

Цитокины и аутологичные моноклеарные клетки костного мозга в процессах восстановительной регенерации при инфаркте миокарда

В.В. Рябов^{1,2}, В.А. Марков^{1,2}, Ю.С. Попонина¹, Т.Е. Суслова¹, А.Л. Крылов¹, С.В. Попов¹, Р.С. Карпов^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, ²Сибирский государственный медицинский университет. Томск, Россия

Cytokines and autologous bone marrow mononuclears in post-myocardial infarction regeneration

V.V. Ryabov^{1,2}, V.A. Markov^{1,2}, Yu.S. Poponina¹, T.E. Suslova¹, A.L. Krylov¹, S.V. Popov¹, R.S. Karpov^{1,2}

1 Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, 2 Siberian State Medical University. Tomsk, Russia

Цель. Изучить безопасность, эффективность трансплантации аутологичных моноклеарных клеток костного мозга (МККМ) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В открытое, рандомизированное, контролируемое исследование включены 44 пациента с ОИМ по 22 в основную (I) и контрольную (II) группы. Реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) выполняли с помощью стентирования. 100 млн аутологичных МККМ на 7-21-й день ОИМ в I группе вводили в ИСКА. Распределение МККМ изучали методом радионуклидной индикации ^{99m}Tc-НМРАО. Оценивали клиническое состояние, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, выполняли эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, перфузионную скintiграфию миокарда с ¹⁹⁹Tl и аденозинтрифосфатом. Определяли содержание в плазме крови белка, связывающего жирные кислоты, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), основного фактора роста фибробластов (ФРФ).

Результаты. Внутрикоронарное введение МККМ обеспечивало их проникновение и фиксацию в миокарде. Анализ объемных показателей, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) не выявил различий между группами. В основной группе раньше улучшалась локальная сократимость ЛЖ. Через 6 месяцев только в контрольной группе сохранялся переходящий дефект перфузии. В основной группе был достоверно меньше уровень ИЛ-1 β , ФНО- α на 1 и 5 сутки после процедуры. На 5 и 12 сутки после вмешательства отмечено достоверное повышение содержания ИПФР-1 у больных I группы. Получена прямая корреляция между количеством введенных МККМ и содержанием основного ФРФ.

Заключение. Клеточная кардиомиопластика обеспечивает фиксацию клеток в миокарде, не вызывает повреждения миокарда, не провоцирует злокачественные аритмии, снижает уровень ИЛ-1 β , ФНО-0 α , увеличивает содержание ИПФР-1, основного ФРФ, не влияет на глобальную сократительную функцию ЛЖ.

Ключевые слова: аутологичные моноклеарные клетки костного мозга, цитокины, острый инфаркт миокарда.

Aim. To study safety and effectiveness of autologous bone marrow mononuclears (BMM) transplantation in acute myocardial infarction (AMI) patients.

Material and methods. This open, randomized, controlled study included 44 AMI patients: 22 in intervention group (I) and 22 in control group (II). AMI-related coronary artery (AMI-CA) recanalization was performed by stenting. At Day 7-21 of AMI, 100 millions of autologous BMM were infused into AMI-CA in Group I. BMM distribution was studied by radionuclide ^{99m}Tc-НМРАО indication method. Clinical status, physical stress tolerance, quality of life were assessed; echocardiography, 24-hour electrocardiography monitoring, myocardial perfusion scintiography with ¹⁹⁹Tl and ATP were performed. Plasma levels of fatty acid-binding protein, tumor necro-

sis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin 1-beta (IL-1beta), insulin-like growth factor (ILGF), and basic fibroblast growth factor (FGF) were measured.

Results. Intracoronary BMM infusion resulted in myocardial BMM fixation. There was no inter-group difference in volume parameters and left ventricular (LV) ejection fraction. In intervention group, local LV contractility improved earlier. Transient perfusion defect remained at 6 months in control group only. In Group I, at Days 1 and 5, the levels of IL-1-beta and TNF-alpha were significantly lower, and ILGF-1 - significantly higher than in controls. BMM quantity directly correlated with basic FGF levels.

