Н.К. Родосская, И.С. Шаповалова

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА, ВОСПАЛЕНИЕ И МАГНИЙ (обзор литературы)

Каф. терапии с трансфузиологией ИПМО ГОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Минздравсоцразвития России

Резюме. Патогенез атеросклероза связан с процессами воспаления в сосудистой стенке: хронической гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, гомоцистеина. Недостаток магния усугубляет эти нарушения. Восполнение дефицита магния является важным направлением лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, атеросклероз, воспаление, магний.

Иммунная система представляет собой сложную высокоорганизованную структуру, состоящую из лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, ряда вспомогательных клеток, принимающих участие не только в удалении инфекционных агентов (специфическое воспаление), но и в развитии стандартной (неспецифической) воспалительной реакции.

В широком плане воспаление – это естественный важнейший патофизиологический механизм, участвующий в развитии различных заболеваний. Важным компонентом воспалительной реакции является фагоцитоз, осуществляемый нейтрофилами, моноцитами. В процессе фагоцитоза в результате стимуляции поверхности нейтрофилов, происходит всплеск окислительных реакций, накопление большого количества гидролитических ферментов и метаболитов кислорода, уничтожающих все чужеродное. Т.е. сущностью фагоцитоза является активация естественного процесса - свободнорадикального окисления.

Любое воздействие на организм (инфекционное, механическое, токсическое, термическое, холодовое и т.д.) инициирует развитие свободнорадикального окисления. Оксидативный стресс влечет за собой образование большого числа свободных радикалов (активные формы кислорода), которые весьма реактивны и при своем образовании окисляют мембранные, в первую очередь липидные, но также и белковые компоненты. Это приводит к изменению свойств как поверхностных клеточных мембран, так и внутриклеточных компонентов и способствует формированию аутоиммунных реакций. Чрезмерная активация свободнорадикальных процессов может привести к нарушению жизнедеятельности клетки, ее дистрофии и гибели. Поражения, вызываемые оксидативным стрессом, могут развиваться во всех органах и системах. В сердечно-сосудистой системе оксидативный стресс вызывает окисление липопротеинов низкой плотности, что играет важную роль в прогрессировании атеросклероза. Стимулирующий эффект окисленных липопротеинов низкой плотности (о-ЛПНП) на митогенную активность лимфоцитов сочетается с подавлением активности Т-супрессоров (CD8+). В результате идет непрограммируемый синтез аутоантител с образованием большого количества гигантских макромолекул – циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) «о-

ЛПНП+аутоантитело». ЦИК «о-ЛПНП+аутоантитело» активно захватываются эндотелиальными клетками сосудистой стенки через Fc-фрагмент аутоантитела.

Модифицированные-ЛПНП в очагах атерогенеза запускают каскад реакций гиперчувствительности, характеризующих иммунное воспаление, с повышением уровня Ig G и Ig A, ЦИК, активацией хемотаксиса (активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами). Весь этот процесс приобретает хроническое течение и способствует прогрессированию атеросклероза [1,2,3,4].

Моноциты и нейтрофилы проходят через поврежденный эндотелий и дифференцируются в макрофаги, которые затем превращаются в пенистые клетки. Они становятся основой для формирования атеросклеротической бляшки. о-ЛПНП вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток и белковых волокон, что способствует прогрессированию атеросклеротической бляшки. о-ЛПНП снижают продукцию эндотелием оксида азота, что вызывает вазоспазм [5]. Вероятно, наиболее подверженными воспалительным изменениям являются участки эндотелия сосудов, уже поврежденные или избыточным давлением тока крови, или аутоагрессией [6].

В настоящее время становится ясным, что атеросклероз – это полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежат различные патофизиологические процессы. Видимо, не существует единственного и главного фактора риска развития атеросклероза. И высокий уровень в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не может служить в 100% случаев маркером имеющегося атеросклероза у пациента. Выраженный атеросклероз может выявляться и при нормальном уровне ХС в крови. Скорее всего, у каждого индивидуума с коронарной болезнью сердца имеется сочетание различных патофизиологических механизмов.

