

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

В.И. Шальнев, В.И. Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

C-REACTIVE PROTEIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME: THE BLOOD SERUM LEVEL, ROLE IN PATHOGENESIS AND EFFICACY OF EARLY IMMUNOMODULATION BY STATINS

V.I. Shalnev, V.I. Mazurov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И. Шальнев, В.И. Мазуров, 2011

В статье анализируются содержание динамического изменения концентрации С-реактивного белка в плазме периферической крови и возможная роль в патогенезе заболевания у 208 больных острым коронарным синдромом. У 120 больных диагностирован ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ и нестабильная стенокардия, у 88-ОИМ – с подъемом сегмента ST. Выявлено значительное повышение содержания С-РБ в остром периоде ОКС, наиболее отчетливо и продолжительно выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, и у больных с осложненным вариантом клинического течения. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня С-РБ по отношению к острой фазе заболевания, низкая средняя концентрация С-РБ более достоверно отмечена в группе больных, получавших терапию статинами с первых суток заболевания. Более низкий уровень С-РБ отмечен также в подгруппе больных, получавших максимальную дозу (80 мг аторвастатина в сутки) по сравнению с больными, получавшими 40 мг симвастатина в сутки.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление.

The article highlights the dynamic changes of C-reactive protein level in blood plasma in 208 patients with acute coronary syndrome and the role of CRP in pathogenesis of ACS. In 120 patients Non-STEMI and unstable angina were diagnosed, 88 patients presented with STEMI. The study revealed the highest level of C-RP in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction and complicated course of disease. After 6 months follow-up period the plasma levels of C-RP declined in all groups of patients, more significantly in group of patients receiving statin therapy. At this stage of study the level of C-RP was higher in patients receiving 40 mg of simvastatin than in patients treated with aggressive statin dosing-80 mg of atorvastatin daily.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

В исследованиях последних лет доказана важная роль иммунновоспалительных процессов в патогенезе острого коронарного синдрома. Медиаторы воспаления играют активную роль в атерогенезе, атеротромбозе и постинфарктном ремоделировании миокарда [1, 2, 3, 4]. Одним из наиболее известных маркеров воспаления является С-реактивный белок. В ряде исследований показана роль повышенного содержания С-реактивного белка в плазме крови как предиктора сосудистых событий у больных с различными формами атеросклеротического поражения сосудов и части популяции без клинических проявлений атеросклероза [5, 6, 7, 8]. Значительно менее изучена динамика содержания и прогностическая роль С-РБ при различных клинических формах острого коронарного

синдрома, в частности, при крупноочаговом инфаркте миокарда. Целью данного исследования было изучение динамики содержания С-РБ в плазме крови в различные сроки острого коронарного синдрома, связь с клиническим течением и клинической формой данного синдрома, а также влияние различных по интенсивности режимов ранней терапии статинами на уровень С-реактивного белка.

Материал и методы. Обследовано 208 больных острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки острого коронарного синдрома по определению ВНОК, приведенные в национальных рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома [9]. У 88 больных диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST, у 120 больных

ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия.

В исследование не включались больные старше 75 лет, имевшие длительность болевого синдрома более 48 часов от начала появления симптомов, перенесшие в течение месяца перед госпитализацией или имевшие на момент госпитализации какие-либо воспалительные заболевания, имевшие хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, больные с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (3–4 класс по классификации Killip, т. е. признаки развивающегося отека легких или кардиогенного шока), перенесшие сердечно-легочную реанимацию в связи с остановкой сердца или электроимпульсную терапию в связи с угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма в дебюте заболевания.

С-реактивный белок высокоточным количественным методом (нижний порог детекции 0,1 мг/л) определялся иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Architect I 2000 SR фирмы Ebbot Laboratories, США в первые 48 часов, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС. Помимо С-РБ, определялся широкий спектр Th-1 и Th-2 цитокинов, липидный спектр, биохимические показатели крови (не анализируются в данном сообщении). Оценка клинического течения проводилась в течение 6 месяцев от момента госпитализации по комбинированной конечной точке исследования, включавшей развитие ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, госпитализации в связи с ОКС, развитие сердечной недостаточности и смерти от ИБС. На основании анализа клинического течения были выделены группы больных с осложненным течением, у которых отмечалось достижение конечной точки исследования, и группа больных с неосложненным течением. В группу больных с осложненным течением было включено 78 больных, с неосложненным – 130 больных. Также анализировались содержание и динамика С-РБ у больных с различными формами ОКС (ОКС PST, ОКС БПST) и динамика С-РБ у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг в сутки или аторвастатин в дозе 80 мг) с первого дня госпитализации и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

Статистическая обработка: Все количественные данные представлены как $M \pm \delta$. Для оценки нормальности распределения данных исполь-

зовался критерий Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог-трансформации. При сопоставлении количественных данных использовался критерий t Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 . Достоверным считалось различие при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows, 14 версии (SPSS Inc., США).