Conclusion. Cell cardiomyoplastics facilitates myocardial cell fixation, without damaging myocardium, triggering malignant arrhythmias or affecting global LV contractility, reduces IL-1-beta and TNF-alpha levels, increases ILGF-1 and basic FGF concentration.

Key words: Autologic bone marrow mononuclears, cytokines, acute myocardial infarction.

Клеточная кардиомиопластика (ККМП) – новое направление в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) и профилактике ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Обнадёживающие результаты получены в различных экспериментальных моделях ишемической и неишемической болезней сердца, в которых установлены благотворные эффекты трансплантированных клеток, обусловленные как участием клеток в сокращении миокарда, улучшением механических свойств сердца, так и паракринными эффектами трансплантации, выражающимися в индукции неоангиогенеза [1]. В проведенных исследованиях для ККМП использовали эмбриональные стволовые клетки (СК), СК костного мозга, скелетные миобласты. Подтверждена возможность выживания клеток после трансплантации, интеграции их в миокард реципиента, улучшения функции сердца [1]. В исследованиях на животных показано, что мононуклеарные клетки костного мозга (МККМ) способны вызывать не только регенерацию зоны ИМ, но и мио- и ангиогенез с последующим улучшением функции сердца [2]. Более подробную информацию по этой проблеме можно найти в ранее опубликованных обзорах [3,4]. В то же время результаты первых клинических, рандомизированных исследований поставили под сомнение безусловную эффективность терапии аутологичными МККМ; все чаще обсуждается вопрос о поспешности данных выводов: ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction), REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Prognitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction), BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration trial) [5,6].

Таким образом, в настоящий момент вопросы, касающиеся безопасности и эффективности применения аутологичных МККМ у

больных ИМ, механизмы их воздействия на миокард и систему цитокинов остаются открытыми.

Цель работы – изучить безопасность и эффективность трансплантации аутологичных МККМ у больных ОИМ, а также оценить влияние трансплантации МККМ на процессы восстановительной регенерации при ОИМ.

Материал и методы

В открытое, рандомизированное, параллельное, контролируемое исследование включены 44 пациента с первичным трансмуральным ОИМ. По 22 больных вошли в основную (I) и контрольную (II) группы (рисунок 1). Диагноз ОИМ устанавливали на основе критериев ВОЗ [7].

Условия включения пациентов в исследование: возраст < 75 лет, первичный трансмуральный ОИМ, время реперфузии инфаркт связанной коронарной артерии (ИСКА) не ранее 4 часов после начала первичного трансмурального ОИМ. Критериями исключения были: постоянная форма фибрилляции предсердий, клапанные пороки сердца, тяжелая сопутствующая патология, отказ пациента от проведения необходимых исследований.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

По параметрам, определяющим ближайший и отдаленный прогнозы заболевания, группы пациентов были сопоставимы (таблица 1). У 12 пациентов: 5 и 7 основной и контрольной групп, соответственно, выполнена первичная баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование места окклюзии коронарной артерии (КА) с использованием ангиографического комплекса Coroskop+, Siemens; стенты PentaGM, Guidant. Остальным больным при поступлении выполняли системную тромболитическую терапию стрептокиназой 750000 ЕД. В этом случае о времени восстановления антеградного кровотока в ИСКА судили по косвенным критериям реперфузии миокарда [8].