Становится ясно, что важнейшую роль в патогенезе атеросклероза играет латентное воспаление стенок сосудов, сопровождающееся повышением содержания в крови провоспалительных факторов [7,8,9]. У больных ИБС на фоне избыточной активации В-лимфоцитов, формирования сенсибилизированных Т-лимфоцитов происходит хроническая гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО-ά, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8); С-реактивного белка (СРБ), продуцируемого в гепатоцитах под влиянием ИЛ-6 (а также повышение продукции гаптоглобина, альфа-1 ингибитора протеиназ, липопротеина (а) и фибриногена) [10]. На фоне хронического воспалительного процесса происходит активация и пролиферация эндотелиальных и гладких мышечных клеток. Клинически как синдром воспаления, так и процесс атерогенеза, могут продолжаться длительное время, при этом периоды обострения чередуются с периодами ремиссии.

Является ли повышенная продукция таких основных провоспалительных цитокинов как ФНО-ά, ИЛ-1, ИЛ-6 у больных ИБС неспецифическим воспалительным ответом на ишемию миокарда или латентно протекающий васкулит у конкретного индивидуума, вызывающим развитие сердечно-сосудистой патологии? Так или иначе, повышение продукции провоспалительных цитокинов свидетельствует о хронически протекающем

латентном воспалении и может приводить к прогрессированию коронарного атеросклероза.

ИЛ-1 – главный медиатор развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. Он продуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами, дендритными клетками, индуцирует прокоагулянтную активность, дальнейший синтез провоспалительных цитокинов, экспрессию на поверхности эндотелия адгезивных молекул (Е-селектин), обеспечивающих прикрепление нейтрофилов и моноцитов, и Р-селектина – на поверхности тромбоцитов [11].

ИЛ-6 – цитокин острой фазы воспаления. Синтезируется Т-, В-клетками, макрофагами, фибробластами. ФНО-α – провоспалительный цитокин, который синтезируется моноцитами, нейтрофилами, Т- и В-клетками. Он индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, ускоряет пристеночное тромбообразование с формированием осложненных атеросклеротических бляшек. ФНО-ά, ИЛ-1, ИЛ-6 принадлежит важная роль в гиперкоагуляции крови, формировании дисфункции эндотелия, сосудистых спазмов.

Обсуждается вариант событий, когда продукция провоспалительных цитокинов активированными лейкоцитами может привести к возникновению острого коронарного синдрома (ОКС), т.к. цитокины усиливают протромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия.

Одна из гипотез причин повреждения сосудистой стенки состоит в том, что антитела к антигенам патологических организмов, латентно персистирующих в организме, перекрестно реагируют с антигенными детерминантами клеток хозяина, приводя, в частности, к повреждению эндотелиоцитов [12]. Насколько важна роль инфекции для возникновения этого латентно протекающего васкулита, предстоит уточнить в ближайшем будущем [13].

Таким образом, в основе и воспаления, и атеросклероза лежат общие механизмы: в процессе участвуют эндотелиальные и гладко-мышечные клетки, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты [14].

В последние годы многочисленные исследования посвящены вкладу иммуновоспалительных реакций в формирование и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН). В основе прогрессирования недостаточности кровообращения, основываясь на теории иммунного воспаления, лежит системное воспаление в области стенок сосудов и миокарда. Интенсивность этого воспаления является важным независимым фактором высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, в частности ХСН. С более высоким ФК ХСН прямо коррелирует уровень провоспалительных цитокинов [15,16]. Таким образом, чем больше выражено латентное воспаление, тем хуже прогноз у больных с ХСН. Например, результаты исследования больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ (ХСН II-IV) показали, что у 83% пациентов развивалось хроническое иммунодефицитное состояние (ИДС) со снижением CD4+, CD8+

и признаками активации В-лимфоцитов - увеличением IgG, IgA, ЦИК, появлением аутоантител к кардиолипину. Это сопровождалось повышением содержания в крови ФНО-ά, ИЛ-1ά, ИЛ-6, ИЛ-8 [17].

