

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЗАЩИТНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ ПАТО - И ТАНАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Райымбеков Н.К., Орункулова Р.О., Кадыралиев Т.К., Дюшеева Б.М.

Научно - Исследовательский Институт Молекулярной Биологии и Медицины при Национальном Центре Кардиологии и Терапии имени академика М.М. Миррахимова МЗ КР, Кыргызская Государственная Медицинская Академия имени И.К. Ахунбаева, Кыргызско-Российский (Славянский) Университет имени Б.Н. Ельцина
(Обзор литературы)

Бишкек, Кыргызская Республика.

Резюме: В данной статье проанализирована роль и механизмы дизрегуляции, изменения характера активности центральных нервных механизмов в формировании гипертонической болезни и атеросклероза. Различные внешние раздражители, повторяющиеся стрессы приводят к нарушению регуляции функций различных центров мозга, непосредственно определяющих состояние системы кровообращения, и к нарушениям в воздействиях гормонов и нейромедиаторов, регулирующих состояние сосудистого русла через системы рецепторов и системы внутриклеточной сигнализации, определяющие состояние сосудистой стенки в целом и ее отдельных клеточных элементов.

Ключевые слова: защитные и регуляторные системы организма, психоэмоциональное состояние, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, атеросклероз.

ГИПЕРТОНИЯЛЫК ООРУЛАРДЫН ЖАНА АТЕРОСКЛЕРОЗДУН КАЛЫПТАНУУСУНДА ОРГАНИЗМДИН РЕГУЛЯРДЫК СИСТЕМАСЫНЫН ЖАНА КОРГООЧУ ФУНКЦИЯСЫНЫН БУЗУЛУУСУНУН РОЛУ ЖАНА АЛАРДЫН ПАТО ЖЕ ТАНАТОГЕНЕТИКАЛЫК МААНИСИ

Райымбеков Н.К., Орункулова Р.О., Кадыралиев Т.К. Дюшеева Б.М.

М.М. Миррахимов атындагы Кардиология жана терапия Улуттук борборунун алдындагы Молекулярдык биология жана медицина илим изилдөө институту, И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Б.Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия (Славян) университети
Бишкек шаары, Кыргыз Республикасы

Корутунду: Бул илимий макалада дизрегуляциянын механизмдери жана ролу, гипертониялык оорулардын жана атеросклероздун калыптануусундагы борбордук нерв механизмдеринин активдүүлүгүнүн өзгөрүүсү талдоого алынды. Стрестти кайталоочу ар түрдүү сырткы козгогучтар мээнин борборунун туруктуу иштөөсүнүн, кан айлануу системасынын абалынын, нейромедиатордун жана гормондордун таасиринин, кан тамырлардын абалынын жана клетка ичиндеги белги берүүчү системанын, жалпы клеткалык элементтердин бузулушуна алып келет.

Негизги сөздөр: организмдин регулятордук жана коргоочу системалары, психоэмоционалдык абал, жүрөк-кан тамыр оорулары, артериалдык гипертензия, атеросклероз.

ROLE OF VIOLATION OF FUNCTION OF PROTECTIVE AND REGULATORY SYSTEMS OF THE ORGANISM IN FORMATION OF ATHEROSCLEROSIS AND THE HYPERTENSIVE DISEASES AND THEM PATO-AND TANATOGENETICAL VALUE

Raiymbekov N. K., Orunkulova R. O., Kadyraliyev T.K., Dyusheeva B.M.

Scientifically - Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center of Cardiology and Therapy of a name of the academician of M. M. Mirrakhimov,

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
B. N. Yeltsin Kyrgyz-Russian (Slavic) University
Bishkek, Kyrgyz Republic.

Resume: In this article the role and mechanisms of a disregulation, change of nature of activity of the central nervous mechanisms in formation of a hypertensive illness and atherosclerosis are analysed. The various external irritants, repeating stresses lead to violation of regulation of functions of the various centers of the brain which is directly defining a condition of system of blood circulation, and to violations in influences of hormones and the neuromediators regulating a condition of the vascular course through systems of receptors and system of the endocellular alarm system, defining a condition of a vascular wall as a whole and its separate cellular elements.