ККМП выполняли во время коронароангиографии на 7-21 день болезни. За 4-6 часов до процедуры ККМП для получения 100 млн аутологичных МККМ пунктировали крыло подвздошной кости, забирали 100 мл аспирата костного мозга в два 60-миллилитровых шприца. Затем методом градиентного центрифугирования (градиент плотности «HISTORAQUE-1077») выделяли МККМ. Подсчитывали жизнеспособность клеток после окраски витальным красителем – трипановым синим, которая составляла 98-99%. После этого готовили суспензию МККМ

Таблица 1

Основные клиничко-демографические показатели больных. М±SD, n (%)

Показатели	Основная группа (I)	Контрольная группа (II)	p
Количество больных (n)	22	22	
Средний возраст, года	55,2±8,6	52,1±9,2	0,3
Мужчины (n)	20 (90)	16 (73)	0,08
Время реканализации ИСКА, ч	6,7±4,7	5,5±3,9	0,4
Количество больных в зависимости от ИСКА, ПНА/ПКА/ОА (n)	14(63)/5(23)/3(14)	14(64)/7(32)/1(5)	0,8
Количество больных в зависимости от поражения коронарного русла, 1-/2-/3- сосудистое поражение	2(5)/14(74)/4(21)	8(47)/6(35)/3(18)	0,3
QRS индекс (n)	9,5±4,1	7,9±4,0	0,2
Количество выделенных МККМ, 10 ⁶	88,5±49,2		
Острая СН по классификации Т. Killip, I /II /III /IV ФК (n)	10(45)/8(36)/2(9)/2(9)	11(47)/8(38)/3(14)	0,3
Постинфарктная стенокардия (n)	5(23)	5(23)	0,7

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия.

2–4 • 10⁶ в 1 мл гепаринизированного раствора (20 Ед гепарина в 1 мл), которую вводили в стентированную КА. В случае применения тромболитика отсроченную БАП и стентирование КА осуществляли в эти же сроки болезни.

Кроме интервенционного эндоваскулярного вмешательства всем больным была назначена медикаментозная терапия: аспирин, плавикс, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы β-адренорецепторов в подобранных дозировках.

Распределение МККМ изучали методом радионуклидной индикации клеточной взвеси 40–60 мКи 99mTc-НМРАО, «Сeretec». Сцинтиграфическую индикацию распределения меченых МККМ проводили через 30 мин, 2,5 часа и 24 часа после их введения.

Исходно, через 3 и 6 месяцев после ОИМ оценивали клиническое состояние, выполняли тест 6-минутной ходьбы (6 МХ), оценивали качество жизни (КЖ) с помощью Миннесотского опросника КЖ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [9]. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили исходно, через 3 и 6 месяцев после ОИМ на ультразвуковой системе GE Vivid 3,0.

Суточное мониторирование (СМ) электрокардиограммы (ЭКГ), нагрузочную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) с 199Тl и аденозином выполняли через 2 недели и 6 месяцев после ОИМ.

Иммуноферментным методом определяли содержание в сыворотке крови белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) (маркер повреждения миокарда), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) и основного фактора роста фибробластов (ФРФ) до трансплантации клеток, на 1, 5 и 12 сутки после их трансплантации.

Полученные данные анализировали с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows ver 6,0». Во всех процедурах статистического анализа данных различия считали достоверным при p<0,05.

Результаты

Все больные прошли 6-месячный период наблюдения. Процедуры, связанные с протоколом исследования, переносились хорошо, не зарегистрировано осложнений, как во время забора аспирата костного мозга, так и во время и после введения МККМ в ИСКА. При анализе частоты летальных исходов, повторных ИМ, рестеноза ИСКА, микрососудистой ангиопатии, злокачественных аритмий, по функциональному классу (ФК) ХСН согласно классификации

Таблица 2

Клинические события в течение 6 месяцев после ИМ. М±SD, n (%)

Конечная точка	Основная группа	Контрольная группа	p
Смерть (n, %)	1 (4,5)	0	нд
Повторный ИМ (n, %)	2 (9,1)	1 (4,5)	нд
Рестеноз ИСКА (n, %)	2 (9,1)	3 (13,6)	нд
Микрососудистая ангиопатия (n, %)	2 (9,1)	0	нд
Злокачественные аритмии (n, %)	0	0	нд
ХСН исходно, ФК I/II/III/IV (n, %)	14(64%)/7(32%)/0/1(4%)	19(87%)/3(13%)/0/0	0,1
ХСН 3 месяцев, ФК I/II/III/IV (n, %)	18(82%)/4(18%)/0/0	18(86%)/2(10%)/1(4%)/0	0,4
ХСН 6 месяцев, ФК I/II/III/IV (n, %)	16(76%)/5(24%)/0/0	18(82%)/2(9%)/2(9%)/0	0,18
Тест 6 МХ исходно; м	471,5	511,3	0,33
Тест 6-МХ через 3 месяцев; м	529,6	585,7	0,2
Тест 6-МХ через 6 месяцев; м	537,7	573	0,44
КЖ исходно, баллы	16,9	22,9	0,17
КЖ через 3 месяца, баллы	21,7	14,9	0,18
КЖ через 6 месяцев, баллы	25,1	17	0,2

