

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., АКУЛЁНОК А.В., 2005

АКТИВАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ, РОЛЬ В ПОВРЕЖДЕНИИ ЭНДОТЕЛИЯ И РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., АКУЛЁНОК А.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра факультетской терапии*

Резюме. Активация лейкоцитов способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств крови, активации тромбоцитов и, в конечном итоге, нарушению микроциркуляции. Это содействует реализации патогенетических механизмов артериальной гипертензии (АГ) и поражению жизненно важных органов.

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что при повышении числа лейкоцитов увеличивается риск развития ишемической болезни сердца. Нами установлено, что острые повышения артериального давления у больных АГ сопровождаются активацией лейкоцитов крови и достоверным повышением адгезивных и агрегационных свойств лейкоцитов ($p < 0,01$). Повышение адгезии лейкоцитов коррелирует с увеличением числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов - маркера повреждения эндотелия ($r = 0,65$; $p < 0,01$). Обнаружена положительная корреляция между увеличением адгезивной активности лейкоцитов и повышением частоты развития событий, включающих инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы ($r = 0,51$; $p < 0,01$).

Однако адекватные подходы к коррекции функционального состояния лейкоцитов у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы до настоящего времени не разработаны.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, активация, адгезия, агрегация лейкоцитов.

Abstract. Leukocyte activation facilitates endothelial damage, causes hemorheological abnormalities, enhances platelets activation and it results in microcirculation failure. Microcirculation failure is one of the pathogenic mechanisms of arterial hypertension leading to target organs damage.

Conducted epidemiological research revealed that the increasing number of leukocytes corresponded with the increased risk of ischemic heart disease development. We observed leukocyte activation and proved increase of adhesive and aggregative properties of leukocytes in patients with arterial hypertension having hypertensive crises ($p < 0,01$). The positive correlation between increased adhesive activity of leukocytes and increased probability of myocardial infarction development, brain stroke development and death was revealed ($r = 0,42$; $p < 0,01$).

However, adequate approaches to functional leukocyte state correction in patients with cardiovascular diseases haven't been developed yet.

Введение

В настоящее время показано, что расстройства микроциркуляции являются важным фактором, приводящим к формированию повреждений жизненно важных органов и, в частности, инфаркту миокарда и инсульту у больных АГ [2]. В патогенезе расстройств микроциркуляции значительную роль играют повышения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение деформируемости эритроцитов,

нарушение вязкостных свойств плазмы. Именно они наиболее изучены у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В последние годы всё более широко исследуется роль лейкоцитов в нарушении микроциркуляции и реологических свойств крови. Большое количество разнообразных рецепторов на мембранах лейкоцитов позволяет им активно реагировать на различные изменения гомеостаза. При этом активированные лейкоциты синтезируют и затем секретируют различные биологически активные вещества (метаболиты арахидоновой кислоты, факторы

Адрес для корреспонденции: 212022, г. Витебск,
ул. Правды, 58-3-16, тел. 28-19-55 - Козловский В.И.

роста, протеазы, активные формы кислорода, цитокины и др.), оказывающие влияние на сосудистую проницаемость, тонус сосудов, хемотаксис, повреждение тканей, тромбоз, ангиогенез. Лейкоциты также могут вызывать обструкцию микроциркуляторного русла на участке ишемии (leukocyte plugging) и дальнейшее снижение тканевого кровотока [44] вследствие относительно больших размеров, способности к агрегации между собой и адгезии к сосудистому эндотелию. Столь многостороннее участие лейкоцитов в микроциркуляции показывает актуальность изучения роли лейкоцитов в патогенезе артериальной гипертензии и её осложнений.

Активация лейкоцитов

Механизмы и факторы, обуславливающие активацию лейкоцитов, детально не исследованы. Отмечено, что её вызывают продукты бактерий, компоненты системы комп-

лемента (C_{5a}), продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (LT B_4), цитокины (интерлейкин-8) и другие факторы.

Активация лейкоцитов проходит ряд этапов (рис. 1):

1 этап. Связывание фактора со специфическим рецептором на мембране лейкоцита.

2 этап. Активация фосфолипазы С через активированный G-протеин.

3 этап. Увеличение поступления ионов Ca^{2+} в клетку [14].

4 этап. Активация протеинкиназы С, что приводит к активации фосфорилирования клеточных белков [8].

