

УДК 616.12-009.72-08:615.847

Е.К. Гордеева,
аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский
университет» Минздрава России

А.Х. Каде,
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
общей и клинической патофизиологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

С.А. Занин,
канд. мед. наук, доцент кафедры общей и
клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Кубанский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

E.K. Gordeeva,
postgraduate student at the Department of General
and Clinical Pathophysiology, Kuban State
Medical University

A.H. Kade,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of General and Clinical
Pathophysiology, Kuban State Medical University

S.A. Zanin,
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor
at the Department of General and Clinical
Pathophysiology, Kuban State Medical University

ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN STABLE ANGINA (II–III FUNCTIONAL CLASS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гордеева Елена Керимовна, аспирант кафедры
общей и клинической патофизиологии
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4
Тел.: +7 (918) 322-89-95
e-mail: ekgordeeva@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 25.05.2016
Статья принята к печати: 01.09.2016

CONTACT INFORMATION:

Elena Gordeeva, postgraduate student at the Department
of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State
Medical University
Address: 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063
Tel.: +7 (918) 322-89-95
e-mail: ekgordeeva@mail.ru
The article received: May 25, 2016
The article approved for publication: September 1, 2016

Аннотация. Статья посвящена оценке цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в процессе лечения у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. В группе пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса при стандартной терапии не отмечено нормализации уровня основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6. У пациентов этой группы при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровень основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) достоверно снижился. ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов. ТЭС-терапия оказывает гомеостатический эффект, восстанавливает баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Поэтому целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

Abstract. The article discusses the evaluation of cytokine level (IL-1 β , IL-6) in patients with II–III functional class stable angina. In the group of patients with II–III class stable angina, the standard therapy failed to normalize the level of proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6. In the group of patients with II–III class stable angina when the standard therapy combined with TES-therapy significantly reduced level of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6). TES-therapy decreases painful systemic inflammatory response more effectively than the standard therapy thus preventing damaging effect of proinflammatory cytokines. TES therapy produces a homeostatic effect, restores the balance of pro – and anti-inflammatory cytokines. We recommend to include TES-therapy in the standard treatment program in II–III class stable angina patients.

Ключевые слова. Стенокардия, ТЭС-терапия, цитокины.

Keywords. Angina, TES-therapy, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смертности населения во многих экономически развитых странах, в том числе и в России, составляя 55% общей смертности [1, 2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 28% случаев из всех ССЗ является причиной обращаемости в медицинские учреждения. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в России 10 миллионов трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них — одной из ее форм — стабильной стенокардией. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность стенокардии среди населения увеличивается с возрастом: у женщин — с 5–7% в возрасте 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет, у мужчин — с 4–7 до 12–14% соответственно. Ежегодно общая смертность у больных стенокардией составляет 1,2–2,4% [3].

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ИБС, ключевую позицию занимает воспаление. При атеросклерозе воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне — системная воспалительная реакция (СВР). Системная воспалительная реакция чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и разрыва [4]. Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов.

Известно, что атеросклероз — хронический воспалительный процесс и даже на ранних стадиях атерогенеза — внутри- и внеклеточного отложения липидов и образования липидных пятен уже выявляются воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты). Активируясь, эти клетки секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ, вызывающих прогрессирование формирования атеросклеротических очагов.

В патогенезе ИБС и прогрессировании атеросклероза важную роль в настоящее время придают дисфункции эндотелия (ДЭ) и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с образованием липопротеидов низкой плотности. Эндотелий принимает активное участие в регуляции свертывания крови и сосудистого тонуса, вырабатывая ряд вазоактивных веществ, в частности оксид азота (NO) и реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы. Обсуждается связь дисфункции эндотелия с оксидативным стрессом и нарушением строения экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки и их значение для оценки

распространенности и скорости прогрессирования атеросклеротического процесса [5].