Результаты. У большинства включенных в исследование больных исходно отмечено повышенное содержание С-реактивного белка в крови, среднее значение по всем включенным в исследование больным составило $23,7 \pm 24,0$ мг/л, минимальное значение составило 1,4 мг/л, максимальное – 211 мг/л. Медиана значения С-РБ по всей выборке составила 17,9 мг/л, верхний и нижний квартили, соответственно, 28,9 и 9,3 мг/л. Через 14 суток отмечено достоверное снижение среднего значения С-реактивного белка до $16,3 \pm 14,1$ мг/л ($P < 0,001$), с последующим значительным снижением через 6 месяцев до $4,6 \pm 4,9$ мг/л, также статистически достоверное по отношению к исходным данным и результатам определения на 14-е сутки. Медиана значений СРБ на 14-е сутки составила 12,6 мг/л, верхний и нижний квартили, соответственно, 24,3 и 5,2 мг/л, через 6 месяцев медиана составила 3,6 мг/л, верхний и нижний квартили, соответственно, 6,2 и 2,1 мг/л.

При сравнении подгрупп, включивших всех больных с осложненным и неосложненным типом течения заболевания, выявлены существенные различия в динамике и уровне С-РБ (табл. 1).

Исходные значения были сопоставимы, составив соответственно $23,45 \pm 25,94$ при неосложненном и $24,28 \pm 20,64$ мг/л при осложненном варианте течения, $P > 0,05$. Через две недели среднее значение С-РБ достоверно ($P < 0,001$) снизилось в подгруппе больных с неосложненным течением, тогда как в подгруппе больных с осложненным течением снижения не отмечалось, среднее содержание С-РБ достоверно не изменилось по отношению исходному уровню, составив $24,91 \pm 12,98$ мг/л. Различия между подгруппами к 14 суткам было высоко достоверно, $P < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания С-РБ в обеих подгруппах, но уровень С-РБ и на этом этапе был достоверно выше в подгруппе больных с осложненным течением, составив, соответственно, $6,46 \pm 5,07$ и $3,55 \pm 2,62$ мг/л, $P < 0,001$.

Таблица 1

Динамика содержания С-РБ у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания

Периоды исследования С-РБ	Неосложненное течение		Осложненное течение		Р
	N	M±SD, мг/л	N	M ±SD, мг/л	
При поступлении	130	23,45±25,94	78	24,28±20,64	> 0,05
Через 14 суток	126	11,04±12,16	76	24,91±12,98	< 0,001
Через 6 месяцев	124	3,55±2,62	72	6,46±5,07	< 0,001

При анализе динамики С-РБ у больных с различными формами острого коронарного синдрома выявлены существенные различия в уровне С-РБ у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевшим исходно форму ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у больных, имевших исходно ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, включивших больных с ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией (табл. 2). Исходные значения были значительно выше у первой категории больных, составив в среднем соответственно $35,8 \pm 29,47$ и $14,94 \pm 13,60$ мг/л, $P < 0,001$. Через 14 суток отмечено существенное снижение содержания С-РБ как у больных с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС ПСТ, более значительно по отношению к исходным данным уровень С-РБ снизился у больных с крупноочаговым поражением миокарда. Средние значения на этом этапе исследования составили в этих подгруппах, соответственно, $23,6 \pm 16,36$ и $11,30 \pm 9,70$ мг/л, различие было также достоверным, $P < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено

снижение содержания С-РБ в обеих подгруппах больных до $5,51 \pm 4,93$ у больных с ОКС ПСТ и $3,99 \pm 2,98$ мг/л у больных ОКС БПСТ соответственно, различие между подгруппами сохраняло статистическую достоверность, $P < 0,01$.

Исходный уровень С-РБ был сопоставим в группах больных, получавших раннюю терапию статинами и не получавших ее, составив, соответственно, $22,79 \pm 24,78$ и $24,0 \pm 15,7$ мг/л, $P > 0,05$ (табл. 3).