5 этап. В активированных лейкоцитах происходит увеличение синтеза арахидоновой кислоты и её метаболитов, секреция лизосомальных ферментов, «окислительный взрыв». Экспрессия отрицательно заряженных рецепторов для муциноподобного гликопротеина CD34 эндотелиоцитов [48], молекул адгезии β_2 -интегринов и L-селектинов на поверхнос-



Рис. 1. Схема активации лейкоцитов (цифрами обозначены этапы активации лейкоцитов – см. в тексте).

ти лейкоцитов приводит к сокращению элементов цитоскелета, изменению формы лейкоцитов, что реализуется в виде их адгезии и агрегации [54].

В норме 3-5% лейкоцитов периферической крови группируются в агрегаты, в то время как при ряде патологических состояний этот показатель увеличивается до 45% [12]. Для межклеточного взаимодействия необходимо соединение рецептора с комплементарным лигандом. Этот механизм осуществляется благодаря взаимодействию надмембранных участков адгезивных молекул с последующей передачей сигналов внутрь клетки, изменением её формы и функций [3, 6].

Клетки эндотелия экспрессируют специфические трансмембранные протеины, основные два семейства которых составляют селектины и эндотелиальные иммуноглобулиноподобные белки. Селектины эндотелиоцитов включают Р-селектин (имеется также на тромбоцитах) и Е-селектин. К суперсемейству иммуноглобулинов принадлежат ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии-1), ICAM-2 (межклеточная молекула адгезии-2), VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток-1). ICAM-2, VCAM-1 распределяются на одних эндотелиальных клетках, ICAM-1 - на эндотелиальных, эпителиальных клетках, активированных моноцитах, Т-лимфоцитах, натуральных киллерах.

В начальной стадии процесса адгезии к эндотелию (рис. 2) лейкоциты покидают осевой кровоток (маргинация лейкоцитов), происходит их роллинг вдоль эндотелия при участии L и Е-селектинов [42]. Селектины избирательно связывают сиализированные олигосахаридные эпитопы на поверхности лейкоцитов. Это взаимодействие замедляет движение лейкоцитов, заставляя их «катиться» по эндотелиальной поверхности. Воздействие цитокинов на эндотелий усиливает экспрессию Е-селектина, а также ICAM-1 и VCAM-1. Гистамин, тромбин, фактор активации тромбоцитов увеличивают экспрессию Р-селектина. Е-селектин и CD 34 эндотелиоцитов связываются соответственно с сиалил-Льюис Х-модифицированным протеином и L-селектином лейкоцитов. Прикрепившиеся к эндотелию

лейкоциты могут контактировать со свободными лейкоцитами через L-селектин, что приводит к повышению их содержания в очаге воспаления [62].

Следующая фаза адгезии лейкоцитов включает взаимодействие интегринов (лимфоцит-ассоциированный антиген LFA-1, макрофагальный антиген-1 MAC-1, «очень поздний антиген-4» VLA-4) на поверхности активированных лейкоцитов с молекулами адгезии ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 на эндотелии [38]. Интегрины представляют собой трансмембранные гетеродимерные гликопротеины, которые экспрессируются на мембране лейкоцитов, но не связываются с соответствующими молекулами адгезии, пока лейкоциты не активируются хемотаксическими агентами или другими стимулами (часто продуцируемыми самими эндотелиоцитами). Затем интегрины подвергаются конформационным изменениям, необходимым для высокоаффинного связывания с адгезивными молекулами. β_2 -интегрин LFA-1 находится на всех лейкоцитах, MAC-1 - на моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и натуральных киллерах. β_1 -интегрин VLA-4 имеется на моноцитах, лимфоцитах, эозинофилах [3, 4, 6].

Наиболее важные факторы, влияющие на адгезию лейкоцитов, включают:

1. Биологически активные вещества, выделяемые активированным эндотелием в ответ на воспалительные стимулы [36] — цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α), которые стимулируют экспрессию эндотелием молекул адгезии VCAM-1 [33], ответственных за адгезию лейкоцитов к эндотелию [21]. Отмечено, что введение ангиотензина II (А II) в концентрации, не вызывающей констрикции микрососудов, значительно повышает поток «катящихся» лейкоцитов, их адгезию и эмиграцию без изменения поверхностной экспрессии CD11 или L-селектина. Влияние А II на взаимодействие лейкоцитов с эндотелием опосредуется рецепторами А II и зависит от Р-селектина [50]. Тромбин также вызывает повышение роллинга и адгезии лейкоцитов. Введение антиагрегантов подавляло вызываемый тромбином роллинг, но не адгезию лейкоцитов [61]. Хемотаксические фак-