При атеросклерозе отмечается повышение экспрессии молекул адгезии VCAM-1 на эндотелиоцитах, что при участии провоспалительных хемоаттрактантов способствует миграции моноцитов в интиму артерий и последующей их трансформации в пенные клетки. Т-лимфоциты также мигрируют, выделяя цитокины, усиливающие локальное воспаление. После формирования бляшки постоянное взаимодействие лимфоцитов и макрофагов поддерживает течение воспалительного процесса. Активация лейкоцитов под воздействием различных факторов, присутствующих у больных ИБС, сопровождается закономерным повышением их адгезионно-агрегационного потенциала и нарушением интеграции с эндотелием. При этом происходит повреждение эндотелия сосудов, что приводит к нарушению микро- и макроциркуляции в коронарных, церебральных сосудах [6].

Повреждение эндотелия происходит в результате падения уровня NO (снижение его синтеза — одно из главных патогенетических звеньев развития ДЭ), обеспечивающего эндотелийзависимую вазодилатацию. В этих условиях, с одной стороны, нарушается релаксация стенок артериол, нарастает активность фагоцитоза полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов в отношении поврежденных тканей, с другой — активируются процессы ПОЛ. Такой каскад реакций приводит к чрезмерной стимуляции системного воспалительного процесса и нарушению гемостаза на уровне сосудов микроциркуляторного русла. Это, в свою очередь, вызывает повреждение эндотелиальных клеток и способствует формированию их дисфункции. При повреждении эндотелиального барьера в ткани поступает избыток цитокинов и протеаз, в них неконтролируемо активируются процессы генерации свободных радикалов кислорода и апоптоза клеток [7].

У больных ИБС воспаление не ограничивается зоной атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Воспалительная реакция имеет системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления [8]. Выраженность воспалительного ответа оценивается по уровню биомаркеров. Согласно данным многочисленных исследований, интерлейкины (ИЛ) являются воспалительными маркерами, ассоциированными с атеросклерозом [9, 10].

В зависимости от влияния на развитие воспалительного процесса цитокины подразделяются на: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β) [11].

Известно, что цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы.

Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотроп-

ное действие, активация ремоделирования сердечной мышцы и запуск апоптоза кардиомиоцитов.

Усиление синтеза цитокинов или экспрессии рецепторов к ним оказывает повреждающее воздействие на миокард, вслед за которым происходит падение сердечного выброса и стимулируется экстрамиокардиальная продукция цитокинов.

Противовоспалительные цитокины, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов, ограничивают активность воспалительного ответа и уменьшают степень повреждения тканей.

Выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) и тяжестью ИБС. По мере повышения уровня провоспалительных цитокинов нарастает функциональный класс (ФК) стенокардии, а содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 при этом снижается [12]. Существует определенный баланс между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов, обуславливающий степень активности атеросклеротической бляшки и течение ИБС. При повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами (блокада секреции провоспалительных цитокинов), что подавляет активность процессов воспаления в атероматозной бляшке, и течение стенокардии II ФК стабилизируется.

При нарушении механизмов регуляции цитокиновой сети развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, обусловленный гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, оказывающих кардиодепрессивное действие. Это усиливает ишемию миокарда и существенно ускоряет течение заболевания до формирования стенокардии IV ФК. ИЛ-10 — основной противовоспалительный цитокин и один из наиболее чувствительных маркеров активности воспаления при ССЗ, снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), предупреждает чрезмерность иммунного ответа [13]. Уровень ИЛ-10 отражает резервные возможности организма. Согласно данным литературы, содержание ИЛ-10 в крови пациентов с ССЗ понижается [14]. Стабильная стенокардия IV ФК характеризуется минимальным уровнем ИЛ-4 и ИЛ-10 при максимально повышенном содержании провоспалительных цитокинов [12].

Понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов и повышение содержания провоспалительных цитокинов и белков острой фазы свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [15].

В основе стратегии лечения стенокардии лежит улучшение прогноза и качества жизни больного за счет уменьшения частоты приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда. Возможно выделение двух основных направлений лечения стенокардии:

медикаментозная терапия согласно международным стандартам и коронарная реваскуляризация: транслюминальная коронарная ангиопластика (КАГ) со стентированием коронарных артерий и коронарное шунтирование (КШ). Однако на сегодняшний день все имеющиеся методы лечения недостаточно эффективны. Даже современная, качественно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет пациенту достичь приемлемого качества жизни. Однако длительное применение лекарственных препаратов сопровождается развитием целого ряда побочных эффектов. Хирургические методы не всегда технически выполнимы, обладают целым рядом осложнений, имеют высокую частоту рецидивов болезни: у 32–40% пациентов после КАГ в течение 6 месяцев и у 20–25% больных после КШ в течение 8–10 лет возобновляются приступы стенокардии, что обусловлено прогрессированием коронаросклероза. В связи с вышеизложенным, разработка новых подходов к терапии стабильной стенокардии является актуальной задачей.