Через 14 суток отмечено снижение С-РБ в обеих группах, более значительно выраженное в группе больных получавших статины, составив, соответственно, $10,36 \pm 11,66$ мг/л и $21,52 \pm 14,14$ мг/л, различие между группами к 14 суткам было статистически достоверно ($P < 0,001$). Через 6 месяцев отмечено дальнейшее снижение содержания С-РБ в обеих группах, до $3,0 \pm 2,23$ мг/л в группе получавших статины и $6,11 \pm 4,58$ мг/л в группе стандартной терапии, различие между группами на этом этапе исследования было также высокодостоверным, $P < 0,001$.

Таблица 2

Динамика содержания С-РБ у больных с различными формами ОКС

Периоды исследования С-РБ	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		Р
	N	M±SD, мг/л	N	M±SD, мг/л	
При поступлении	120	14,94±13,6	88	35,4±22,6	< 0,001
Через 14 суток	120	11,3±9,7	82	23,68±16,36	< 0,001
Через 6 месяцев	117	3,99±2,98	79	5,51±4,93	< 0,01

Таблица 3

Динамика содержания С-РБ группах больных, получавших и не получавших раннюю терапию статинами

Периоды исследования С-РБ	Терапия статинами		Стандартная терапия		Р
	N	M±SD, мг/л	N	M ± SD, мг/л	
При поступлении	99	22,79±24,79	109	24,0±15,70	> 0,05
Через 14 суток	94	10,36±11,66	108	21,52±14,14	< 0,001
Через 6 месяцев	95	3,0±2,23	101	6,11±4,58	< 0,001

Нам представлялось важным сопоставить динамику С-РБ в плазме крови на фоне различных режимов ранней терапии статинами-симвастатином в дозе 40 мг в сутки и аторвастатином в максимальной дозе – 80 мг в сутки. Исходные значения в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин составили, соответственно, $21,9 \pm 31,41$ и $26,02 \pm 30,11$ мг/л, $P > 0,05$ (табл. 4). Через 2 недели отмечено существенное снижение средних значений С-РБ в обеих группах, более значительно С-РБ снизился в группе больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг в сутки,

средние значения на этом этапе исследования составили, соответственно, $11,99 \pm 13,20$ мг/л в группе симвастатина и $7,47 \pm 7,63$ мг/л в группе аторвастатина, различия между подгруппами достигали степени статистической достоверности, $P < 0,05$.

Через 6 месяцев произошло дальнейшее снижение средних значений С-РБ в обеих подгруппах, до $3,32 \pm 1,98$ мг/л в подгруппе больных получавших симвастатин и до $2,43 \pm 2,45$ мг/л в подгруппе больных, получавших аторвастатин. Сохранялось статистически достоверное различие между данными подгруппами, $P < 0,01$.

Таблица 4

Динамика содержания С-РБ у больных, получавших симвастатин и аторвастатин

Периоды исследования С-РБ	Симвастатин		Аторвастатин		P
	N	M $\pm$ SD, мг/л	N	M $\pm$ SD, мг/л	
Исходно	63	$21,19 \pm 31,41$	36	$26,02 \pm 30,11$	$> 0,05$
Через 14 суток	60	$11,99 \pm 13,2$	34	$7,47 \pm 7,63$	$< 0,05$
Через 6 месяцев	61	$3,32 \pm 1,98$	34	$2,43 \pm 2,55$	$< 0,01$

Обсуждение. Выявленное нами повышение содержания С-реактивного белка в остром периоде заболевания ранее отмечено в ряде исследований, в том числе авторами данного сообщения [3, 4, 10–12].

Повышение уровня С-РБ у большинства больных ОКС без массивного некроза в миокарде связывают с нестабильностью атеросклеротической бляшки, нарушением ее целостности, сопровождающимся выделением активизированными макрофагами и клетками эндотелия провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), стимулирующих синтез «острофазовых» белков-СРБ и сывороточного амилоида А [1, 2, 3, 13]. У больных с нестабильной стенокардией и ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ в нашем исследовании исходное увеличение уровня С-РБ было менее выраженным, чем у больных с крупноочаговым ОИМ. Это представляется закономерным, учитывая более выраженную степень активации основных стимуляторов синтеза СРБ – провоспалительных цитокинов при развитии массивного некротического поражения миокарда.