Key words: protective and regulatory systems of an organism, psychoemotional condition, cardiovascular diseases, arterial hypertension, atherosclerosis.

Успехи фундаментальной науки, раскрывающей на молекулярно-клеточном уровне суть функционирования такой сложнейшей и совершенной системы, как организм человека, расширяют не только наши представления о процессах, обеспечивающих его жизнедеятельность, но и наши знания о болезни и причинах ее возникновения. Человек, являющийся высшей ступенью живой природы, формировался в результате воздействия на него длительных и сложных физико-химических, биохимических, биологических, социально-экономических процессов, происходивших на нашей планете. В ходе эволюции сложилась четкая и глубокая взаимосвязь человека с климатом и другими природными факторами. Теперь он сталкивается с изменяющейся окружающей средой и бурно развивающейся индустриализацией с характерной для нее урбанизацией, развитием энергетики и промышленности, возникновением социальной напряженности [1].

Сохранение основных функций и параметров жизнедеятельности организма, его адаптация в условиях быстро меняющегося окружающего мира обеспечиваются комплексом регуляторных механизмов [1,5]. Именно они позволяют органам и системам человека, включая психоэмоциональную сферу, приспособиться к тем или иным изменениям окружающей среды или новым условиям его существования. Эти регуляторные механизмы весьма разнообразны. Методические возможности медицинской науки XX века раскрыли не только разнообразие регуляторных механизмов – нейрогенных, гормональных, рецепторных, мембранных, но и

показали всю сложность их функционирования и взаимозависимости. Они, как и целый ряд других регуляторных систем – иммунной, антикоагулянтной, фибринолитической и др. – определяют защиту человеческого организма от «вредоносных воздействий среды». Е.М. Тареев еще в 60-е годы прошлого столетия писал: «Болезнь вызывают не только явно вредоносные воздействия среды – физические, химические, микробные и иные, но – при изменении реактивности больного – и обычные физиологические раздражители». Конечно, в те годы это была гипотеза, как гипотезой была и теория А.Л. Мясникова о роли нарушения функции центральных механизмов регуляции кровообращения и состояния сосудистого тонуса в формировании артериальной гипертензии [2]. С годами накапливалось все больше и больше клинических наблюдений и экспериментальных данных, доказывающих, что сам организм человека, реакция его систем на обычные внешние и внутренние раздражители могут быть причиной возникновения патологического процесса [3]. Кроме внешних раздражителей патофизиологического характера, вызывающих при измененном состоянии защитных и регуляторных систем организма патологические реакции (колебания климата, геомагнитной обстановки и другие изменения окружающей среды), на здоровье может влиять, как было показано нами в последнее десятилетие, психоэмоциональное состояние человека [6].

Толчком к изучению этой проблемы стали, несомненно, работы, касавшиеся стресса. До сих достаточно объективно говорить о том, что же все-таки представляет собой стресс,

а тем более мы до конца не разобрались с механизмами его формирования [3]. Все активнее звучит предложение о разделении стрессов на физиологические (обеспечивающие адаптацию) и патологические (вызывающие поражение различных органов и систем). Один из ведущих патофизиологов России Г.Н. Крыжановский, ссылаясь на работы И.П. Ашмарина и О.А. Гомазкова, считает, что «условием возникновения патологического стресса является преодоление саногенетических, регулирующих и антисистемных механизмов, к числу которых относятся стресс-лимитирующие системы» [5]. Исходя из этого, возникновение патологического стресса может зависеть как от активности индуктора стресса, так и от состояния регуляторных и защитных систем организма. При определенном их состоянии обычные раздражители могут стать индукторами патологического стресса. Ясно одно, что степень и характер соматических реакций при стрессе в значительной степени зависят от состояния, реактивности, особенностей нарушения функции регуляторных систем. В связи с этим возникает целый ряд вопросов, ответы на которые не только смогут расширить наши представления о стрессе, но и позволят приблизиться к разработке рекомендаций по предупреждению или уменьшению его повреждающего эффекта. Прежде всего, это вопрос о причинах различий индуцированных стрессом реакций у отдельных индивидуумов, роли базисных факторов в этих различиях. Ответы на эти вопросы важны не только с точки зрения фундаментальных знаний о функции организма, но и с точки зрения познаний механизмов возникновения целого ряда заболеваний, в частности, в кардиологической практике – гипертонической болезни, атеросклероза, некоторых форм нарушения ритма сердца. Именно эти вопросы ставят перед собой исследователи в последние пятнадцать лет, разворачивая экспериментальные и клинические исследования. И большие научные работы выполняются по выяснению роли дисрегуляции и изменения характера