В настоящее время обращается внимание на имеющиеся противовоспалительные свойства тех или иных групп препаратов, применяемых для лечения атеросклероза, ИБС, и обладающих противовоспалительным действием. В первую очередь речь идет о статинах [18]. Многими исследователями в схему лечения ИБС включаются иммуномодуляторы с положительным клиническим эффектом [4]. В уже цитированной работе [17] пациенты, получившие два курса ронколейкина, через 6 месяцев имели положительную динамику: достоверное снижение частоты и тяжести стенокардии, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов – ИЛ-1α, ИЛ-6, ФНО-α. Отмечалось, также, снижение титров аутоантител к кардиолипину.

Оказывается, что одной из доступных и легко осуществляемых противовоспалительных мер в комплексной терапии больного является добавление в пищу магния. Его ионы являются активаторами большого числа ферментных систем (известно, что более 400 ферментов используют магний как кофактор). Поэтому многие процессы жизнедеятельности клеток являются магний-зависимыми. Но, кроме всего, магний – это противовоспалительный элемент. В исследованиях, проведенных на взрослых лицах в течение 17 лет в национальном репрезентативном исследовании (США) показано, что 68 % исследуемых получали менее рекомендованной суточной дозы магния (310-420 мг/сут.), а 19% - менее 50%. Эти лица имели в 1,5-1,8 раза большую концентрацию СРБ по сравнению с лицами, получавшими рекомендованную суточную дозу магния. Взрослые лица в возрасте около 40 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 25 и получавшие менее 50% рекомендованной суточной дозы магния имели в 2,24 раза более высокое содержания СРБ, что может вести к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [19].

В исследовании, проведенном на 488 здоровых детях 10-13 лет, показано, что снижение содержания сывороточного магния имеет сильную прямую корреляционную связь с концентрацией СРБ. Таким образом, установлена связь гипомагнезиемии и воспаления, которые являются взаимодействующими факторами риска ССЗ и метаболических нарушений [20]. У лиц с гипомагнезиемией был зафиксирован более высокий уровень глюкозы (96.0 мг/дл), инсулина (13,6 μU/мл), триглицеридов (131,5 мг/дл), более низкий уровень холестерина ЛПВП (46,4 мг/дл). В свете этого, гипомагнезиемия может способствовать манифестации СД 2-го типа у лиц с нарушением толерантности к углеводам, абдоминально-висцеральным типом ожирения, выраженной инсулинорезистентностью и лабораторно подтвержденной активностью субклинического воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка) [21, 22]. Некоторые авторы рассматривают воспаление жировой ткани как начальный фактор развития атеросклероза [23]. В работе [24] также подчеркивается связь воспаления с риском развития сердечно-

сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Установлено, что потеря веса снижает (и это лучший способ снизить активность воспаления) такие биомаркеры воспаления как СРБ, ИЛ-6. В другом исследовании, проведенном на взрослых, показано, что в группе с низким употреблением магния и клетчатки в пище СД 2 типа, метаболический синдром и повышенное содержание СРБ (более 3 мг/л) встречалось в 3-4 раза чаще [25].

При обследовании клинически здоровых 657 женщин 43-69 лет оказалось, что снижение уровня потребление магния с пищей тесно связано с возрастанием концентрации маркеров воспаления - СРБ, Е-селектина и sICAM-1 (растворимые молекулы сосудистой клеточной адгезии) [26].

В опытах на взрослых молодых крысах показана роль гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза. Сыворотка крови с низким содержанием магния, полученная от крыс, обладала выраженным митогенным действием, стимулировала продукцию коллагена и генерацию свободных радикалов в фибробластах сердечной мышцы по сравнению с сывороткой крови, содержащей достаточное количество магния. Митогенный эффект корректировался антиоксидантами - супероксидисмутазой, N-ацетилцистеином. Сделан вывод о том, что магний обладает антиоксидантным действием; что кардиальные фибробласты активируются через механизм снижения содержания супероксидисмутазы и, что процессам фиброзирования в сердце способствует дефицит магния [27]. Установлено, что магний необходим для синтеза такого важного антиоксиданта как глютатион [28].

При обследовании практически здоровых 3713 женщин в возрасте 50-79 лет была выявлена достоверная обратная связь между употреблением магния и содержанием СРБ, ИЛ-6, TNF-α-R2 (рецепторы 2 типа к ФНО-ά) и sVCAM-1 [29].