У больных с неосложненным течением заболевания уровень С-РБ существенно снижался к 14 суткам от развития ОКС. В группе больных с осложненным течением среднее значение содержания С-РБ к 14 суткам заболевания достоверно не изменилось, отмечено его незначительное уве-

личение по отношению к исходным данным. Выявленная нами взаимосвязь между повышением содержания С-РБ в течение первых двух недель острого коронарного синдрома и осложненным клиническим течением требует дальнейшего изучения. Можно предположить, что это связано с особенностями иммунного ответа у данной группы больных на повреждение атеросклеротической бляшки и миокарда при ОКС, сохраняющейся нестабильностью атеромы, повторными эпизодами ишемии, микроповреждений миокарда либо атеромы. Ранее нами сообщалось, что у больных с осложненным течением заболевания в течение первых 14 суток развития ОКС выявлена аналогичная динамика ИЛ-6, основного стимулятора синтеза С-РБ, что также может служить объяснением подобной динамики этого маркера воспаления [12]. У части больных с крупноочаговым острым инфарктом миокарда причиной значительного и продолжительного повышения содержания С-РБ могут являться как указанные выше факторы, так и продолжающаяся активация цитокинового каскада при обширной зоне некроза и дезадаптивном варианте постинфарктного ремоделирования, развития порочного круга «цитокины – стресс – цитокины». Повышение С-реактивного белка у этой группы больных может не только отражать активность экспрессии провоспалительных цитокинов, но играть самостоятельную роль как один из важнейших

факторов, усугубляющих этот порочный круг. Это предположение согласуется с новыми данными о роли и значении С-реактивного белка в патогенезе ОКС, полученных в экспериментальных исследованиях в последние годы. Установлено, что С-реактивный белок не только отражает активность воспалительного процесса в области атеросклеротической бляшки и некротического поражения, но также является активным его участником. С-РБ обладает многосторонними эффектами, индуцирующими специфические клеточные реакции и синтез клетками активных молекул, играющих важную роль в формировании иммунного ответа на повреждение сосудистой стенки и миокарда. В частности, С-РБ стимулирует синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), сосудистой адгезии (VCAM-1), белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), Е-селектина, стимулирует выделение ИЛ-6 и эндотелина-1 клетками эндотелия [14–18]. С-реактивный белок стимулирует синтез тканевого фактора – основного триггера тромбоза и ингибирует синтез оксида азота [19, 20].

Ингибция синтеза оксида азота усиливает апоптоз клеток эндотелия и блокирует ангиогенез [19, 20]. С-РБ также активирует ядерный фактор транскрипции NF- κ B, ведущий фактор экспрессии генов большинства провоспалительных и проатерогенных цитокинов [21]. С-реактивный белок является одним из ведущих факторов иммунновоспалительного ответа при некрозе миокарда, активируя комплемент по классическому варианту. При экспериментальном инфаркте миокарда С-РБ связывался с некротизированными кардиомиоцитами, активируя комплемент и расширяя зону поражения. При патоморфологическом исследовании в некротизированном миокарде в значительных количествах определяются комплексы С-реактивный белок–комплемент [13]. Блокада С-реактивного белка с помощью введения недавно синтезированного ингибитора С-РБ (1,6-бис-фосфор-холин-гексана) ограничивала размер некроза у экспериментальных животных, одновременно со снижением уровня С-РБ и ИЛ-6 в крови [22].

Установлено, что С-РБ способен угнетать дифференциацию и пролиферацию костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников [21]. Ингибирование размножения эндотелиальных клеток-предшественников С-реактивным белком может играть важную роль в торможении процессов компенсаторного ангиогенеза при

ишемии и некрозе миокарда, что может быть еще одним объяснением повышенного содержания этого маркера у больных с осложненным течением заболевания.

Нами отмечено достоверно более низкое содержание С-РБ на последующих этапах наблюдения в группе больных, получавших с первых суток интенсивную терапию статинами. Это объясняется противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препаратов этого класса, отмеченным в ряде исследований [4, 10–12, 23]. Выявлено более выраженное снижение содержания С-реактивного белка в подгруппе больных, получавших максимальную дозу статинов (80 мг аторвастатина в сутки) по сравнению с терапией средними дозами (симвастатином в дозе 40 мг в сутки). Мы не отметили достоверного отличия между данными подгруппами по уровню ИЛ-6 и ИЛ-8, что указывает на более сложный механизм влияния статинов на уровень С-реактивного белка, который не ограничивается опосредованным эффектом через торможение активности провоспалительных цитокинов. В частности, R. Kleeman с соавторами было показано в эксперименте, что статины дозозависимо снижают содержание С-реактивного белка за счет прямого подавления его синтеза гепатоцитами, что может объяснить полученный нами результат [24].

