктазы (ГР) в лизате нейтрофилов определяли спектрофотометрическим методом по степени окисления НАДФ-Н [8]. Уровень миелопероксидазы (МПО) в фагоцитах оценивали количественным спектрофотометрическим методом с использованием 0,04% раствора орто-фенилендиамина на фосфатном буфере с рН 5,0 и добавлением 0,33% раствора перекиси водорода в соотно-

шении 20:1 по объёму [9]. Конечный результат НСТ-теста, активности глутатионредуктазы и миелопероксидазы рассчитывали на 1×10^6 фагоцитов, исходя из содержания в исследуемой суспензии 5×10^6 клеток. Активность супероксиддисмутазы (СОД) плазмы крови исследовали по методу М. Nishikimi и соавторов, вариант N. Okamura и соавторов в модификации Г.И. Клебанова с соавторами (1990) в тесте торможения спонтанного восстановления НСТ с использованием в качестве реагент-субстратной смеси растворов НСТ, феназин-метасульфата и восстановленного в-никотинамид-аденин-динуклеотида [10]. Определение активности каталазы в сыворотке крови основывалось на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли непрямым методом, основанном на способности МДА взаимодействовать с тибарбитуровой кислотой при высокой температуре и низкой рН, с образованием окрашенного комплекса [9]. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по методу А. Digean и В. Мауер в модификации В. Гашковой и соавторов (1978), преципитацией в растворе полиэтиленгликоля при рН 8,4 [11]. Определение концентрации фактора фон Виллебранда (ФфВ) в сыворотке крови проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием коммерческих реактивов фирмы ДАКО (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия). Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ProCep ИЛ-6 и ФНО- α ООО "Протеиновый контур" (Россия, Санкт-Петербург). Концентрацию С-реактивного белка (С-РБ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по J. Highton и P. Hessian.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 5.5. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой *t*-тест, с неправильным распределением – непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные исследований представлены в

виде их средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В течение года наблюдения повторные коронарные события наблюдались у 34 (58,7%) пациентов с ОКС, среди них стенокардия IIIВ класса – у 20 (58,8%), (ре)инфаркт миокарда – у 6 (17,6%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (6%), кардиальная смерть – у 6 (17,6%) больных. Количество неблагоприятных исходов было достоверно больше у больных с сопутствующим СД за счет увеличения числа случаев (ре)инфаркта миокарда (табл. 1). При изучении цитохимических показателей выявлено, что у больных с ОКС независимо от наличия СД при поступлении в стационар были достоверно выше контрольных значений показатели МДА и ИЛ-6. У пациентов с сопутствующим СД (табл. 2), по сравнению с больными без диабета, на фоне более высоких уровней глюкозы капиллярной крови ($p = 0,000002$) были достоверно выше показатели стимулированного лектином НСТ-теста с нейтрофилами ($p = 0,03$) и ФфВ ($p = 0,03$). Между показателями МДА, который был недостоверно выше у больных СД, и ФфВ наблюдалась прямая умеренно выраженная корреляция ($r = 0,44$; $p = 0,02$), что свидетельствует о связи развития генерализованной эндотелиальной дисфункции при СД с активацией процесса перекисного окисления липидов. Показатели больных с ОКС и сопутствующим СД, у которых в течение года наблюдался благоприятный исход (табл. 3), отличались от больных без диабета достоверно более высоким уровнем глюкозы капиллярной крови при поступлении в стационар ($p = 0,0005$). У больных СД с повторными коронарными событиями в течение года наблюдения, в отличие от больных без диабета, повышение уровня глюкозы при поступлении в стационар сопровождалось достоверно более высокими показателями МДА ($p = 0,03$). У данных пациентов показатели стимулированного лектином НСТ-теста с нейтрофилами и ФфВ также были достоверно выше контрольных значений. Сравнение изучаемых показателей в зависимости от вида исхода показало, что по мере его утяжеления от стенокардии IIIВ класса к (ре)инфаркту миокарда наблюдался достоверный рост показателей МДА, ФфВ и стимулирован-

Таблица 1

Количество повторных коронарных событий у обследованных больных в течение года наблюдения

	Острый коронарный синдром без СД (n = 30)	Острый коронарный синдром с СД (n = 28)	p
Всего событий:	11 (36,7)	23 (82,1)	0,001
повторная стенокардия IIIВ класса	6 (54,5)	14 (60,9)	0,98
(ре)инфаркт миокарда	1 (9,1)	5 (21,7)	0,67
инсульт	1 (9,1)	1 (4,4)	0,81
кардиальная смерть	3 (27,3)	3 (13)	0,59

Примечание. В скобках указаны проценты.