В опытах на культуре человеческих эндотелиальных клеток высокая концентрация магния не влияла на активность ингибитора-1 активатора плазминогена, индуцировала синтез оксида азота, стимулировала пролиферацию эндотелия. Результаты продемонстрировали прямое влияние магния на основные функции эндотелия. Авторами сделан вывод о том, что магний может иметь защитное действие против развития атеросклероза и способствовать росту коллатеральных сосудов при хронической ишемии сердца. Увеличение синтеза оксида азота может быть полезным инструментом при лечении гипертензии и в профилактике тромбозов [30]. В эксперименте на культуре гладкомышечных клеток сосудов крыс было выявлено, что добавление магния в культуральную среду снижало продукцию матриксной металлопротеиназы-2 (она экспрессирована в области атеросклеротических повреждений коронарных артерий; матриксные металлопротеиназы (ММП) способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса). Стимулировалась продукция ММП в гладкомышечных клетках сосудов факторами роста, такими как тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [31].

Развитие эндотелиальной дисфункции было показано в исследованиях in vitro. Низкая концентрация магния ингибирует пролиферацию эндотелия на фоне возрастания провоспалительного ИЛ-1, протромботического и проатерогенного влияния – увеличения содержания VCAM-1 и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), что играет роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Авторами сделан вывод, что низкая концентрация магния способствует эндотелиальной дисфункции: предрасположенности к атеросклерозу, воспалению и тромбозу [32].

Доказано, что гиперсимпатикотония, поддерживая сосуды в гипертонусе, является дополнительным фактором, способствующим развитию дисфункции эндотелия, за счет участия в инициировании и прогрессировании атеросклеротического процесса [33]. У лиц, перенесших ОИМ, выявлена связь между повышенным уровнем катехоламинов и снижением концентрации магния в сыворотке крови. Возможно это связано с перемещением магния в поврежденные клетки, повышенной потребностью в магнии, связыванием магния свободными жирными кислотами. Авторы отмечают, что интрамиокардиальное снижение содержания магния может быть обусловлено генетическими факторами, и это ведет к повышенному риску развития сердечно-сосудистой патологии.

Многочисленными работами показана протективная роль магния у больных с ИБС с различного вида аритмиями. Так, при обследовании 505 пациентов с ИБС, перенесших ИМ, оказалось, что у всех пациентов приступы стенокардии редуцировались на фоне приема магния, но возобновились после прекращения его приема. Кроме того, оказалось, что магний проявляет синергизм по отношению к гепарину. Лечение магнием постинфарктных больных снижало риск развития аритмии. По результатам данных исследований было сделано заключение, что дефицит магния предрасполагает в сердечно-сосудистым заболеваниям, включая ОИМ [34,35].

Дефицит магния увеличивает секрецию катехоламинов. Таким образом, риск развития катехоламин-индуцированной аритмии и катехоламин-индуцированной кардиомиопатии выше, когда содержание магния находится на субнормальных значениях. Добавление магния, особенно с витамином Е, защищало от кардиотоксичности катехоламинов [36,37,38,39].

В настоящее время рассматривается связь повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии с повышением в крови содержания гомоцистеина [40]. Результаты исследований последних лет показали, что наличие гипергомоцистеинемии (ГГЦ) повышает риск раннего развития атеросклероза и тромбоза артерий, независимо от традиционных факторов риска и является маркером летального исхода [41]. В плане индивидуального прогноза определение уровня гомоцистеина (ГЦ) в 40 раз более информативно, чем определение уровня холестерина крови. Эта серусодержащая аминокислота образуется из метионина пищи и является промежуточным продуктом обмена метионина и цистеина. В плазме крови происходит обмен ГЦ. Около 50% ГЦ

подвергается реметилированию с образованием метионина. Остальная часть распадается до цистеина, сульфатов, СО [42].