активности центральных нервных механизмов в формировании гипертонической болезни [2,6]. Еще в середине прошлого века А.Л. Мясников предложил теорию о решающей роли нарушений регуляторных функций центральной нервной системы в формировании гипертонической болезни. Он считал, что различные внешние раздражители, повторяющиеся стрессы приводят к нарушению регуляции функций различных центров мозга, непосредственно определяющих состояние системы кровообращения, и к нарушениям в воздействиях гормонов и нейромедиаторов, регулирующих состояние сосудистого русла через системы рецепторов и системы внутриклеточной сигнализации, определяющие состояние сосудистой стенки в целом и ее отдельных клеточных элементов [6].

Естественно, в те годы медицинская наука не располагала методическими возможностями, которые могли бы доказать положения выдвинутой теории фактами, полученными в экспериментальных исследованиях. Такие возможности появились лишь в 90-е годы прошлого века. В серии работ, проведенных совместно с лабораторией профессора М.Г. Айрапетянца (Институт высшей нервной деятельности РАН), с использованием микродиализа структур мозга с последующим изучением методом высокоэффективной жидкостной хроматографии содержания нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина) у здоровых животных, у животных с искусственно воспроизведенным неврозом, у животных, подвергнутых хроническому стрессу, и у животных в условиях острого стресса была показана зависимость уровня артериального давления от активности синтеза норадреналина в латеральном отделе гипоталамуса [2,3]. Таким образом, была подтверждена значимость состояния центральной нервной системы в регуляции артериального давления и зависимость ее от содержания нейромедиаторов. Также ведутся работы по изучению механизма индивидуальной реакции животных с индуцированным стрессом и на этой основе

объяснить различия в реакции артериального давления при одних и тех же условиях создания стресса у различных особей [2]. Оказалось, что у устойчивых к стрессу животных, у которых при нем не наблюдалось изменений артериального давления или наблюдалось незначительное повышение его, содержание норадреналина и дофамина было выше, чем у животных, у которых легко воспроизводились гипертензивные реакции. Эти исследования доказали значимость исходного состояния определенных структур мозга, в частности латерального гипоталамуса, синтеза в них нейроморфонов в характере изменений уровня артериального давления и особенностей его реакции при стрессе [2,6]. Однако эти исследования, раскрыв один из механизмов регуляции уровня артериального давления, не позволили считать его основой формирования гипертонической болезни, учитывая, что они не получили стойкого повышения артериального давления у животных с хроническим стрессом. Возникли сомнения в правомерности нейровисцеральной теории возникновения гипертонической болезни. Однако необходимо вспомнить, что А.Л. Мясников указывал на сложный механизм формирования гипертонической болезни, в патогенезе которой невозможно выделить четко единственное звено болезни. Процесс ее развития включает целый ряд нейрохимических, гормональных и генетических факторов. Исходя из этих предпосылок, продолжен поиск нейрональных факторов формирования гипертонической болезни. Не получив ответа при исследованиях традиционными нейрохимическими методами, В.Д.Гончарук и др, в совместной работе с Нидерландским институтом мозга изучали состояние структур мозга человека с использованием метода иммуногистохимии и гибридизации *in situ*. Было проведено количественное исследование пептидергических нейронов супрахиазматического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса у здоровых мужчин, погибших в результате автокатастроф, и у умерших

больных, страдавших артериальной гипертонией [6,7]. В супрахиазматическом ядре больных с артериальной гипертонией более чем в 2 раза, чем у не имеющих ее, было снижено количество нейронов, синтезирующих вазопрессин. В то же время у этих больных отмечалось многократное (более чем в 5 раз) повышение содержания РНК, кодирующей синтез высвобождающегося кортикотропин-гормона в нервных клетках другого гипоталамического ядра – паравентрикулярного. При этом количество таких нейронов значительно (более чем в 3 раза) превышало контрольные показатели.