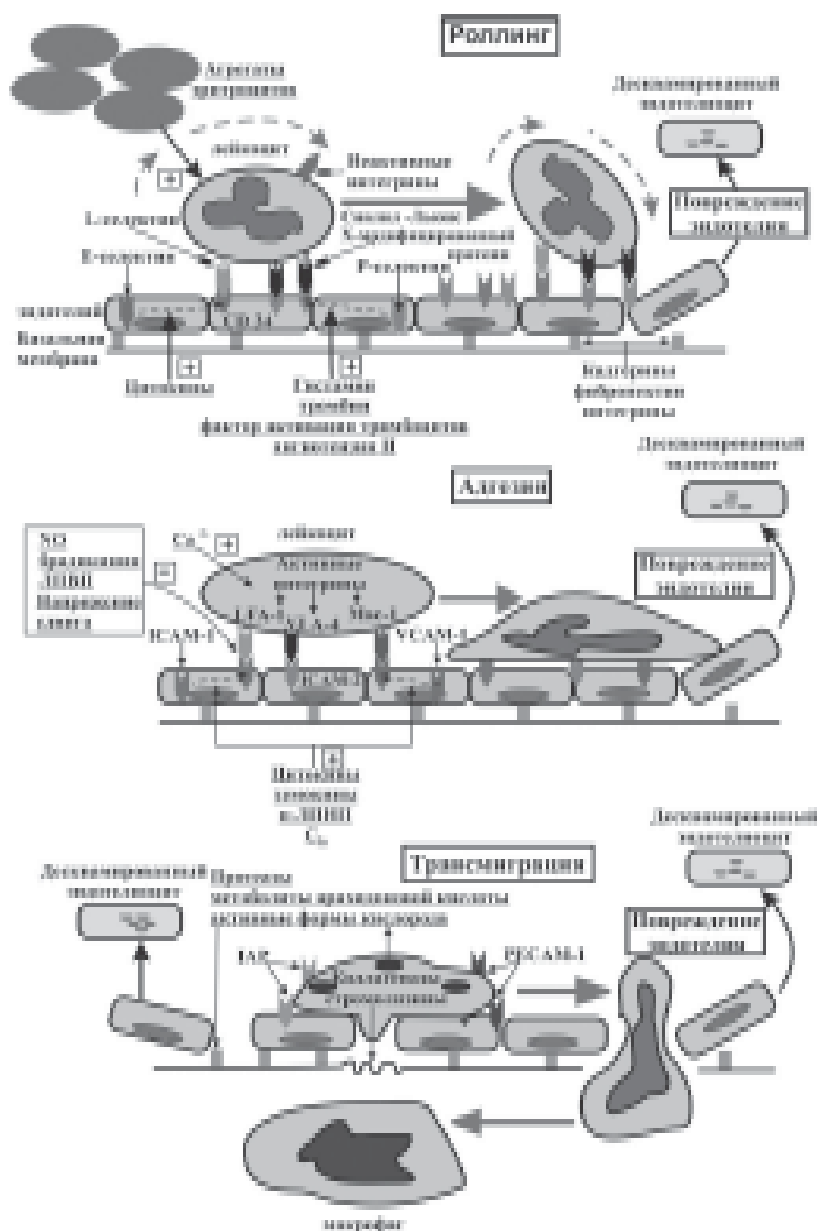


Рис. 2. Этапы взаимодействия лейкоцитов и эндотелия: роллинг, адгезия и трансмиграция (пояснения см. в тексте).

торы увеличивают агрегацию лейкоцитов и их адгезивные свойства [46].

Оксид азота NO уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию [30], тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов [59]. Брاديкинин предотвращает постшемические миграцию и адгезию лейкоцитов [51].

2. Гемодинамические факторы. Эффективность адгезии лейкоцитов к эндотелию зависит от соотношения сил связывания клеток и напряжения сдвига. Наиболее легко процесс адгезии происходит в посткапиллярных венулах, где напряжение сдвига ниже. С помощью

проточной системы для оценки адгезии лейкоцитов на Р-селектине показано, что при увеличении скорости сдвига адгезия снижалась [7]. Напряжение сдвига также модулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитами [58].

3. Повышение уровня внутриклеточного кальция необходимо для транспорта рецепторов адгезии на поверхность мембраны. Увеличение содержания кальция в цитозоле активированных лейкоцитов обнаружено у больных АГ [14].

