

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, Г.М. Салахова, М.Р. Плотникова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме

Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, Г.М. Салахова, М.Р. Плотникова
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Цель. Определить роль иммуновоспалительных реакций в развитии острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование включены 93 пациента с ОКС, из них 60 - с нестабильной стенокардией (НС) и 33 - с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Группу сравнения составили 83 больных со стабильной стенокардией. Контрольная группа состояла из 25 здоровых лиц. Диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) верифицировали на основании клинико-инструментальных данных. Для оценки иммуновоспалительных реакций иммуноферментным методом определяли уровни С-реактивного белка (С-РБ), провоспалительных (интерлейкины [ИЛ] - ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухолей [ФНО- α]) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов.

Результаты. При НС и ОИМ выявлены гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и повышенный синтез С-РБ, низкая активность противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10. Минимальные иммунологические сдвиги отмечены при стабильной стенокардии.

Заключение. Дестабилизация ИБС характеризуется активацией иммуновоспалительных реакций, выраженность которых сопряжена с тяжестью ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, иммуновоспалительные реакции, цитокины.
РФК 2007;5:15-19

Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome

R.G. Oganov, N.E. Zakirova, A.N. Zakirova, G.M. Salakhova, M.R. Plotnikova
State Research Center of Preventive Medicine, Rosmedtechnology, Moscow
Bashkortostan State Medical University, Roszdrav, Ufa

Aim. To determine the role of immuno-inflammatory responses in the development of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. 93 patients with acute coronary syndrome (ACS), including 60 patients with unstable angina (UA) and 33 patients with acute myocardial infarction (AMI) were involved in the study. Comparison group included 83 patients with stable angina and control group - 25 healthy persons. The diagnosis of ischemic heart disease (IHD) was verified on the basis of clinical and instrumental data. For assessment of immuno-inflammatory responses levels of C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory (interleukins [IL-1 β , IL-6], tumor necrosis factor [TNF- α]) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines we determined by ELISA method.

Results. There were high levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), high CRP level and low levels of anti-inflammatory IL-4, IL-10 cytokines in UA and AMI patients. Insignificant immunological shifts were found in stable angina patients.

Conclusion. Destabilization in the IHD course is characterized with more active immuno-inflammatory responses. Activity of these reactions is associated with ACS severity.

Key words: acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction, immuno-inflammatory reactions, cytokines

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:15-19

Пушковой механизм острого коронарного синдрома (ОКС) – нарушение целостности атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. Важную роль в этом процессе играют иммуновоспалительные реакции, способствующие активации макрофагов и разрушению капсулы атеромы [1,2]. Полагают, что воспаление способствует отложению окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке и играет существенную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений [3]. Среди широкого спектра иммунологических маркеров, используемых для оценки активности воспалительного процесса, наиболее изучен С-реактивный белок (С-РБ), относящийся к семейству белков острой фазы воспаления [4,5]. Известно также, что провоспалительные цитокины поддерживают местное воспаление в атеросклеротической

бляшке путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии и протромботической активности эндотелия [6].

Между тем, имеются лишь отдельные работы по оценке связи иммуновоспалительных реакций с гемодинамическими параметрами у больных с различным клиническим течением ИБС [7,8]. Остается неустановленной роль иммуновоспалительных реакций в прогрессировании ИБС и формировании ОКС.

Цель исследования – определить роль иммуновоспалительных реакций в развитии нестабильной стенокардии (НС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 176 мужчин (средний возраст 52,4 \pm 3,8 лет) с различными формами ИБС. На-

блюдались 93 пациента с ОКС, из них 60 – с НС и 33 человека с ОИМ. Группу сравнения составили 83 больных со стабильной стенокардией II-IV функционального класса. Диагноз ИБС устанавливали на основании клинико-инструментальных данных. Обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, специфичность изменений ЭКГ в покое, при суточном мониторинге и при нагрузке на велоэргометре (ВЭМ); регистрировали данные эхокардиографии (ЭХОКГ). Больные с артериальной гипертензией II степени, застойной сердечной недостаточностью, сложными нарушениями ритма сердца, декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови в исследование не включались. Из исследования исключались пациенты с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями.

Больные НС по классификации [9] были разделены на 2 группы: 32 человека – с НС I класса и 28 – с НС II-III классов. Критериями включения больных НС в исследование были клинические проявления НС при поступлении в блок интенсивной терапии в форме стенокардии покоя (длительность более 10, но менее 30 мин); стенокардии напряжения (при нагрузке, которая ранее не вызывала стенокардию); учащение приступов в сочетании с преходящими изменениями на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST (более 0,1 мВ) и/или инверсии зубца Т в двух и более отведениях без появления новых зубцов Q на ЭКГ.