В каких случаях увеличивается концентрация ГЦ в крови? Мутации в генах, контролирующих трансметилирование ГЦ, дефицит витаминов В6, В12, фолиевой кислоты (например, нарушение нормального всасывания при хроническом гастрите; нарушение реабсорбции фолиевой кислоты в почках, курение, хронический алкоголизм, чрезмерное употребление кофе более 6 чашек в день, употребление наркотиков, психоэмоциональные нагрузки) могут приводить к гипергомоцистеинемии. Ряд лекарственных препаратов также может способствовать развитию гипергомоцистеинемии (метотрексат, эстроген-содержащие контрацептивы, метилпреднизолон, длительный прием диуретиков).

Основные эффекты действия ГЦ на развитие атеросклероза проявляются в следующем:

- прямое токсическое действие на эндотелий сосудов,

- усиление адгезии тромбоцитов,

- влияние на свертывающую систему крови, приводящее к повышенному тромбообразованию [43].

Гипергомоцистеинемия вызывает оксидативный стресс (в условиях нормального метаболизма ГЦ происходит его конверсия в цистеин, который является антиоксидантом и нейтрализует свободные радикалы; в условиях патологии этот процесс нарушается); вслед за этим активируется нуклеарный фактор-к-В (NF-к-В). Это провоспалительный фактор транскрипции, который, в свою очередь, повышает уровень провоспалительного цитокина ФНО-α, молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) [44].

Таким образом, мы имеем два независимых предиктора развития сердечно-сосудистой патологии: СРБ и ГЦ [45].

В экспериментах in vitro в культуре гладкомышечных клеток сосудов крыс показано, что ГЦ дозозависимо индуцировал продукцию ММП-2. Она снижалась после добавления к культуре клеток филиевой кислоты и магния. Таким образом, предполагается наличие благоприятного взаимоусиливающего эффекта фолиевой кислоты и магния на патогенез заболеваний коронарных артерий [46].

Повышенный риск развития атеросклероза, вазоспазма и инсульта отмечается на фоне увеличения содержания ГЦ в экспериментах in vitro. ГГЦ влекла за собой нарушение метаболизма Mg_2^+ в гладкомышечных клетках церебральных сосудов. Полученные результаты [47] предполагают необходимость приема трех витаминов группы В (В6, В12, фолиевая кислота) вместе с физиологическими дозами магния для предупреждения истощения содержания магния в организме и окклюзионных цереброваскулярных заболеваний, индуцированных гомоцистеином.

Нормальные значения содержания ГЦ в плазме крови натощак составляют 6,5-11,9 ммоль/л. Однако, согласно рекомендациям доктора Patrick Holford, директора института питания в Лондоне, уровень ГЦ должен быть ниже 6 ммоль/л.

Таким образом, имеется широкий спектр факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – повышенный уровень инсулина, оксидативный стресс, окисленные ЛПНП, гипергомоцистеинемия, пониженное содержание магния. Все эти факторы способствуют формированию воспаления в стенках сосудов. Это объясняет тот факт, почему некоторые индивидуумы с нормальным уровнем холестерина в крови имеют тяжелое поражение сердца. При этом уже не имеют принципиального значения уровни холестерина и триглицеридов в крови, поскольку иммуновоспалительный механизм запущен, и он будет прогрессировать. При оценке риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациента необходимо оценивать всю совокупность факторов риска.

Магний является микроэлементом, недостаток которого ведет к манифестации сердечно-сосудистых заболеваний, включая нарушения ритма сердца, склонность к ангиоспазму, стенокардии, повышению артериального давления, гиперкоагуляции [48]. А также, как мы видим, к иммунологическим нарушениям, способствуя формированию латентно протекающих воспалительных реакций в сосудистой стенке. Кроме того, содержание магния в организме колеблется в зависимости от ситуации. Так, например, после перенесенного стресса даже у здорового человека содержание магния в организме снижается. Но существует большое число состояний и заболеваний, которые сопровождаются хроническим увеличением потребления, нарушением усвоения или увеличением выведения магния из организма. Кроме того, характер питания (повышенное употребления насыщенных жирных кислот, сахара, соли, алкоголя, употребление очищенной профильтрованной воды) повышает потребность организма в магнии [49].

К сожалению, профилактика недостатка магния или же добавление препаратов магния к основному курсу лечения (в данной статье речь идет о сердечно-сосудистой патологии) – не всегда считается важной проблемой.