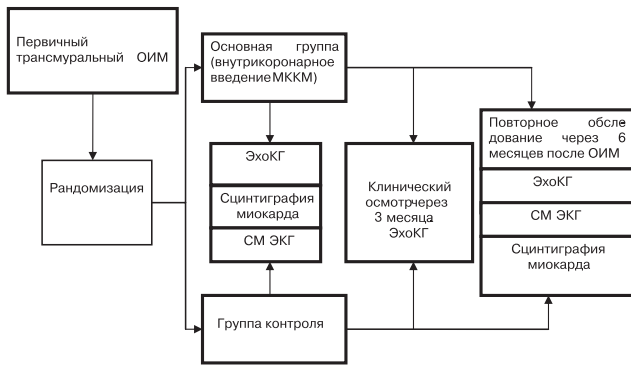


Рис. 1 Схема исследования.

Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), по КЖ, толерантности к физическим нагрузкам в течение 6 месяцев после острого ИМ достоверных различий между группами не выявлено (таблица 2). По содержанию БСЖК в плазме крови после интервенционных вмешательств различия между группами отсутствовали.

Жизнеспособность меченых радионуклидом МККМ составляла $96 \pm 4\%$. Внутрикоронарное введение взвеси клеток обеспечивало их фиксацию в миокарде больных: $7,8\%$ ($9,4 \cdot 10^6$ клеток) через 30 минут, $6,8\%$ ($8,2 \cdot 10^6$ клеток) через 2,5 часа и $3,2\%$ ($3,8 \cdot 10^6$ клеток) через 24 часа после введения. Наибольшее количество меченых клеток после внутрикоронарного введения мигрировало в печень – $29,3 \pm 4,2\%$ через 30 минут после введения. С течением времени часть клеток перераспределялась в селезенку – $14,1 \pm 2,1\%$ через 2,5 часа после введения. В 90% случаев наблюдали повышенную аккумуляцию меченых МККМ в месте пункции подвздошной кости – $7,2 \pm 1,2\%$ через 24 часа после введения.

Из анализа результатов функционального состояния сердца исключены 10 пациентов – 6 и 4 в основной и контрольной группах, соответ-

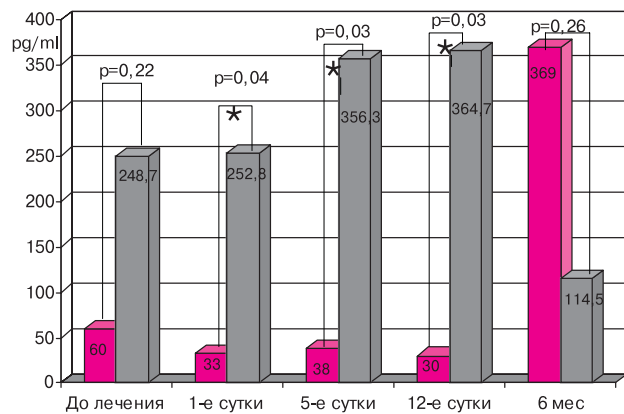


Рис. 3 Динамика содержания ФНО-α в плазме крови.