Диагноз ОИМ установлен у 33-х больных на основании критериев ВОЗ при наличии двух из трех следующих признаков: ангинозные боли > 30 мин и/или подъем сегмента ST > 0,2 мВ в двух грудных отведениях, или подъем сегмента ST > 0,1 мВ в стандартных отведениях, или развитие острой блокады левой ножки пучка Гиса; появление патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышение уровня (МВ – АК) креатинфосфокиназы (КФК) (в 2 раза от нормы), тропонинов Т и I. Базисная терапия при стабильной стенокардии включала антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; при НС назначались дополнительно антикоагулянты, при ОИМ в 26,6% случаев проведена тромболитическая терапия.

В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин - добровольцев (средний возраст $49,9 \pm 6,2$ лет), у которых проведены ВЭМ (для исключения скрытой коронарной недостаточности), ЭХОКГ (для исключения поражения миокарда), дуплексное сканирование сонных артерий (для исключения атеросклероза некоронарной локализации), исследование липидов крови.

Пациентам со стабильной стенокардией для верификации ИБС и определения толерантности к физиче-

ской нагрузке проведена ВЭМ; для регистрации эпизодов ишемии миокарда осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ. Исследование внутрисердечной гемодинамики выполнено с помощью ЭХОКГ с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда и параметров ремоделирования левого желудочка по методике, рекомендованной Американским обществом эхокардиографистов.

Для характеристики иммуновоспалительных реакций изучали уровень С-РБ, провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». Данные представлены в виде $M \pm m$. Корреляционный анализ количественных величин проводили с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Уровень С-РБ у больных НС как I, так и II-III классов был существенно увеличен по сравнению со здоровыми мужчинами и больными стабильной стенокардией (табл. 1.). При сравнении концентраций С-РБ у больных с различным течением НС наиболее высокие показатели наблюдались при НС II-III классов. Максимальные величины С-РБ зарегистрированы при ОИМ, их значения существенно превышали не только параметры в группах контроля (в 7 раз) и стабильной стенокардии (в 3,8 раза), но и значимо отличались от данных у больных НС как I, так и II-III классов.

Показатели ИЛ-6 у больных НС I и II-III классов были в 1,7 и 2,5 раза больше, чем в контрольной группе. Увеличение уровня ИЛ-6 зарегистрировано при НС II-III классов и превысило аналогичный показатель у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией. Чрезвычайно высокий уровень ИЛ-6 обнаружен при ОИМ: его значения были в 3,6 и 2,6 раза выше параметров у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией, а также существенно отличались от показателей НС I и II-III классов. При корреляционном анализе, проведенном у больных НС и ОИМ, установлены ожидаемые тесные взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 и уровнем С-РБ ($r=0,56$; $p < 0,01$). Выявлено значимое увеличение содержания ИЛ-1 β у больных НС I и II-III классов по сравнению с контролем (47,5%, в 2,2 раза; $p < 0,01$). При тяжелом течении НС (II-III класс) уровень ИЛ-6 значимо превышал параметры у больных со стабильной стенокардией и НС I класса. Существенный подъем концентрации ИЛ-1 β зарегистрирован при ОИМ; его показатели были в 3 и 2,3 раза выше, чем

Таблица 1. Уровни С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов у больных острым коронарным синдромом

Показатель (M±m).	Контроль (n=25)	Стабильная стенокардия (n=83)	Нестабильная стенокардия		Инфаркт миокарда (n=33)
			I класс (n=32)	II-III класс (n=28)	
С-РБ, мг/л	2,2±0,36	4,2±0,52 ^a	6,4±0,72 ^{ab}	9,2±0,84 ^{abd}	16,3±3,16 ^{abc}
ИЛ-1β, пг/мл	35,6±4,14	48,9±4,26 ^a	52,5±3,82 ^a	78,3±8,14 ^{abd}	112,3±11,01 ^{abc}
ИЛ-6, пг/мл	42,5±3,92	58,8±4,02 ^a	72,4±6,36 ^a	108,2±10,23 ^{abd}	154,18±14,22 ^{abc}
ФНО-α, пг/мл	21,2±2,89	33,7±3,88 ^a	52,3±5,07 ^{ab}	84,2±8,33 ^{abd}	109,2±9,22 ^{abc}
ИЛ-4, пг/мл	122,6±11,90	128,2±10,73	96,5±9,17 ^{ab}	62,4±7,05 ^{abd}	50,1±6,36 ^{abc}
ИЛ-10, пг/мл	15,3±0,88	16,0±1,32	11,3±0,95 ^{ab}	7,2±0,64 ^{abd}	6,1±0,58 ^{abc}

Примечание: а - значимость различий с контролем; b - стабильной стенокардией; c - НС; d- между НС I и II – III классов (при p<0,05).