Следует, также учитывать, что внутриклеточное содержание магния не связано напрямую с его сывороточной концентрацией (в норме от 0,7 до 1,1 ммоль/л). Уровень магния в сыворотке может сохраняться в нормальных границах даже при снижении общего количества магния в организме на 80%. Следовательно, снижение уровня магния в сыворотке является признаком выраженного дефицита магния в организме.

В ситуациях, которые приводят к дефициту магния, рекомендуется принимать его дополнительно. Фармакологическая коррекция дефицита магния основана на ежедневном приеме внутрь 5–15 мг/кг солей Mg_2^+ курсами от 1 до 3 месяцев и более в зависимости от показаний с суточной дозировкой:

- детям – от 5 до 10 мг/кг/сут;
- беременным или кормящим женщинам – 10–15 мг/кг/сут;
- спортсменам в зависимости от нагрузки – 10–15 мг/кг/сут;

• больным с дефицитом магния – 5–15 мг/кг/сут.

Курс восполнения дефицита магния составляет не менее 2 месяцев [50].

С профилактическими целями рекомендуемая доза магния составляет 100 мг/сут. Наибольшей биодоступностью обладают органические соли магния (в виде пидолата, лактата, оротата, цитрата магния).

Противопоказаниями к назначению препаратов магния являются тромбофилия и тромбоцитопения, острая или хроническая почечная недостаточность, передозировка сернокислой магнезии, гипотиреоз, обезвоживание, надпочечниковая недостаточность, использование антацидных средств на магниевой основе, особенно при хронической недостаточности почек.

Abstract.

N.K. Rodosskaia, I.S. Shapovalova

CARDIOVASCULAR SYSTEM, INFLAMMATION AND MAGNESIUM

Voronezh State Medical Academy

Pathogenesis of atherosclerosis is associated with the vascular wall inflammation: chronic hyperproduction of proinflammatory cytokines, C-reactive protein, homocysteine. There is a lack of magnesium in the patients with cardiovascular disease body. The replenishment of magnesium deficiency is an important aspect of patients with cardiovascular diseases treatment.

Keywords: cardiovascular system, atherosclerosis, inflammation, magnesium.

References:

1. Klimov A.N. Immunoreactivity and atherosclerosis /A.N. Klimov.- L.: Meditsina, 1986.- 192p.

2. Atherogenesis as a reflection of immune inflammation in the vascular wall /V.A. Nagornev, O.A.Yacovleva, S.V.Maltceva //Vestnik RAMN.- 2000.-№ 10.- P.364 - 371.

3. Role of mediator mechanisms in the immunopathogenesis of inflammation in cardiovascular disease and osteoporosis /V.V.Tsurko, et al //Therapeutic Archives.- 2009.-№ 6.- P.92 -96.

4. Timomimetick peptides in the treatment of atherosclerosis /V.N.Chlustov, V.N. Kovaleva, M.T.Abidov //Basic Research.- 2007.- №7.- P.57-59.

5. Oxidative stress and antioxidants /L.L.Schoonover //Prog. Cardiovasc. Nurs.-2001.- Vol.16, N1.- P.30-32.

6. Endothelium and acute coronary syndrome /J.K.Liao //Clin. Chem.- 1998.- Vol.44, N.- P.1799-1808.

7. Atherosclerosis – an inflammatory disease /R.Ross //N. Engl. J. Med.- 1999.- Vol.340, N.- P.15-126.

8. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis /V.Pasceri, E.T.Yeh //Circulation.- 1999.- Vol.100, N.- P.2124-2126.

9. Cardiovascular problems in rheumatology /V.I.Mazurov, S.V.Stolov, V.A. Yakusheva, et al. //Research and practical rheumatology.- 2006.- №4.- P.28-34.

10. Apolipoprotein (a) - a marker of atherosclerosis activity /V.N.Titov // Therapeutic Archives.- 1993.- №12.- P.79-82.

11. Atherosclerosis: basic mechanism oxidation, inflammation, and genetic / J.A.Berliner, M.Navab, A.M.Fogelman et al. //Circulation.- 1995.- Vol.91, N.- P. 2488-2496.

12. Risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / A.P. Rebrov, N.M. Nikitina //Clinical Medicine.- 2008.- №2.- P.56-59.