В последние годы большое значение в регуляции функции сердечно-сосудистой системы придается влиянию оксида азота (NO). В мозге он может выступать и как нейротрансмиттер и как модулятор нервной системы. Синтезирующие NO нейроны были выявлены в том же паравентрикулярном ядре гипоталамуса. С помощью высокоспецифичных антител было исследовано количество синтезирующих NO нейронов в промежуточном мозге и паравентрикулярном ядре гипоталамуса больных с артериальной гипертонией. Количество таких нейронов у этих больных снижается в несколько раз по сравнению с нормальным.

В свете этих данных представляли не только клинический, но и теоретический интерес результаты изучения перфузии мозга у больных с артериальной гипертонией, проведенного сотрудниками отдела изучения системных артериальных гипертоний и лаборатории радионуклидных исследований Российского кардиокомплекса [8,9]. У этих больных было выявлено нарушение перфузии мозга в височно-теменной области, которое исчезло при нормализации артериального давления, в результате проводимой антигипертензивной терапии.

Резюмируя полученные данные, можно с уверенностью говорить о том, что артериальное давление регулируется целым рядом нейрональных систем мозга, отвечающих

на внешние раздражители. Нейрохимические реакции, происходящие в отдельных его системах под влиянием внешних раздражителей, носят индивидуальный характер и определяют степень ответной реакции. Они не обязательно сопровождаются ремоделированием мозга и формированием болезни с морфологической перестройкой нейрональных и ядерных образований гипоталамуса. Для этого требуется дизрегуляция целого ряда нейрональных систем, контролирующих уровень артериального давления. С каждым годом расширяются познания о нейромедиаторных механизмах регуляции артериального давления. В последние годы внимание исследователей привлечено нейропептид FF [10,11]. Синтезированный в лаборатории синтеза пептидов кардиокомплекса под руководством Ж.Д.Беспаловой, он при внутривенном введении вызывал у животных резкое повышение артериального давления, сопровождавшееся повышением содержания в крови норадреналина, адреналина и дофамина. Интересен тот факт, что рецепторы к нему были обнаружены В.Д. Гончаруком с помощью иммуногистохимических методов в стенке сосудов. Предположили, что это один из нейромедиаторов, осуществляющих передачу импульсов из регуляторных центров мозга на сосудистую стенку. Изучение характера его изменений у больных с артериальной гипертонией, у животных с искусственно вызванной гипертонией расширит представления о роли дизрегуляции в формировании гипертензивной болезни.

Обсуждая причины нарушения функций мозговых центров, регулирующих состояние сердечнососудистой системы, нельзя не остановиться на поиске тех «раздражителей», тех индукторов, которые в конечном итоге можно считать пусковыми механизмами процесса формирования болезни. Это сложный вопрос. Прямого ответа, обоснованного четкими данными, еще нет, но есть достаточно много косвенных доказательств, позволяющих считать некоторые из них такими «раздражителями»

и индукторами. И прежде всего это психоэмоциональный фактор, который сегодня начинает трактоваться как психосоциальный фактор возникновения болезни.

Эти предположения возникли при анализе причин резкого увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ за последние 15 лет, причем в значительной степени за счет повышения этого показателя в молодых возрастных группах. Оценивая кривую роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с 1980 по 2002 г., обратило внимание то, что пик подъемов смертности относился к 1994 и 1999 гг. – периодам, сопровождавшимся тяжелой психосоциальной обстановкой в обществе в связи с резким изменением привычных основ стиля жизни, реформами и дефолтом 1998 г., которые привели к обнищанию значительной части населения страны, безработице. Эти предположения подтвердились при изучении психоэмоционального состояния членов общества. Исследования Центра профилактической медицины (обследовали 3000 мужчин и женщин) показали повышение у них уровня стресса (определяющегося по шкале Reeder и соавт.), истощение жизненных сил и увеличение тяжести депрессии. В 35 городах России было проведено выявление частоты депрессии у пациентов, обращавшихся за помощью в поликлиники к врачам общего профиля. Депрессивные расстройства были отмечены у 45,9% обследованных больных, причем у 23,8% из них они носили тяжелый характер. Известно, что при депрессии обнаруживаются выраженные нарушения функций мозга, сопровождающиеся его ремоделированием с атрофией гиппокампа и миндалин, а также то, что депрессия значительно (1,6–3,8 раза) повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Важным пунктом является изучение возможное повреждающее действие этого психического состояния на различные системы организма, чтобы доказать или отвергнуть значимость нарушений в психоэмоциональной сфере, в