Выводы:

1) В первые 14 суток острого коронарного синдрома отмечается значительное повышение содержания С-реактивного белка в плазме крови с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных и значительным снижением средних значений к 6-му месяцу от развития ОКС.

2) У больных с осложненным течением ОКС отмечается увеличение содержания С-РБ к 14 суткам заболевания, тогда как у больных с неосложненным течением отмечается существенное снижение содержания С-РБ в плазме крови в этот период.

3) Более высокие значения содержания С-РБ в остром периоде заболевания и на 6-м месяце после развития ОКС отмечены у больных с обширным некротическим поражением миокарда.

4) Раннее назначение статинов приводит к снижению уровня С-РБ в плазме крови в остром периоде заболевания.

Литература

1. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.

2. *Libby, P.* Inflammation in atherosclerosis / P. Libby [et al.] // J Am Coll Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
3. *Armstrong, E.J.* Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines / E.J. Armstrong, [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 72–75.
4. *Ridker, P.M.* The Time for Cardiovascular Inflammation Reduction Trials Has Arrived: How Low to Go for hsCRP? / P.M. Ridker // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – V. 28. – P. 1222–1224.
5. *Sabatine, M.S.* Prognostic Significance of the Centers for Disease Control / M.S. Sabatine [et al.] // American Heart Association High-Sensitivity C-Reactive Protein Cut Points for Cardiovascular and Other Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease // Circulation. – 2007. – V. 115. – P. 1528–1536
6. *Pradhan, A.D.* Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study / A.D. Pradhan [et al.] // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 980–987.
7. *Danesh, J.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh [et al.] // Brit. Med. J. – 2000. – V. 321. – P. 199–204.
8. *Ridker, P.M.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – V. 347. – P. 1557–1565.
9. *Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ // ВНОК. – 2006. – С. 6–32.*
10. *Shalnev, V.I.* The Early Start of Statin Therapy Reduces the Level of CRP and Post-AMI Angina Rate / V.I. Shalnev [et al.] // Acute Cardiac Care. – 2006. – V. 8 (Suppl.2). – P. 139
11. *Шальнев, В.И.* Влияние раннего применения симвастатина на уровень С-реактивного белка, липиды крови и клиническое течение при остром коронарном синдроме / В.И. Шальнев // Клиническая медицина. – 2007. – № 11. – С. 46–50.
12. *Мазуров, В.И.* Особенности динамики медиаторов воспаления при остром коронарном синдроме. Роль терапии статинами / В.И. Мазуров, В.И. Шальнев // Матер. Рос. националь. конгр. кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (5). – С. 338
13. *Sano, T.* C-reactive protein and lesion morphology in patients with AMI / Sano T. [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 103. – P. 282–285.
14. *Calabro, P.* Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells / P. Calabro [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 108. – P. 1930–32.
15. *Yeh, E.T.* C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications / Yeh E.T. [et al.] // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 974–975.
16. *Pasceri, V.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri [et al.] // Circulation. – 2001. – V. 103. – P. 2531–2534
17. *Verma, S.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1890–1896.
18. *Nakagomi, A.* Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment / A. Nakagomi [et al.] // Circulation. – 2000. – V. 101. – P. 1785–1791.
19. *Verma, S.* A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 913–919.
20. *Venugopal, S.K.* Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 1439–1441.
21. *Jialal, I.* The Role of C-Reactive Protein Activation of Nuclear Factor Kappa-B in the Pathogenesis of Unstable Angina / Jialal I., Devaraj S. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – V. 49. – P. 195–197.
22. *Kitsis, R.* Jialal I. Limiting Myocardial Damage during Acute Myocardial Infarction by Inhibiting C-Reactive Protein / R. Kitsis, I. Jialal // N Engl J Med. – 2006. – V. 355. – P. 513–516.
23. *Ray, K.K.* The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes / K.K. Ray, C.P. Cannon // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1425–1433.
24. *Kleeman, R.* Evidence of anti-inflammatory activity of statins and PPAR α activation in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro / R. Kleeman [et al.] // Blood. – 2004. – V. 103. – P. 4188–94.