13. State of the vascular wall during latent infection in individuals with varying degrees of atherosclerosis /A.P. Shavrin, Y.B.Khovaeva, B.V.Golovskoy, A.I. Aminova /Clinical Medicine.- 2009.- № 1. - P.36-39.

14. Holesterol-including circulating immune complexes - a component of blood serum in patients with coronary heart disease /V.V.Tertov, V.G.Kacharova, H.S.Sadayan / Cardiology.- 1989.- № 8.- P.35-38.

15. Immunoinflammatory activation as a conceptual model for the formation and progression of heart failure /V.A.Vizir, A.A.Berezin /Therapeutic Archives.- 2004.- № 4.- P.77-80.

16. Plasma levels of TNF-α and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction: relation to the presence of myocardial stunning /W.Kosmala, A.Spring //Eur. Heart J.- 2000.- N21(suppl.).- P.665.

17. Suppressant effect of recombinant immunomodulator roncoleukine the level of proinflammatory cytokines, autoantibodies to cardiolipin in the blood and heart failure /A.T.Teplyakov, L.A.Bolotskaya, T.A.Stepacheva et al. //Cardiology.- 2008.- № 8.- P.34-40.

18. Comparative evaluation of anti-inflammatory effect of atorvastatin in coronary heart disease and rheumatoid arthritis /V.S.Tutunov, T.V.Popkova, D.S.Novikova et al. //Cardiology.- 2008.- № 9.- P.4-8 .

19. Dietary Magnesium and C-reactive Protein Levels /Dana E. King, Arch G. Mainous, Mark E. Geesey, Robert F. Woolson //Journal of the American College of Nutrition.- 2005.- Vol.24, N3.- P.166-171.

20. Serum magnesium and C-reactive protein levels /M. Rodriguez-Moran, F. Guerrero-Romero //Arch. Dis. Child.- 2008.- Vol.93, N.- P.676-680.

21. Metabolic syndrome as a harbinger of diabetes type 2 and cardiovascular diseases /M.V.Shestakova, S.A.Butrova, O.U.Sukhareva //Therapeutic Archives.- 2007.- Vol.79, N10.- P.5-8.

22. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. /E.Hopps, D.Noto, G.Caimi, M.R.Averna //Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.- 2010.- Vol.20, N1.- P.72-77.

23. Inflammation of adipose tissue and atherosclerosis /B. Schwartz /Cardiology.- 2009.- № 12.- P.80-86.

24. Dietary factors that promote or retard inflammation /Arpita Basu, Sridevi Devaraj, Ishwarlal Jialal //Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.- 2006.- Vol.26,N.- P.995-1001.

25. Dietary magnesium and fiber intares and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort /Simona Bo, Marilena Durazzo, Sabrina Guidi et al. //American Journal of Clinical Nutrition.- 2006.- Vol.84, N5.- P.1062-1069.

26. Magnesium intake and plasma concentration of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women /Yiqing Song, Tricia Y Li, Rob M van Dam et al. //American Journal of Clinical Nutrition.- 2007.- Vol. 8,N4.- P.1068-1074.

27. Superoxide-mediated activation of cardiac fibroblasts by serum factors in hypomagnesemia /C.Kumaran, K.Shivakumar //Free Radical biology and Medicine.- 2001.- Vol.31,N7.- P.882-886.

28. Rude R.K. Magnesium. / M.E. Shils, M. Shike, A.C. Ross et al. //Modern Nutrition in Health and Disease.- Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.-2006.- 10th ed.- P.223-247.

29. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women /Sara A. Chacko, Yiqing Song, Lauren Nathan et al. //Diabetes Care.- 2010.-Vol.3, N2.- P.304-310.

30. High concentrations of magnesium modulate vascular endothelial cell behaviour in vitro /Jeanette A.M Maier, Daniela Bernardini, Yves Rayssiguier and Andrzej Mazur //Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.- 2004.- Vol.1689, N1.- P.6-12.

31. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells /Yue H, Lee JD, Shimizu H et al. //Atherosclerosis.- 2003.- Vol.166, N2.- P.271-277.