ИБС можно рассматривать и с позиции стрессового повреждения органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций. ТЭС-терапия направлена на избирательную активацию защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга, расположенных в подкорковых структурах. Это метод, который оказывает комплексное, системное, гомеостатическое влияние, увеличивая возможность адаптации организма к повреждению. В настоящее время известны антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того установлено влияние на синтез гипоталамических гормонов.

Предполагаемой мишенью для лечебного воздействия ТЭС-терапии при лечении стенокардии напряжения является влияние на цитокиновые сети, стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы.

Цель исследования: изучение цитокинового статуса у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследовали уровень интерлейкинов ИЛ-1 β , -4, -6, -10 у 60 больных со стенокардией напряжения II–III ФК, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ ККБ № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

Критерии включения в исследование:

- возраст 50–70 лет, коронарный анамнез не менее 2 лет;
- наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II–III ФК, верифицированной по характер-

ному болевому синдрому, данным тредмил-теста (согласно рекомендациям ВНОК/ВОЗ 2004 г., классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний) — депрессия сегмента ST >1 мм, продолжительностью менее 0,08 с, КАГ — коронарный атеросклероз;

- наличие правильного ритма;
- наличие информированного согласия больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

- возраст старше 70 лет;
- наличие противопоказаний для ТЭС-терапии (эпилепсия, наличие кардиостимулятора, повреждения кожи в местах наложения электродов);
- наличие сложных нарушений ритма сердца, ИМ в анамнезе, СД, после АКШ;
- наличие у пациентов активных воспалительных процессов, онкологических и иммунопатологических заболеваний;
- отсутствие информированного согласия больного на исследования.

Выделены группы пациентов:

1-я группа — вошли 30 пациентов со стенокардией, получавших стандартное лечение согласно протоколу;

2-я группа — вошли 30 пациентов, которым наряду со стандартным лечением проводили ТЭС-терапию.

Биохимические исследования проведены в 1-е сутки и в динамике на 8-е сутки пребывания в стационаре. Забор крови у пациентов проводился строго натощак, в утренние часы. Взятие крови осуществлялось из кубитальной вены в объеме 4 мл, использовали пластиковые вакуумные пробирки Vacuette с пробкой, содержащие EDTA. Далее образцы центрифугировали на центрифуге ОП-12 (Россия) в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Надосадочную жидкость собирали пастеровской пипеткой и замораживали в криопробирках. Хранили в холодильнике при -70°C . Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили на базе ЦНИЛ — отдел клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровня интерлейкинов в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора для иммуноферментного определения интерлейкинов в сыворотке крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0. Данные работы представлены в виде M (средних значений) и m (стандартного отклонения средних величин). Сравнение выборок проведено по непараметрическому критерию Вилкоксона, с установлением уровня значимости $*p \leq 0,05$ и $**p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы отмечено достоверно ($p \leq 0,01$) повышение содержания ИЛ-1 β до $2,14 \pm 0,87$ пг/мл (при норме $0,3 \pm 0,02$ пг/мл), т.е. в 7,1 раза. На 8-е сутки терапии уровень ИЛ-1 β составил $2,19 \pm 0,68$ пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1-й группы, получавших только стандартное лечение стенокардии по протоколу, достоверных изменений уровня ИЛ-1 β не происходило.

Во 2-й группе при поступлении пациентов уровень ИЛ-1 β составил $2,36 \pm 1,05$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 7,9 раза) по отношению к контролю, а на 8-е сутки наблюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) снизился до $1,05 \pm 0,07$ пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало достоверному снижению уровня ИЛ-1 β в 2,2 раза по отношению к 1-м суткам у пациентов этой группы.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар составило $10,51 \pm 1,88$ пг/мл (при норме $1,4 \pm 0,28$ пг/мл). Это достоверно ($p \leq 0,01$) выше нормы в 7,5 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами 1-й группы уровень ИЛ-6 в крови достоверно ($p \leq 0,01$) снизился в 1,6 раза и составил $6,62 \pm 2,64$ пг/мл, однако достоверно ($p \leq 0,01$) остался в 4,7 раза выше нормы.

