

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

В.В. Рябов<sup>1,2</sup>, В.А. Марков<sup>1,2</sup>, Ю.С. Попонина<sup>1</sup>, Т.Е. Суслова<sup>1</sup>, А.Л. Крылов<sup>1</sup>, С.В. Попов<sup>1</sup>, Р.С. Карпов<sup>1,2</sup>

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

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

V.V. Ryabov<sup>1,2</sup>, V.A. Markov<sup>1,2</sup>, Yu.S. Poponina<sup>1</sup>, T.E. Suslova<sup>1</sup>, A.L. Krylov<sup>1</sup>, S.V. Popov<sup>1</sup>, R.S. Karpov<sup>1,2</sup>

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 мононуклеарных 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 <sup>99m</sup>Tc-НМРАО. Оценивали клиническое состояние, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, выполняли эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, перфузионную скintiграфию миокарда с <sup>199</sup>Tl и аденозинтрифосфатом. Определяли содержание в плазме крови белка, связывающего жирные кислоты, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), 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 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  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 $\beta$ , ФНО-0 $\alpha$ , увеличивает содержание ИПФР-1, основного ФРФ, не влияет на глобальную сократительную функцию ЛЖ.

**Ключевые слова:** аутологичные мононуклеарные 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 <sup>99m</sup>Tc-НМРАО indication method. Clinical status, physical stress tolerance, quality of life were assessed; echocardiography, 24-hour electrocardiography monitoring, myocardial perfusion scintiography with <sup>199</sup>Tl 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). Обнадешивающие 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 <sup>6</sup>	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 • 10<sup>6</sup> 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-

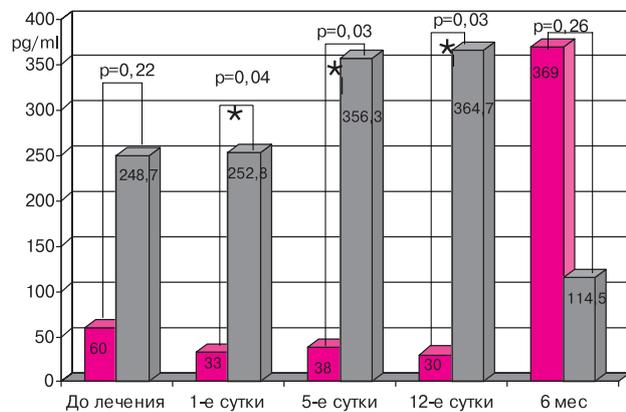


Рис. 3 Динамика содержания ФНО-α в плазме крови.

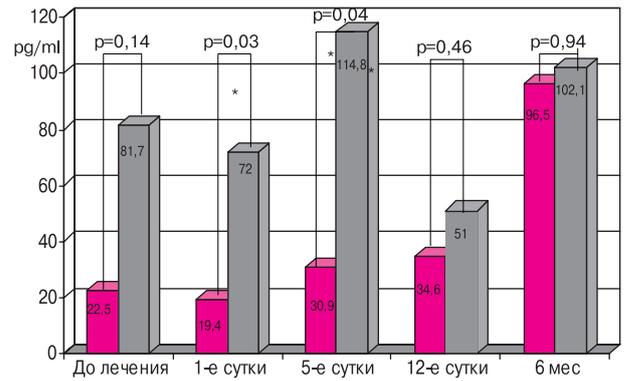


Рис.2 Динамика содержания ИЛ-1β.

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-

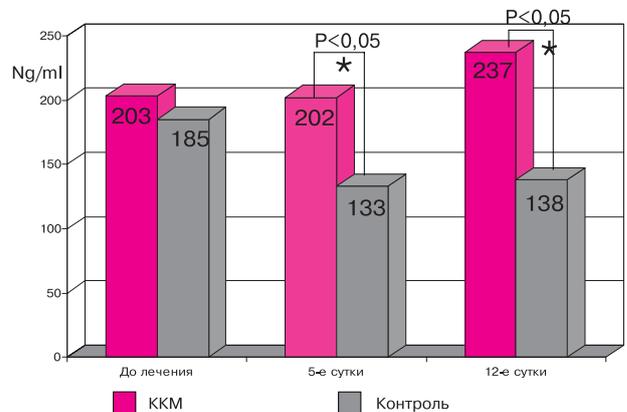


Рис. 4 Динамика содержания ИПФР-1.

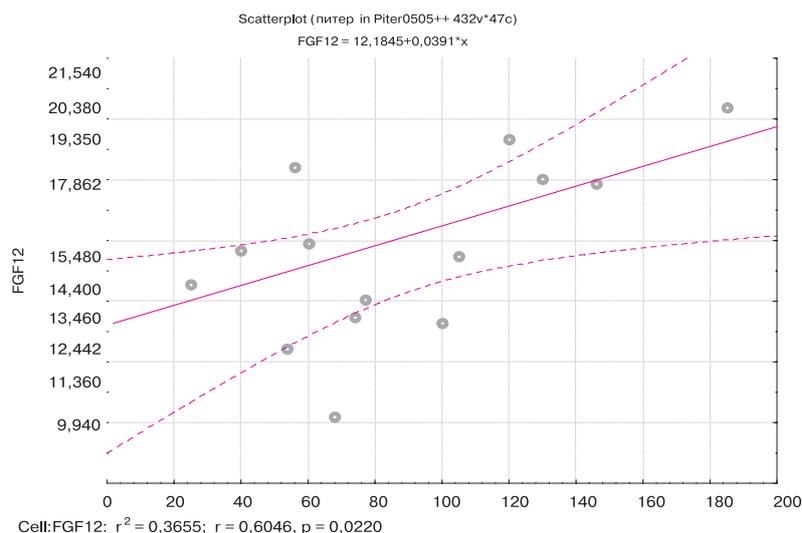


Рис. 5 Взаимосвязь содержания основного ФРФ и количества аутологических МККМ.

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 $\beta$  в плазме крови на 1 и 5 сутки после процедуры (рисунок 2). Установлена аналогичная динамика в отношении содержания ФНО- $\alpha$  (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 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в плазме крови на 1 и 5 сутки после ККМП. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  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- $\alpha$  повышается в раннем постинфарктном периоде, существует прямая корреляция между уровнем ФНО- $\alpha$  и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [11]. ФНО- $\alpha$  образуется вскоре после ишемического повреждения миокарда, влияет на выживание КМЦ и апоптоз и стимулируют дополнительный клеточный воспалительный ответ; показано, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  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- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  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- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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 искусств 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- $\alpha$  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