32. High concentrations of magnesium modulate vascular endothelial cell behaviour in vitro /Jeanette A.M Maier, Corinne Malpuech-Brugère, Wioletta Zimowska et al. //Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.- 2004.- Vol.1689, N1.- P.13-21.

33. Contribution of neurohumoral dysfunction and increased body weight for hypertension /S.S. Bubnova //Therapeutic Archives.- 2009.- № 5.- P.71-74.

34. Dietary and serum magnesium levels in patients with acute myocardial infarction, coronary artery disease, and non-cardiac diagnoses /R.B.Singh, S.S.Rastogi, S.Ghosh, M.A.Niaz //J. Am. Coll. Nutr.- 1994.- Vol.13,N.- P.139-143.

35. Magnesium, Antioxidants and Myocardial Infarction /Mildred S. Seelig //Journal of the American College of Nutrition.- 1994.- Vol.13, N2.- P.116-117.

36. Magnesium deficiency-induced cardiomyopathy; protestiom by vitamin E /A.M.Freedman, A.H.Atrakshi, M.M.Cassidy, W.B.Weglicki //Biochem. Biophys. Res. Commun.- 1990.- Vol.70, N.- P.1102-1106.

37. Magnesium-deficient myocardium demonstrates an increased susceptibility to an in vivo oxidative stress /A.M.Freedman, M.M.Cassidy, W.B.Weglicki //Magnesium Res.- 1991.- Vol.4, N.- P.185-189.

38. The action of extracellular cations on the release of the sympathetic transmitter from peripheral nerves /D.J.Boullin //J. Physiol.- 1987.- Vol.189, N.- P.85-89.

39. Magnesium, Antioxidants and Myocardial Infarction /Mildred S. Seelig //Journal of the American College of Nutrition.- 1994.- Vol.13, N2.- P.116-117.

40. Nitric oxide and atherosclerosis. Nitric oxide, vascular endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis /H.M.Markov //Cardiology.- 2009.- №11.- P.64-74.

41. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease /S.S.Kang SS, P.W.K.Wong, M.R.Malinov //Annu. Rev. Nutr.- 1992.- Vol.12, N.-P.272-298.

42. Shevchenko O.P. Homocysteine /O.P.Shevchenko, G.A.Olefirenko, N.V. Chervyakova.- M.: Reafarm, 2002.- 48p.

43. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effect of low folate in early familial coronary artery disease /P.N.Hopkins, J.Wu //Atherosclerosis.- 1995.- Vol.15, N.- P.1314-1320.

44. Rage mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/ calgranulin polypeptides. /M.A.Hoffmann, S. Drury, C. Fu et al. //Cell.- 1999.- Vol.97, N.-
P.889-901.

45. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-Reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease /J.L.Anderson, J.B.Muhlestein, B.D.Horne BD et al. //Circulation.- 2000.- Vol.102, N.- P.1227-1232.

46. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells / H.Guo, Jd.Lee, H.Uzui H. et al. //Circ. J.- 2006.- Vol.70, N1.- P.141-146.

47. Extracellular magnesium regulates effects of vitamin B6, B12 and folate on homocysteinemia-induced depletion of intracellular free magnesium ions in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationship to [Ca2+]i, atherogenesis and stroke /W. Li, T.Zheng, J.Wang et al. //Neurosci. Lett.- 1999.- Vol. 274(2), N22.- P.83-86.

48. Increased need for magnesium with the use of combined oestrogen and calcium for osreoporosis treatment /Mildred S. Seelig //Magnesium Research.- 1990.- Vol.3, N3.- P.197-215.

49. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: basic knowledge /O.A. Gromova.- M.: 2006 .- 176 p.

50. Akarachkova E.S. Magnesium and its role in human life and health /E.S. Akarachkova /Reference outpatient physician.- 2009.- № 5.- P.6-10.

Сведения об авторах: Родосская Нонна Кирилловна, д.м.н., проф. кафедры терапии с трансфузиологией ИПМО ВГМА им. Н.Н.Бурденко, dnv@box.vsi.ru; Шаповалова Ирина Сергеевна, ассистент кафедры терапии с трансфузиологией ИПМО ВГМА им.Н.Н.Бурденко, samalet66@ gmail.com.