функциях мозга для развития патологических изменений [13]. С этой целью Л.И. Бурячковская, В.П. Масенко были обследованы больные, страдающие депрессией, но без симптомов соматической патологии. Исследовали две системы – иммунную и тромбоцитарную. Было установлено, что в крови этих больных при нормальном содержании С-реактивного белка и TNF- α возрастает содержание интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6 и неоптерина. Эти данные указывают на развитие дисбаланса в иммунной системе. У всех больных отмечалось значительное повышение уровня sVCAM (растворимых молекул адгезии сосудистого эндотелия), свидетельствующее о дисфункции эндотелия, изменениях провоспалительного характера. Обнаружились и изменения в состоянии тромбоцитов – появлялось значительное количество лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Известно, что эти агрегаты образуются на ранних стадиях воспаления под действием цитокинов. Если учесть, что в более ранних наших работах при депрессии были также обнаружены изменения в системе цитокинов, то не вызывает сомнений в появлении у больных с депрессией изменений провоспалительного характера. Все эти данные указывают на возможность развития патологических изменений в организме за счет нарушения функции центральной нервной системы, ее регулирующих центров. Несмотря на успехи медицинской науки в выяснении причин и механизмов возникновения патологических процессов, остается еще немало «темных пятен» в этиологии и патогенезе целого ряда заболеваний и их осложнений. Среди повреждающих реакций организма всех интересует очень важный в клиническом аспекте процесс обострения течения атеросклероза, проявляющийся нестабильной стенокардией и возникновением острого коронарного синдрома. Для выяснения механизмов этого процесса была начата изучение состояние атеросклеротической бляшки при обычном течении заболевания и его обострении. Работы Т.Л.Красниковой, Т.И.Арефьевой,

С.И. Проваторова и др. [14] показали, что существуют значительные различия в клеточном составе стабильных и нестабильных бляшек. Проводили эндоартерэктомии с изъятием атеросклеротических бляшек. Выделенную из них суспензию клеток окрашивали флюоресцентно мечеными моноклональными антителами к антигенам Т-хелперных клеток и методом цитофлуориметрии в потоке изучали их содержание. Как известно, Т-хелперные клетки являются продуцентами хемокинов – групп небольших по молекулярной массе белков, вызывающих миграцию клеток, т.е. именно они определяют степень накопления клеток, в частности в сосудистой стенке. Хемокины могут синтезироваться Т-лимфоцитами, моноцитами (макрофагами), активированными эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности увеличивают содержание РНК хемокина MCP-1 (хемотаксический белок, продуцируемый моноцитами) и за счет этого увеличивают миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку. Оказалось, что в нестабильной бляшке в отличие от стабильной обнаруживается увеличение содержания Т-лимфоцитов, которые экспрессируют характерный для воспаления рецептор CXCR-3, увеличивающий хемотаксис и, соответственно, миграцию клеток в атеросклеротическую бляшку. Таким образом, нестабильность атеросклеротической бляшки в значительной степени определяется активностью хемотаксиса. Помимо окисленных липопротеинов низкой плотности увеличивают хемотаксис также цитомегаловирус, бактерии, повреждение эндотелия. Появление в бляшке Т-хелперных клеток, хемокина, ИЛ-8 и его рецепторов указывает на развитие локального иммунного ответа на действие тех или иных индукторов. И от адекватности ответной реакции, уровня активности индуктора зависит характер клеточного процесса, который может в связи с формированием воспаления вызвать нестабильность атеросклеротической бляшки и ее разрыв. В этом плане представляют