4. Оксидативный стресс непосредственно запускает активацию лейкоцитов и после-

дующую агрегацию и адгезию [19]. Окисленные липопротеины низкой плотности (о-ЛПНП) увеличивают адгезию лейкоцитов, их миграцию. Предварительная обработка моноклональными антителами против CD11/CD18, молекул-1 межклеточной адгезии, Р- и L-селектина уменьшает влияние о-ЛПНП на адгезию лейкоцитов [34]. Установлена значительная корреляция между адгезией и агрегацией лейкоцитов и концентрацией холестерина (Хс) и ЛПНП [20]. Повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ингибирует экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия *in vivo*.

5. Реологические свойства эритроцитов. Повышение адгезии лейкоцитов коррелирует с увеличением агрегации эритроцитов [7], возможно, за счёт увеличения краевого стояния (маргинации) лейкоцитов и/или стабилизации их прикрепления (аттачмента) к эндотелию [28]. Формирование агрегатов эритроцитов в осевом кровотоке венул увеличивает радиальную миграцию лейкоцитов [47]. Эритроциты способствуют начальному взаимодействию лейкоцитов с эндотелием сосудов, увеличивая число столкновений лейкоцитов и частоту связывания с эндотелием, а также снижая скорость вращения лейкоцитов [45].

Роль активированных лейкоцитов в повреждении эндотелия

Повышенная активация лейкоцитов является фактором риска повреждения эндотелия и органной дисфункции. Активированные нейтрофилы могут нарушать функционирование микроциркуляторного русла за счёт повышения проницаемости эндотелия, адгезии лейкоцитов к эндотелию, образования в капиллярах «пробок» (plugg), высвобождения вазоактивных продуктов, деформации и компрессии капилляров вследствие интерстициального отёка, вызванного активными формами кислорода. Кроме снижения тканевой перфузии, активация лейкоцитов также приводит к повреждению эндотелия через высвобождение цитотоксических медиаторов – активных форм кислорода, лизосомальных ферментов, простаноидов [41]. Выявлено, что активированные по-

лиморфноядерные лейкоциты через генерацию свободных радикалов и секрецию протеаз вызывают ухудшение реологических свойств эритроцитов, увеличивая их агрегацию и снижая деформируемость [11], что может способствовать механическому повреждению эндотелия. Определено участие адгезированных лейкоцитов в ремоделировании миокарда и сосудов как за счёт выделяемых ферментов [55], так и при активации факторов, выделяемых эндотелием [52]. С помощью биохимического и непрямого иммунофлюоресцентного анализа было показано, что адгезия нейтрофилов приводит к разрыву комплекса эндотелиальных кадгеринов и потере их латеральной соединяющей функции [10]. Таким образом, адгезия лейкоцитов к эндотелию сопровождается повышением сосудистой проницаемости [17], в частности, для Хс-ЛПНП [25].

Часть адгезированных лейкоцитов попадает в субэндотелиальное пространство через эндотелиальные межклеточные соединения (рис. 2). В трансмиграции лейкоцитов участвуют молекулы адгезии, экспрессированные на лейкоцитах (β_1 и β_2 – интегрины, тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы адгезии 1 (PECAM-1) и CD47) и эндотелии (межклеточные молекулы адгезии 1 (ICAM-1, PECAM-1), интегрин-ассоциированный протеин (IAP) и другие факторы). Мигрировавшие моноциты и Т-лимфоциты участвуют в реализации воспаления, иммунитета, атерогенеза [18, 22].

Трансмиграцию лейкоцитов облегчают хемоаттрактантные цитокины (хемокины) – семейство структурно родственных низкомолекулярных белков [39]. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), продуцируемый эндотелием в ответ на о-ЛПНП и другие стимулы, селективно ускоряет трансмиграцию моноцитов [49]. Лимфоцит-селективные хемокины (IP-10 (inducible protein 10), I-TAC (interferon-inducible T-cell α -chemoattractant), MIG (monokine induced by interferon- γ)) увеличивают накопление лимфоцитов [40].

Нами исследованы адгезивные и агрегационные свойства лейкоцитарной суспензии и содержание циркулирующих в крови эндотелиоцитов (ЦЭК) у 185 больных АГ. Адгезию

лейкоцитов определяли на основании способности лейкоцитарной суспензии задерживаться пористыми фильтрами. Адреналин-индуцированную агрегацию лейкоцитов изучали методом [13] на агрегометре «СОЛАР». Число ЦЭК определяли по методу [26]. Установлено, что острые повышения артериального давления сопровождаются активацией лейкоцитов крови и повышением адгезивных и агрегационных свойств лейкоцитов по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$). Повышение адгезионной способности активированных нейтрофилов также отмечено у больных АГ в исследованиях Шляхто Е.В. и соавт. [5]. Повышение адгезивных свойств лейкоцитов у больных артериальной гипертензией коррелировало с увеличенным содержанием циркулирующих в крови эндотелиоцитов ($r = 0,65$; $p < 0,01$), что подтверждает участие активированных лейкоцитов в повреждении эндотелия.