Таблица 2

Цитохимические и биохимические показатели у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Показатель	Контроль n = 17	Острый коронарный синдром без СД (n = 30)	Острый коронарный синдром с СД (n = 28)
Сп НСТ-тест	105,7±16,8	103,1±22,3	104,1±15,8
Ст НСТ-тест (FcR)	117,3±19,5	111,8±31,5	111,2±21,6
Ст НСТ-тест (C3R)	109,2±10,7	108,8±29,7	123,1±14,5 * **
ГР, нмоль·л ⁻¹ ·сек ⁻¹	81±107,4	43,6±47,7	41,9±40,5
МПО, SED	21±11,3	14,8±7,7	14,2±9,6
Каталаза, мкат/л	494,1±229,7	519,6±271,7	447,3±262
СОД, SED/мл	2,4±1	1,8±1	2,4±1,4
ЦИК, ед. опт. пл.	46,9±29,8	60,6±48,1	72,2±59,4
МДА, мкмоль/л	39±5,7	64,3±20,4 *	71,4±23,2 *
ИЛ-6, пг/мл	7,6±1,5	52,4±38,5 *	45,2±57,3 *
ФНО-α, пг/мл	32,3±4,5	57,5±91,3	35,5±85,3
ФфВ, МЕ/мл	1±0,1	2,6±1,1	3,1±1,3 * **
С-РБ, мг/л	5,8±3,1	29,3±49,3	31,4±44,1
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,6	4,1±0,8	7,2±2,9 * **

Примечание. Звездочки – различия достоверны – p < 0,05 (одна – по сравнению с контролем, две – между группами наблюдения). В табл. 2, 3 и 4: Сп – спонтанный, Ст – стимулированный.

ного лектином НСТ-теста с нейтрофилами на фоне увеличения уровня глюкозы капиллярной крови при поступлении в стационар. Значения глюкозы капиллярной крови прямо коррелировали с показателями стимулированного через С3-рецепторы НСТ-теста (r = 0,31; p = 0,02). Таким образом, наличие СД у больных с ОКС на фоне увеличения содержания глюкозы в капиллярной крови сопровождается праймированием мембранной НАДФ-оксидазы нейтрофилов при стимуляции их через С3-рецепторы, ростом содержа-

ния в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов и ФфВ. При этом увеличение содержания в крови ФфВ, что свидетельствует о генерализованной эндотелиальной дисфункции, и более выраженная активация окислительного стресса по данным МДА у больных ОКС ассоциируется с развитием (ре)инфаркта миокарда, количество случаев которого в течение года наблюдения с момента поступления в стационар было больше у больных с сопутствующим СД (21,7 > 9,1%).

Таблица 3

Цитохимические и биохимические показатели у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия повторных коронарных событий

Показатель	Контроль n = 17	Острый коронарный синдром без СД (n = 30)		Острый коронарный синдром с СД (n = 28)	
		I	II	III	IV
		Нет событий (n = 19)	Есть события (n = 11)	Нет событий (n = 5)	Есть события (n = 23)
Сп НСТ-тест	105,7±16,8	97,5±25,7	111,6±12,8	109,2±18,9	102,8±15,1
Ст НСТ-тест (FcR)	117,3±19,5	102,9±28,3	125,1±32,5	103,5±23	113,4±21,2
Ст НСТ-тест (C3R)	109,2±10,7	101±27,8	120,5±30,3	118,4±19,5	124,5±13,2 * ** *
ГР, нмоль·л ⁻¹ ·сек ⁻¹	81±107,4	47,6±48,5	39,1±49,3	76,3±64,8	31,1±23,7
МПО, SED	21±11,3	15,4±7	14,1±8,8	16±11,9	13,7±9,1
Каталаза, мкат/л	494,1±229,7	585,4±285	421±226,7	332,9±214,5	478,5±269,4
СОД, SED/мл	2,4±1	2±1,1	1,6±0,9	2,1±1,7	2,4±1,4
ЦИК, ед. опт. пл.	46,9±29,8	58,6±56,5	63,5±33,9	59,6±44,2	75,8±63,6
МДА, мкмоль/л	39±5,7	64,1±20,4 *	64,4±21,6 *	51,4±11,1*	77,4±22,6* ** ** *
ИЛ-6, пг/мл	7,6±1,5	44,6±26,2 *	65,7±52,5 *	34,6±24,6*	48,8±64,8
ФНО-α, пг/мл	32,3±4,5	34,9±61,7	95,9±121,2	16±16,9	42,1±97,9
ФФВ, МЕ/мл	1±0,1	2,3±0,9	2,9±1,4	2,1±1,1	3,3±1,2* ** *
С-РБ, мг/л	5,8±3,1	15,7±35,6	52,7±62,9 *	16,6±27,9	37,1±48,7
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,6	4,1±0,6	4,2±1,2	7,6±3,7* ** *	7,1±2,8* ** *

Примечание. Звездочки – различия достоверны – p < 0,05 (одна – по сравнению с контролем, две – I-III и II-IV, три – I-II и III-IV).