интерес данные по изучению активности МСР-1 [15,16] как показателя наличия воспаления у больных с атеросклерозом. Концентрацию МСР-1 в крови изучали у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых наличие атеросклероза коронарных сосудов подтверждалось при коронарографии. По сравнению с больными со стабильной стенокардией, у которых наличие коронарного атеросклероза диагностировали тем же методом, концентрация моноцитарного хемотаксического белка в крови у больных с ОКС была выше в 2 раза (81–141 пг/мл против 33–78 пг/мл). Логично было предположить, что блокада хемотаксиса, предупреждая или ограничивая степень воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, позволит сохранять ее стабильность. В лаборатории синтеза пептидов кардиокомплекса под руководством Ж.Д.Беспаловой был проведен поиск возможных антагонистов действия моноцитарного хемотаксического белка. В результате проведения этой работы была синтезирована группа коротких пептидов, обладающих способностью подавлять активность этого хемотаксического цитокина. Из этой группы был выделен пептид X, обладавший наибольшей устойчивостью (учитывая, что процесс его деградации в плазме крови проявлялся более чем через сутки). Активность пептида X оценивали по его влиянию на миграцию моноцитов и гранулоцитов в участок искусственно воспроизведенного воспаления у животных.

Таким образом, анализированные данные убедительно показывают значимость хемотаксиса, провоспалительной реакции иммунной системы в возникновении и активизации воспалительного процесса в атеросклеротических бляшках, определяющего тяжесть течения атеросклероза.

Литература:

1. Крыжановский Г.Н. Физиологический и патологический стресс. В сб.: «Дизрегуляторная патология». М.: Медицина, 2002; С-52.
2. Чазов Е.И., Зарецкий Д.В., Каленникова Е.И. и др. Активность норадренергической системы гипоталамуса в условиях стресса у бодрствующих крыс с экспериментальной артериальной гипертензией различного генеза// Доклады РАН 1996; 348 (4): 570–2.
3. Зарецкий Д.В., Каленникова Е.И., Ливанова Л.М. и др. Активность моноаминергических систем гипоталамуса крыс при остром иммобилизационном стрессе после хронического стрессирования. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова 1999; 49 (2): 313–20.
4. Зарецкий Д.В., Зарецкая М.В., Ливанова Л.М. и др. Хронический стресс увеличивает реактивность центральных депрессорных механизмов. // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова 1999; 85 (6): 819–25.
5. Чазов Е.И. Роль нарушения функции защитных и регуляторных систем организма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний и создание на основе фундаментальных знаний новых методов лечения. // Вестник Российской академии наук 2004; 74 (10): 804–908.
6. Чазов Е.И., Дугин С.Ф., Гончарук В.Д. Гипоталамическая регуляция кровообращения в норме и при сердечно-сосудистых заболеваниях. // Труды Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ «Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии». М., 2002; 9–13.
7. Goncharuk VD, Van Heerikhuizen J, Swaab DF, Buijs RM. Paraventricular nucleus of the human hypothalamus in primary hypertension: activation of corticotrophin-releasing hormone neurons. J Comp Neurol 2002; 443: 321–31.
8. Chazova I, Mychka V, Gornostaev V, Sergienko V. Brain perfusion autoregulation reserve in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. 16th Annual Scientific Meeting and Exposition of American Society of Hypertension, May 15–19, 2001.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В., Двоскина И.М. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных с артериальной

- гипертензией: первичная и вторичная профилактика. *Consilium medicum* 2003; 5 (2): 61–4.
10. Sundblom DM, Hyrkko A, Fyhrquist F. Pulsatile secretion of neuropeptide FF into human blood. *Peptides* 1998; 19 (7): 1165–70.
11. Minna-Liis Anko, Pertti Panula. Functional modulation of human delta opioid receptor by neuropeptide FF. *BMC Neuroscience* 2005; 6 (21): 1–15.
12. Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 221–7.
13. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. // Сердечная недостаточность 2003; 4 (1): 6–8.
14. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез. // Успехи современ. биол. 2003; 123 (5): 506–14.
15. Проваторов С.И., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. и др. Маркеры воспаления – моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и С-реактивный белок – в крови пациентов с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией напряжения. // Тер. арх. 2006; 6.
16. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Мелехов М.Г. и др. Пептид последовательности 66-77 моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1) – ингибитор воспаления у экспериментальных животных. // Доклады Академии наук 2005; 404 (4): 551–4.