Клинические аспекты активации лейкоцитов

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что при повышении числа лейкоцитов (в особенности нейтрофилов) увеличивается риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [57]. При исследовании больных АГ без признаков ИБС установлено, что уровень лейкоцитов в крови ассоциирован с такими факторами риска атеросклероза, как гипергликемия ($p < 0,001$), количество выкуриваемых сигарет ($p < 0,004$), плазменный уровень фибриногена ($p < 0,008$) и азотемия ($p < 0,009$) [15].

В исследовании APSIS (The Angina Prognosis Study in Stockholm) установлено, что содержание лейкоцитов в крови больных со стабильной стенокардией напряжения наряду с концентрацией фибриногена являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой летальности и нефатальных инфарктов миокарда [24]. У пациентов с нестабильной стенокардией увеличение лейкоцитов в крови также ассоциируется с плохим прогнозом [37]. У больных нестабильной стенокардией происходит структурная перестройка углеводных де-

терминант гликопротеиновых рецепторов, приводящая к увеличению лектининдуцированной агрегации нейтрофилов [1]. При исследовании 486 больных ИБС (диагноз подтвержден при коронарной ангиографии) продемонстрировали положительную корреляцию между количеством лейкоцитов и тяжестью коронарного атеросклероза ($p = 0,004$) [29].

У больных инфарктом миокарда относительная нейтрофилия ассоциируется с ранним развитием сердечной недостаточности [32].

Нами установлено, что при увеличении адгезивной активности лейкоцитов у больных АГ достоверно повышается частота развития событий, включающих инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы ($r = 0,51$; $p < 0,001$).

Основным механизмом, приводящим к развитию острых коронарных событий (нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной смерти), является повреждение атеросклеротической бляшки в результате ее воспаления и разрыва с последующим тромбообразованием. В формировании повреждения эндотелия и нестабильной атеросклеротической бляшки активно участвуют макрофаги и Т-лимфоциты, количество которых коррелирует с тяжестью проявлений ИБС [60].

Выраженность реперфузионно-индуцированной адгезии и миграции лейкоцитов положительно коррелирует с продолжительностью ишемии [31]. При этом ускоряется локальный тромбоз, связанный с экспрессией тканевого фактора лейкоцитами, а также создаются условия для формирования микроагрегатов лейкоцитов [43]. Это может приводить к окклюзии сосудов (microvascular plugging) и феномену «no-reflow», что усугубляет развитие некроза миокарда [42]. Увеличение адгезии и агрегации лейкоцитов соответствует расширению зоны инфаркта миокарда [56]. Лейкоцитоз у больных с острым инфарктом миокарда увеличивает частоту рестеноза после ангиопластики [63]. Установлено, что уровень лейкоцитов в крови больных атеросклерозом является независимым предиктором острого инфаркта миокарда (повышение риска в 4.08 раза, 95% доверительный интервал 1.73-9.63).

Выявление повышенных показателей МВ-фракции КФК и уровня лейкоцитов более специфично для инфаркта миокарда, чем изолированное повышение МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) [23].

У больных ишемическим инсультом, особенно при тяжелых поражениях мозга, обнаружено увеличение количества и степени агрегации лейкоцитов. Агрегация лейкоцитов была достоверно больше на 2-4 день от начала инсульта у больных с более тяжелым течением заболевания ($p < 0,05$) [53]. Накопление полиморфноядерных лейкоцитов в зоне инфаркта мозга прогрессивно увеличивалось в течение 6-24 часов от начала заболевания, достигая максимального значения на 6-9 сутки. Быстрый темп накопления лейкоцитов ассоциировался с более плохим неврологическим прогнозом и большим объёмом повреждения [9]. Лейкоциты вносят существенный вклад в реперфузионный синдром при инсульте [27]. Показано, что полиморфноядерные лейкоциты участвуют в процессах лизиса тромба в связи с активацией протеолитической деградации фибрина и системы пламиногена. При остром ишемическом инсульте по сравнению с контролем снижен как спонтанный так и лейкоцит-индуцированный лизис [35]. Количество лейкоцитов у больных инсультами является независимым предиктором 30-дневной летальности (повышение риска в 1.03 раза, 95% доверительный интервал 1.01-1.05) [16].