В последние годы показано, что окислительный стресс при атеросклерозе является одной из важных причин развития дисфункции эндотелия [12]. Полагается, что основным источником активных форм кислорода в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, а также фагоцитах, инфильтрирующих стенки сосудов, является НАДФ-оксидаза. Активность данного фермента повышается у больных с дислипидемией, артериальной гипертензией и СД [13]. Стимуляция эндотелия кислородными радикалами при воздействии окислительного стресса, фактором некроза опухоли б, мембраноатакующим комплексом комплемента, ЦИК, иммуноглобулином G сопровождается усилением синтеза и высвобождением из эндотелия фактора фон Виллебранда – мультимерного гликопротеина, который участвует в процессе повреждения эндотелиальных клеток [14]. В данном исследовании у больных с ОКС и сопутствующим СД, у которых наблюдались повторные коронарные события, генерализованная эндотелиальная дисфункция сопровождалась праймиро-

ванием нейтрофилов при стимуляции их через C3-рецепторы и ростом содержания в крови вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов, способных нарушать структурную организацию и функционирование молекул биополимеров. Известно, что C3-рецептор нейтрофилов, классифицированный как CD11b/CD18, не только участвует в фагоцитозе, но и играет важную роль в адгезии фагоцитов к эндотелиальным клеткам. Везикулы нейтрофилов содержат CD11b/CD18, что может быть причиной быстрого рекрутирования клеток и повышенной экспрессии на их мембране в2-интегринов, вероятно, когда фагоциты подвергаются постоянной стимуляции хемотаксическими факторами. Усиление экспрессии CD11/CD18-молекул на циркулирующих фагоцитах наблюдается при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, в том числе при сахарном диабете [16]. Предполагается, что повышенный уровень молекулы межклеточной адгезии может быть специфическим маркером атеротромбоза у больных СД [17]. Пока-

зано, что синтез эндотелиальными клетками ICAM-1 увеличивается не только провоспалительными цитокинами, но конечными продуктами гликозилирования, некоторые из которых (иммуноглобулин G и альбумины) способны образовывать иммунные комплексы [5, 18, 19]. В данном исследовании праймирование нейтрофилов через C3-рецепторы у больных с ОКС и СД, у которых наблюдались повторные коронарные события, происходило на фоне более высокого уровня ЦИК (табл. 3).

На сегодняшний день не существует объяснения связи между увеличением риска сердечно-сосудистых событий и ростом уровня ФФВ в крови. Показано, что существует взаимосвязь между повышением уровня ФФВ и риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, также выявлена прямая корреляция роста ФФВ с увеличением концентрации в плазме ICAM-1 [20, 21]. Поскольку предполагается, что основную роль в

стимуляции ICAM-1 играют активные формы кислорода [22], не исключено, что фактором эндотелиальной дисфункции у больных с ОКС и СД могут быть активные формы кислорода, вырабатываемые нейтрофилами при их стимуляции конечными продуктами гликозилирования на фоне гипергликемии. Это согласуется с мнением, что одной из причин неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца является отсутствие оптимального лечения сопутствующего СД [23].

Заключение

Наличие сахарного диабета 2 типа у больных с острым коронарным синдромом сопровождается развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции на фоне ЦИК-зависимой активации НАДФ-оксидазы нейтрофилов и роста содержания в крови вторичных продуктов перекисного окисления липидов, что ассоциируется с увеличением количества повторных коронарных событий в течение года наблюдения.

Литература

- Schachinger V, Britten M.B, Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
- Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-2678.
- Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда. *Кардиология* 2001; 12: 84-88.
- Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab. Rev.* 1987; 3: 463-524.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. *Кардиология* 2000; 10: 74-87.
- Lip G.Y., Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 255-265.
- Gentle T.A., Thompson R.A. Neutrophil function tests in clinical immunology. *Clinical Immunology. A practical approach.* Gooi H.G., Chapel H. (eds.). Oxford University Press. New York. 1990: 57-59.
- Кратнов А.Е., Потапов П.П., Власова А.В., Углов Е.С., Сухоруков В.С. Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах у больных муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика* 2005; 2: 33-37.
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. *Методические рекомендации.* СПб.: ИКФ "Фолиант", 2000.
- Клебанов Г.И., Крайнина М.В., Чукаева И.И. Изменение активности супероксиддисмутазы в процессе стимуляции полиморфноядерных лейкоцитов. *Бюл. эксп. биол.* 1990; 4: 334-336.
- Гашкова В., Матл И., Кашлик И. Циркулирующие комплексы у больных иммунокомплексными заболеваниями и после трансплантации почек. *Чех. Мед.* 1978; 26: 117-122.
- Keaney J.F., Vita J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor actions. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 38: 129-154.
- Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ. Res.* 2000; 86: 494-501.
- Pottinger B.E., Read R.S., Paleolog E.M. Von Willebrand factor in an acute phase reactant in man. *Thromb. Res.* 1989; 53: 387-394.
- Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы (том 1). СПб.: "Наука", 2000.
- Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии. *Тер. архив* 1992; 3: 150-157.
- Otsuki M., Hashimoto K., Morimoto Y. et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 2096-2101.
- Osborn L., Hession C., Tizard R. et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989; 59: 1203-1211.
- Vlassara H., Fuh H., Donnelly T., Cybulsky M. Advanced glycation end-products promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol. Med.* 1995; 1: 447-456.

20. Standl E., Balletshofer B., Dahl B. et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996; 39: 1540-1545.

21. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 1997; 17: 2646-2654.

22. Marui N., Offermann M.K., Swerlick R. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1866-1874.

23. Козлов С.Г., Лякишев А.А. Лечение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. *Русский медицинский журнал* 2003; 9: 525-529.