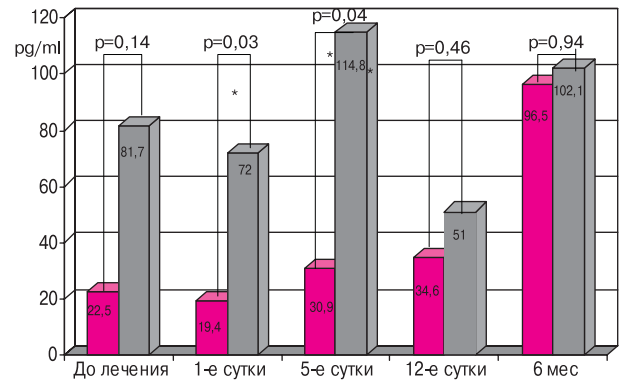


Рис.2 Динамика содержания ИЛ-1β.

ственно, из-за развития повторного ИМ, рестеноза ИСКА и наличия микрокоронарной ангиопатии. В основной и контрольной группах анализ конечного диастолического индекса – исходно $61,4$ и $54,2$ соответственно ($p=0,12$), через 3 месяца $64,7$ и $58,8$ соответственно ($p=0,25$), через 6 месяцев $66,3$ и $58,9$ соответственно ($p=0,2$); конечного систолического индекса – исходно $32,4$ и $27,1$ соответственно ($p=0,12$), через 3 месяца $32,8$ и $29,7$ соответственно ($p=0,43$), через 6 месяцев $34,1$ и $28,9$ соответственно ($p=0,22$); фракции выброса (ФВ) ЛЖ – исходно $46,9$ и $51,1$ соответственно ($p=0,19$), через 3 месяца $51,1$ и $51,6$ соответственно ($p=0,86$), через 6 месяцев $50,4$ и $52,8$ соответственно ($p=0,46$), не выявил каких-либо различий между группами.

У больных основной группы несколько раньше происходило улучшение локальной сократимости ЛЖ, чем в контрольной группе: через 3 месяца после ОИМ – $1,4 \pm 0,34$ vs $1,7 \pm 0,34$ соответственно ($p < 0,05$); однако к 6 месяцу различие исчезало – $1,4 \pm 0,35$ vs $1,6 \pm 0,4$ соответственно (разница недостоверна).

У всех больных на 3 неделе ОИМ по данным ОЭКТ с 199Тl и аденозином были выявлены стабильные – $30,0 \pm 14,0$ в I и $28,5 \pm 9,0$ во II груп-

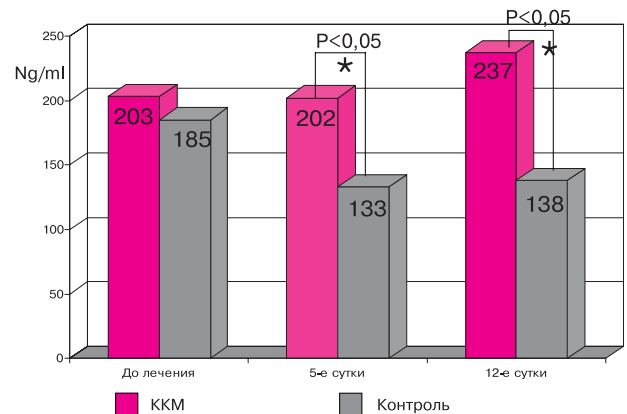


Рис. 4 Динамика содержания ИПФР-1.