Выводы

Таким образом, лейкоциты вносят существенный вклад в «гемореологический гомеостаз», прежде всего, за счёт тесной функциональной интеграции с эритроцитами, тромбоцитами и эндотелиоцитами. Активация лейкоцитов под воздействием различных факторов, имеющих место у больных артериальной гипертензией и ИБС, сопровождается закономерным повышением адгезионно-агрегационного потенциала лейкоцитов и нарушением их интеграции с другими клетками крови и эндотелием. При этом происходит повреждение эндотелия сосудов, появляются нарушения микро- и макроциркуляции в коронарных, це-

ребральных сосудах. Следует отметить, что адекватные подходы к коррекции функционального состояния лейкоцитов у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензией, до настоящего времени не разработаны.

Литература

1. Воскобой И.В., Киричун В.Ф., Ребров А.П. Лектининдуцированная агрегация нейтрофильных гранулоцитов у больных нестабильной стенокардией // Клин. лаб. диагн. - 2002. - № 6. - С. 23-34.
2. Козловский В.И., Баркун С.П. Способ и устройство для определения деформируемости эритроцитов // Здоровоохранение Беларуси. - 1994. - № 1. - С. 63-64.
3. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. Медицина. - 1995. - С. 26.
4. Хиллис Г.С., Маклеод А.М. Роль интегриновых рецепторов адгезии при заболеваниях почек // Нефрология. - 1997. - № 1. - Т. 1. - С. 11-26.
5. Шляхто Е.В., Моисеева О.М., Лясникова Е.А. и соавт. Реологические свойства крови и функции эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. - 2004. - № 4. - С. 20-23.
6. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Вакуленко А.Д. Адгезивные межклеточные взаимодействия // Арх. Патологии. - 1997. - № 6. - Т. 59. - С. 3-9.
7. Abbitt K.B, Nash G.B. The influence of haematological and rheological properties of the blood on leukocyte adhesion, studied in a whole blood, in vitro flow system // J. Physiol. Proc. - 2000. - P.142-143.
8. Abramson S.B, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs // Arthritis. Rheum. - 1989. - № 32. - P. 1-9.
9. Akopov S.E, Simonian N.A, Grigorian G.S. Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage // Stroke. - 1996. - V. 27(10). - P. 1739-43.
10. Allport J.R, Ding H, Collins T, et al. Endothelial-dependent mechanisms regulate leukocyte transmigration: a process involving the proteasome and disruption of the vascular endothelial-cadherin complex at endothelial cell-to-cell junctions // J. Exp. Med. - 1997. - V. 186(4). - P. 517-527.
11. Baskurt O.K, Meiselman H.J. Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability // J. Leukoc. Biol. - 1998. - V. 63. - № 1. - P. 89-93.
12. Berliner S, Fucks J, Seligsohn U. et al. Possible role of fibrinogen in the aggregation of white blood cells // Thrombosis and hemostasis. - 1987. - V. 58. - P. 749-752.
13. Born G. V. R. Aggregation of blood platelets by