у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией, а также значимо отличались от величин у больных НС I и II-III классов. При корреляционном анализе обнаружены зависимости между уровнем ИЛ-1β и С-РБ ($r=0,38$; $p<0,05$), имелась взаимосвязь между концентрацией ИЛ-1β и уровнем ИЛ-6 ($r=0,44$; $p<0,05$).

Содержание ФНО-α при НС I и II-III классов было значимо увеличено по сравнению с контролем (в 2,5 и 4,0 раза; $p<0,01$) и стабильной стенокардией (в 1,5 и 2,5 раза; $p<0,01$). Максимальные величины ФНО-α выявлены при ОИМ; его значения были существенно выше, чем у здоровых лиц, больных стабильной стенокардией и НС как I, так и II-III классов. При корреляционном анализе обнаружены прямые взаимосвязи между параметрами ФНО-α и ИЛ-1β ($r=0,42$; $p<0,05$), выявлены зависимости между показателями ФНО-α и ИЛ-6 ($r=0,39$; $p<0,05$), С-РБ ($r=0,38$; $p<0,05$). Таким образом, ОКС характеризуется гиперпродукцией ФНО-α, которая развивается на фоне повышенного синтеза С-РБ, ИЛ-6 и ИЛ-1β.

При оценке состояния системы противовоспалительных цитокинов при ОКС установлено, что у больных НС независимо от класса тяжести уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 были существенно снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией. Наиболее низкие показатели противовоспалительных цитокинов обнаружены у больных с тяжелым течением НС (II-III класс), при этом их значения были существенно меньше данных контроля, стабильной стенокардии и НС I класса.

Минимальные значения ИЛ-4 и ИЛ-10 (значимо ниже, чем при стабильной и НС) зарегистрированы при ОИМ.

Таким образом, дестабилизация течения ИБС и развитие ОКС характеризуются активацией иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и повышением уровня С-РБ, которые развиваются на фоне угнетения активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Снижение уровней противовоспалительных цито-

кинов у больных ОКС, сопровождающееся гиперэкспрессией ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНО-α, ассоциировалось с тяжестью течения ИБС и было наиболее существенным при НС II-III классов и ОИМ.

Обсуждение

В последние годы большое значение в дестабилизации течения ИБС придается иммуновоспалительным реакциям, при этом существенную роль отводят активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления [3, 4]. В ряде исследований установлено повышение концентрации С-РБ у больных НС по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [10]. Этот факт получил подтверждение и в нашей работе. В работах [11, 12] показано, что гиперпродукция С-РБ при НС ассоциируется с риском быстрого прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным ангиографии). В то же время имеются данные, что увеличение синтеза С-РБ не связано с активацией воспаления, а скорее отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул [10, 13].

Ранее показано, что некроз сердечной мышцы – мощный стимул для синтеза С-РБ, уровень которого коррелирует с динамикой МВ КФК и распространенностью ОИМ [5]. В нашем исследовании наиболее высокие показатели С-РБ также зарегистрированы при ОИМ. Данные литературы и результаты собственных исследований указывают на несомненную связь между повышением уровня С-РБ и прогрессированием ИБС, тем более что С-РБ обнаружен в атеросклеротической бляшке в аорте [4], интима коронарных артерий и в сердечной мышце при ОИМ [4, 14]. Известен провоспалительный эффект С-РБ, связанный с индукцией экспрессии молекул адгезии: ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на мембране эндотелиальных клеток (in vitro) [15]. Полагают, что С-РБ может участвовать в образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами [4].

Патогенетическое действие С-РБ, по-видимому,

реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ-6, который является основным индуктором синтеза С-РБ. Известно, что ИЛ-6 играет фундаментальную роль в развитии воспаления, его гиперпродукция имеет большое значение при ряде воспалительных процессов, в том числе атеросклерозе [16]. Продукция ИЛ-6 контролируется ИЛ-1, ИФН- γ и ФНО- α . Нами установлена гиперэкспрессия ИЛ-6 при ОКС, максимальные его величины определены при НС II-III классов и ОИМ. Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые показывают, что осложненное течение НС ассоциируется со значимым повышением уровня ИЛ-6, С-РБ и тропонина Т, причем содержание ИЛ-6 нарастает быстрее, чем показатели тропонина Т и С-РБ [4, 17].

В литературе имеются сведения, что клетки, образующие атерому, способны индуцировать продукцию ФНО- α и ИЛ-1 β , при этом эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, макрофаги секретируют ИЛ-1 β , а ФНО- α продуцируется гладкомышечными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами [3, 7, 18]. Нами показано, что течение ОКС с развитием НС и ОИМ сопровождалось гиперпродукцией ИЛ-1 β , которая развивалась на фоне повышенного синтеза С-РБ и ИЛ-6.