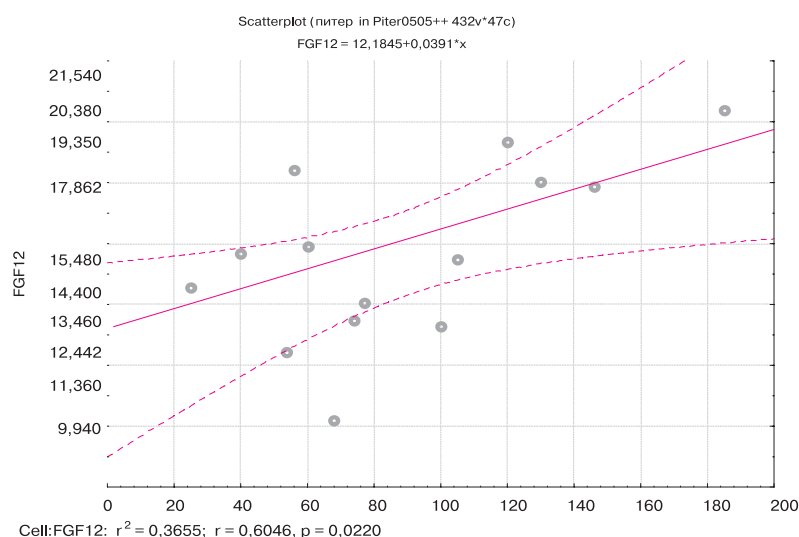


Рис. 5 Взаимосвязь содержания основного ФРФ и количества аутологических МККМ.

пах ($p=0,6$) и преходящие — $4,5 \pm 4,3$ в I и $3,9 \pm 3,7$ во II группах ($p=0,9$) дефекты перфузии миокарда. Через 6 месяцев в обеих группах уменьшалась величина стабильного дефекта перфузии миокарда — $19,4 \pm 12,0$ и $12,3 \pm 10,0$ в I и II группах, соответственно ($p=0,4$). У больных II группы сохранялся преходящий дефект перфузии $8,7 \pm 6,0$, чего не наблюдали в I группе $0,6 \pm 0,2$ ($p=0,02$). Динамика преходящего дефекта перфузии в I и II группах составила $0,2 \pm 0,1$ и $11,8 \pm 11,0\%$ соответственно ($p=0,01$).

У больных I группы в сравнении с контрольной был достоверно меньше уровень ИЛ-1 β в плазме крови на 1 и 5 сутки после процедуры (рисунок 2). Установлена аналогичная динамика в отношении содержания ФНО- α (рисунок 3). На 5 и 12 сутки после вмешательства было отмечено достоверное повышение содержания в плазме крови ИПФР-1 у больных I группы (рисунок 4). Была выявлена прямая корреляция между количеством введенных МККМ и содержанием основного ФРФ (рисунок 5).

Обсуждение

Представленные результаты по эффективности трансплантации МККМ позволяют сделать вывод, что ККМП является безопасным методом лечения. Что касается эффективности проводимой терапии, не обнаружено достоверного улучшения сократимости миокарда через 6 месяцев в группе, где проводилась ККМП. Этот факт можно объяснить по крайней мере несколькими причинами. Вероятнее всего, это связано с малым количеством пациентов, включенных в

исследование. Хотя, с другой стороны, в уже выполненных более крупных, рандомизированных исследованиях также не было отмечено достоверного улучшения сократимости миокарда при длительном наблюдении [5,6]. Очевидно, что в представленной фракции МККМ было сравнительно небольшое количество мезенхимальных СК костного мозга, что могло явиться основной причиной отсутствия или незначительного увеличения кардиомиогенеза при введении МККМ.

В настоящем исследовании получено уменьшение содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме крови на 1 и 5 сутки после ККМП. ФНО- α и ИЛ-1 β относятся к основным провоспалительным цитокинам, которые оказывают отрицательное инотропное действие, способствуют ремоделированию сердца, вызывают нарушение зависимой от эндотелия дилатации артериол, усиливают процессы апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) и клеток периферической мускулатуры, что ведет к возникновению и прогрессированию ХСН и ухудшению прогноза у данной группы больных [10]. Концентрация ФНО- α повышается в раннем постинфарктном периоде, существует прямая корреляция между уровнем ФНО- α и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [11]. ФНО- α образуется вскоре после ишемического повреждения миокарда, влияет на выживание КМЦ и апоптоз и стимулируют дополнительный клеточный воспалительный ответ; показано, что ФНО- α и ИЛ-1 β оказывают наиболее значимое влияние на процессы ремоделирования сердца при ОИМ