- adenosine diphosphate and its reversal // *Nature*. - 1962. - V. 194. - P. 927-929.
14. Caimi G, Lo-Presti R, Canino B. et al. Essential hypertension: leukocyte rheology and polymorphonuclear cytosolic Ca²⁺ content at baseline and after activation // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 1998. - V. 19. - № 4. - P. 281-9.
 15. Capuano V, Lamaida N, Mazzotta G, et al. Relation between white blood cell count and several risk factors for coronary heart disease in patients with systemic hypertension // *G. Ital. Cardiol.* - 1998. - V. 28(5). - P. 530-5.
 16. Czlonkowska A, Ryglewicz D, Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke // *Acta. Neurol. Scand.* - 1997. - V. 95(2). - P. 121-4.
 17. Del-Maschio A, Zanetti A, Corada M, et al. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions // *J. Cell. Biol.* - 1996. - V. 135(2). - P. 497-510.
 18. Emeson E.E, Robertson A.L Jr. T lymphocytes in aortic and coronary intimas // *Am. J. Pathol.* - 1988. - V. 130. - P. 369-376.
 19. Fraticelli A, Serrano C.V, Bochner B.S. et al. Hydrogen peroxide and superoxide modulate leukocyte adhesion molecule expression and leukocyte endothelial adhesion // *Biochim. et biophys. acta. Mol. Cell Res.* - 1996. - V. 3. - P. 251-259.
 20. Fusman R, Rotstein R, Berliner S. et al. The concomitant appearance of aggregated erythrocytes, leukocytes and platelets in the peripheral blood of patients with risk factors for atherothrombosis // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2001. - V. 25. - № 3, 4. - P. 165-173.
 21. Fuster V, Badimon L, Cohen M. et al. Insight into the pathogenesis of acute ischemic syndromes // *Circulation*. - 1988. - V. 77. - P. 1213-1220.
 22. Gimbrone M. Jr, Cybulsky M.I, Kume N, et al. Vascular endothelium: An integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 1995. - V. 748. - P. 122-131.
 23. Green S.M, Vowels J, Waterman B, et al. Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction // *Acad. Emerg. Med.* - 1996. - V. 3(11). - P. 1034-41.
 24. Held C, Hjemdahl P, Hakan-Wallen N. Inflammatory and hemostatic markers in relation to cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris. Results from the APSIS study. The Angina Prognosis Study in Stockholm // *Atherosclerosis*. - 2000. - V. 148(1). - P. 179-88.
 25. Herrmann R.A, Malinauskas R.A, Truskey G.A. Characterization of sites with elevated LDL permeability at intercostal, celiac, and iliac branches of the normal rabbit aorta // *Arterioscler. Thromb.* - 1994. - V. 14. - P. 313-323.
 26. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* - 1978. - V. 27, № 2. - P. 140 - 144.
 27. Jean W.C, Spellman S.R, Nussbaum E.S, et al. Reperfusion injury after focal cerebral ischemia: the role of inflammation and the therapeutic horizon // *Neurosurgery*. - 1998. - V. 43(6). - P. 1382-96.
 28. Katherine B, Abbitt and Gerard B. Nash. Rheological properties of the blood influencing selectin-mediated adhesion of flowing leukocytes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2003. - V. 285. - P. H229-H240.
 29. Kawaguchi H, Mori T, Kawano T, et al. Band neutrophil count and the presence and severity of coronary atherosclerosis // *Am. Heart. J.* - 1996. - V. 132(1Pt 1). - P. 9-12.
 30. Kubes P, Suzuki M, Granger D.N. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1991. - V. 88. - P. 4651-4655.
 31. Kurose I, Anderson D.C, Miyasaka M. et al. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage // *Circulation Research*. - V. 74. - P. 336-343.
 32. Kyne L, Hausdorff J.M, Knight E, et al. Relative neutrophilia on admission to the hospital in patients with AMI is significantly associated with the early development of CHF // *Am. Heart. J.* - 2000. - V. 139(1 Pt 1). - P. 32-4.
 33. Libby P, Aikawa M, Kinlay S. et al. Lipid lowering improves endothelial function // *Int. J. Cardiology*. - 2000. - V. 74 (Suppl. 1). - P. 3-10.
 34. Liao L, Starzyk R.M, Granger D. Neil. Molecular determinants of oxidized low-density lipoprotein-induced leukocyte adhesion and microvascular dysfunction // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* - 1997. - V. 3. - P. 437-444.
 35. Lichy C, Wagner S, Hacke-W, et al. Thrombolytic properties of leukocytes from peripheral blood in healthy subjects and in patients with acute cerebral ischemia // *Thromb. Res.* - 2000. - V. 98(1). - P. 29-37.
 36. Lipowsky H.H., Mulivor A. Assessment of the relative contribution of leukocytes and endothelium to their adhesive interactions by intravital microscopy in the mesentery of the rat // *Biorheology*. - 1999. - V. 1-2. - P. 58.
 37. Lloyd-Jones D.M, Camargo C.A Jr, Giugliano R.P, et al. Effect of leukocytosis at initial examination on prognosis in patients with primary unstable angina // *Am. Heart J.* - 2000. - V. 139(5). - P. 867-73.
 38. Lodish H, Baltimore D. et al. // *Molecular Cell Biology*. - New York. - 1995. - P. 1150-1155.
 39. Luster A.D. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - V. 338. - P. 436-445.
 40. Mach F, Sauty A, Iarossi A, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells // *J. Clin. Invest.* - 1999. - V. 104. - P. 1041-1050.
 41. Mazzoni M.C, Schmid-Schonbein G.W. Mechanisms and consequences of cell activation in the