ИЛ-1 β и ФНО- α – провоспалительные цитокины с частично перекрещивающейся аддитивной активностью, которые в низких (физиологических) концентрациях играют важную роль в регуляции иммунного ответа и тканевого гомеостаза, а в высоких концентрациях обладают многочисленными системными и локальными эффектами. Многие из этих эффектов могут играть существенную роль в развитии патологии миокарда [19]. В нашей работе установлена гиперэкспрессия ФНО- α у больных ОКС, выявлены его уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и С-РБ. Следует полагать, что одновременное определение ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и С-РБ позволит составить более полное представление о тяжести течения и прогнозе у больных ОКС.

Полученные данные, свидетельствующие о повышенной продукции провоспалительных цитокинов, ассоциирующейся с тяжестью течения ОКС, подчеркивают важную роль гиперэкспрессии ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и С-РБ в формировании клинического течения и прогрессировании ИБС. Результаты исследования согласуются с данными экспериментальных работ, указывающих на повышенную экспрессию медиаторов воспаления не только в плазме крови, но и в миокарде при нарушении его функции [4, 20]. В эксперименте установлена способность провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , индуцировать ремоделирование миокарда с прогрессирующим снижением его сократимости [21].

ИЛ-4 и ИЛ-10 относятся к противовоспалительным цитокинам, подавляющим клеточный иммунный ответ

[19, 22]. ИЛ-10 выступает как фактор подавления активности макрофагов, угнетает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), уменьшает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1) и стимулирует фибринолиз [23, 24]. Нами установлено, что дестабилизация течения ИБС характеризуется снижением активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне существенного подъема уровней провоспалительных цитокинов и С-РБ. Изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов коррелировали с тяжестью течения ИБС и были наиболее существенными при НС II-III классов и ИМ.

Согласно теории G. Hansson [6], существует определенный баланс между процессами воспаления и заживления, между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки и может существенно влиять на течение ИБС.

При стабильной стенокардии имеет место некоторая компенсация регуляторных механизмов, поддерживающих равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами, поскольку компенсаторное повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывает протективное действие и способно регулировать активность атеросклеротической бляшки, предотвращая индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов и, следовательно, замедляя прогрессирование ИБС. В то же время дисбаланс в системе регуляторной цитокиновой сети отчетливо прослеживается при НС и ОИМ.

Неспецифические факторы системы иммунорегуляции, относящиеся к семейству цитокинов, при падении уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 могут приводить к активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов, индуцирующих избыточную выработку провоспалительных цитокинов, которые выполняют деструктивные функции по отношению к миокарду как органу-мишени и источнику аутоантигенной детерминации [25].

Следовательно, в механизмах активации атеросклеротической бляшки, следствием которой является дестабилизация течения ИБС, большое значение имеют факторы регуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов: дисбаланс в цитокиновой сети приводит к активации иммуновоспалительных реакций.

Заключение

Дестабилизация течения ИБС характеризуется ингибированием активности противовоспалительных цитокинов на фоне гиперэкспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , повышенного синтеза С-РБ. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения ОКС. При НС отмечен существенный подъем уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α на фоне снижения содержания противовоспалительных цитокинов.

Максимальные уровни провоспалительных цитокинов и низкие концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 выявлены при ОИМ. Таким образом, важная роль в прогрессирова-

нии ИБС и формировании ОКС принадлежит активации иммуновоспалительных реакций.

Литература

- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Rader D.L. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;343:1179-82.
- Fuster V., Ross R., Topol E.J., eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1996.
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер арх* 2002;(5): 80-5.
- Anzai T., Voshikawa T., Shiraki H. et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
- Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:301-11.
- Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула адгезии-1 при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2002;(9):12-6.
- Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. *Журнал Сердечная недостаточность* 2005;(4):162-5.
- Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-22.
- Liuzzo G., Santamaria M., Biasucci LM, et al. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:185-94.
- Ребров А.Л., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Тер арх* 2004;(1):78-82.
- Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99: 855-60.
- Liuzzo G., Biasucci L.M., Rebuzzi A.G. et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2373-80.
- Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
- Peter K., Nawroth P., Conradt C. et al. Circulating vascular adhesion molecule-1 correlated with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505-12.
- Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagos S.C. Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-37.
- Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J., Simoons M.L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
- Barath P., Fischbein M.C., Cao J. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol* 1990;65:297-302.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология* 1997;(5):7-13.
- Torre-Amione G., Karadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
- Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
- Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? *Укр кардиол журн* 2002;(5):45-9.
- Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;85:e17-24.
- Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2847-53.
- Палеев Ф.Н., Сучков С.В., Котова А.А. и др. Фактор некроза опухоли- α и интерферон- α у больных миокардитом. *Кардиология* 2004;(11):34-8.