[12]. Эффекты провоспалительных цитокинов могут вести к разрыву сердца, к дилатации его камер и ХСН [13]. Соответственно, ККМП способствует уменьшению отрицательного влияния ФНО- α и ИЛ-1 β на процессы ремоделирования сердца после ОИМ. Макрофаги, тучные клетки, миофибробласты секретируют протеазы и ростовые факторы, необходимые для неоангиогенеза и оптимального восстановления, в т.ч. ФРФ, усиливающий ангиогенез [14]. Полученные результаты указывают на то, что введение аутологичных МККМ ведет к повышению уровня ФРФ, что, вероятно, способствует ангиогенезу у больных основной группы. По данным литературы ИПФР-1 препятствует апоптозу клеток; в раннем постинфарктном периоде отмечается значимое снижение уровня ИПФР-1, предшествующее выбросу маркеров некроза миокарда, что способствует росту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. Более высокий уровень ИПФР-1 при ОИМ ассоциируется с более благоприятным вариантом постинфарктного ремоделирования миокарда и более высокой сократимостью [16]. В настоящем исследовании было отмечено повышение уровня ИПФР-1 после ККМП, что, возможно, внесло свой вклад

в плане более благоприятного ремоделирования миокарда. Проявлением паракринных эффектов вводимых клеток, а именно, стимулирующей процессов неоангиогенеза, можно объяснить преходящий дефект перфузии к 6-му месяцу наблюдения в контрольной группе и его отсутствие в основной, а также более раннее улучшение локальной сократимости ЛЖ – через 3 месяца после ОИМ.

Выводы

- ККМП является безопасным методом лечения, не вызывает дополнительного повреждения миокарда, не провоцирует развитие злокачественных аритмий.
- Внутрикoronарное введение МККМ при ОИМ приводит к проникновению и фиксации клеток в миокарде.
- Трансплантация аутологичных МККМ снижает содержание в плазме крови провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , увеличивает содержание ИПФР-1 и основного ФРФ.
- Внутрикoronарное введение МККМ больным ОИМ не влияет на глобальную сократительную функцию ЛЖ по результатам 6-месячного наблюдения.

Литература

1. Chierchia S, Deferrari L. Cell transplantation: a novel perspective in the treatment of heart failure. *Ital Heart J* 2004; 5(Suppl 6): 108S-15.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant* 2003; 7(Suppl 3): 86-8.
3. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Клеточная трансплантация в лечении инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. *Вест трансплант искусс орг* 2003; 4: 78-86.
4. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Регенерация миокарда. *Успехи физиолог наук* 2004; 3: 50-60.
5. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; 113(10): 1272-4.
6. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction), ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction), JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(1): 105-10.
7. World Health Organisation criteria for the diagnosis of myocardial infarction. Geneva: WHO 1981.
8. Zeymer U, Schruder R, Tebbe U, et al. Non-invasive detection of early infarct vessel intency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction. Results of the angiographic substudy of the Hirudin fir Improvement of Thrombolysis (HIT) – 4 trial. *Eur Heart J* 2001; 22: 769-75.
9. Гендлин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В., Сторожаков Г.И. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения. *Серд недостат* 2000; 1(2): 44-54.
10. Ю.Б. Белоусов, А.Г. Чучалин, Е.Л. Насонов и др. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы. *РМЖ* 2001; 9(12): 487-503.
11. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of Tumor Necrosis Factor- α and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-53.
12. Frangogiannis N, Smith C, Entman M. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1): 31-47.
13. Hwang M, Matsumori A, Furukawa Y, et al. Neutralization of interleukin-1beta in the acute phase of myocardial infarction promotes the progression of left ventricular remodeling. *JACC* 2001; 38: 1546-53.
14. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory Cytokines and Postmyocardial Infarction Remodeling. *Circul Res* 2004; 94: 1543-53.
15. Conti E, Andreotti F, Sciahbasi A, et al. Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction. *JACC* 2001; 38(1): 26-32.
16. Lee W, Chen J, Ting C, et al. Changes of the insulin-like growth factor I system during acute myocardial infarction: implications on left ventricular remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1575-81.

Поступила 04/07-2006