- microcirculation // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – V. 32(4). – P. 709-719.
42. McEver R.P, Moore K.L, Cummings R.D. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions // *J. Biol. Chem.* - 1995. – V. 270. – P. 11025.
 43. Mehta J, Dinerman J, Mehta P. et al. Neutrophil function in ischemic heart disease // *Circulation.* – 1989. – V. 79. – P. 549-56.
 44. Meisel S.R, Shapiro H, Radnay J, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction: possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – V. 31(1). – P. 120-5.
 45. Munn L.L, Melder R.J. and Jain R.K. Role of erythrocytes in leukocyte-endothelial interactions: Mathematical model and experimental validation // *Biophys. J.* - 1996. - V. 1. - P. 466-478.
 46. O'Flaherty J.T, Kreutzer D.L and Ward P.A. Chemotactic factor influences on the aggregation, swelling, and foreign surface adhesiveness of human leukocytes // *Am. J. of Pathology.* – V. 90. - P. 537-550.
 47. Pearson M.J. and Lipowsky H.H. Influence of erythrocyte aggregation on leukocyte margination in postcapillary venules of rat mesentery // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2000. – V. 279. – P. H1460-H1471.
 48. Rieu P, Porteu F, Bessou G. et al. Human neutrophil release their major membrane sialoprotein Leukosialin CD34 during cell activation // *Euro. J. Immunol.* – 1992. – V. 22(11). – P. 3021-6.
 49. Rollins B.J, Yoshimura T, Leonard E.J, et al. Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE // *Am. J. Pathol.* -1990. – V. 136. – P. 1229–1233.
 50. Sanz M.J, Piqueras L, Alvarez A. et al. Angiotensin II induces leukocyte rolling, adhesion and emigration within the rat mesenteric microcirculation // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* - 1999. – V. 32. - P. 38.
 51. Shigematsu S, Ishida S, Gute Dean C. et al. Bradykinin prevents postischemic leukocyte adhesion and emigration and attenuates microvascular barrier disruption // *Am. J. Physiol.* - 1999. - V. 1. - P. H161-H171.
 52. Schwartz J.D, Monea S, Marcus S.G, et al. Soluble factor(s) released from neutrophils activates endothelial cell matrix metalloproteinase-2 // *J. Surg. Res.* – 1998. – V. 76(1). – P. 79-85.
 53. Silvestrini M, Pietroiusti A, Troisi E. et al. Leukocyte count and aggregation during the evolution of cerebral ischemic injury // *Cerebrovasc. Dis.* - 1998. – V. 8(6). – P. 305-9.
 54. Simons S.I, Chambers J.D, Butcher I.C, Sclar L.A. Neutrophil aggregation is β_2 -integrin and L-selectin in blood and isolated cells // *J. Immunol.* – 1992. – V. 149(8). – P. 2765-71.
 55. Skold C.M, Liu X, Umino T, et al. Human neutrophil elastase augments fibroblast-mediated contraction of released collagen gels // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1999. – V. 159(4 Pt 1). – P. 1138-46.
 56. Solodky A, Berliner S, Zafrir N, et al. Increased adhesiveness of peripheral blood leukocytes corresponds to the appearance of expansion following anterior wall myocardial infarction // *Clin. Cardiol.* – 1996. – V. 19(2). – P. 102-4.
 57. Sweetnam P.M, Thomas H.F, Yarnell J.W, et al. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies // *Am. J. Epidemiol.* - 1997. – V. 145(5). – P. 416-21.
 58. Tsao P.S, Buitrago R, Chan J.R. et al. Fluidflow inhibits endothelial adhesiveness: Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1 // *Circulation.* – 1996 – V. 94. – P. 1682.
 59. Tsao P.S, Niebauer J, Buitrago R. et al. Reaven interaction of diabetes and hypertension on determinants of endothelial adhesiveness // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* - 1998. - V. 18. - P. 947-953.
 60. Van der Wal A.C, Becker A.E., van der Loos C.M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterised by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology // *Circulation.* — 1994. – V. 89. – P. 36-44.
 61. Vergnolle N, Hollenberg M.D, Wallace J.L. New insights in the thrombin-induced mechanism of rolling and adhesion of leukocytes // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* - 2000. - V. 4. - P. 283-284.
 62. Walcheck B, Moore K.L., McEver R.P. et al. Neutrophil-neutrophil interactions under hydrodynamic shear stress involve L-selectin and PSGL-1: A mechanism that amplifies initial leukocyte accumulation on P-selectin in vitro // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 98. – P. 1081.
 63. Zanini R, Curello S, Bonandi L, et al. Etiopathogenesis of acute myocardial infarction: role of early leukocytosis // *Cardiologia.* – 1998. – V. 43(9). – P. 925-31.

Поступила 21.03.2005 г.

Принята в печать 23.06.2005 г.