Во 2-й группе пациентов при поступлении в стационар уровень ИЛ-6 составил $10,68 \pm 6,83$ пг/мл, что было достоверно ($p \leq 0,01$) выше (в 7,6 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его содержание достоверно ($p \leq 0,01$) снижалось (в 2,2 раза) по отношению к 1-м суткам и составило $4,75 \pm 1,87$ пг/мл, однако оставалось достоверно выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю ($1,4 \pm 0,28$ пг/мл). Таким образом, применение ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов вместе со стандартной терапией обеспечивает достоверно более значительное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, что уменьшает его повреждающее действие.

ВЫВОДЫ

При стандартном лечении пациентов 1-й группы со стенокардией напряжения II–III ФК не отмечено нормализации уровня основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Во 2-й группе пациентов со стенокардией напряжения II–III ФК при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапией уровни основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) были достоверно ($p \leq 0,01$) ниже. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного

ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, т.е. предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов. Таким образом, целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных со стенокардией напряжения II–III ФК.

Список литературы

1. Лещинский С.П. Генетически детерминированные заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти: вопросы этиологии, диагностики и лечения. *Сеченовский вестник*. 2014; 4(18): 34–40.
[Leshchinsky S.P. Genetically determined diseases, associated with increased risk of sudden cardiac death: etiology, diagnosis and treatment. *Sechenovskiy vestnik*. 2014; 4(18): 34–40 (in Russian).]
2. Дранкина О.М., Корнеева О.Н., Деева Т.А. Эпикардальный жир как новый ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сеченовский вестник*. 2014; 2(16): 32–37.
[Drapkina O.M., Korneeva O.N., Deeva T.A. Epicardial fat as a new early marker of cardiovascular diseases in patients with non alcoholic fat liver disease. *Sechenovskiy vestnik*. 2014; 2(16): 32–37 (in Russian).]
3. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 1: 11–14.
[Oganov R.G. New opportunities to improve the quality and life expectancy of patients with stable coronary heart disease. *Atmosphere. Cardiology News*. 2015; 1: 11–14 (in Russian).]
4. Чазов Е.И. (ред.). Руководство по кардиологии в четырех томах. М.: Практика; 2014: 2.
[Chazov E.I. (ed.). Cardiology Manual in four volumes. Moscow: 2014; 2 (in Russian).]
5. Лупач Н.М., Хлудеева Е.А., Потанов В.Н., Лукьянов П.А. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; 4: 71–74.
[Lupach N.I., Hludeeva E.A., Potanov V.N., Lukyanov P.A. Matrix metalloproteinases, oxidative status and endothelial dysfunction in persons with hypercholesterolemia and patients with various forms of ischemic heart disease. *Pacific Med. J*. 2010; 4: 71–74 (in Russian).]
6. Козловский В.И., Акуленок А.В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. *Вестник ВГМУ*. 2005; 4(2): 5–13.
[Kozlovsky V.I., Akulenok A.V. The role of leukocytes activation in endothelial damage and cardiovascular diseases. *Bulletin VSMU*. 2005; 4(2): 5–13 (in Russian).]
7. Белов Ю.В., Литвицкий П.Ф., Винокуров И.А. Острая почечная недостаточность в кардиохирургической практике: предикторы, механизмы развития и критерии диагноза. *Сеченовский вестник*. 2015; 4(22): 4–11.
[Belov Y.V., Litvitsky P.F., Vinokourov I.A. Acute renal failure in cardiac surgery practice: predictors, mechanisms of development and diagnostic criteria. *Sechenovskiy Vestnik*. 2015. 4(22): 4–11 (in Russian).]
8. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 6(92): 43–46.
[Pavlov O.N. The association between inflammation and the increase in antibody titer to the *helicobacter pylori* in acute coronary syndrome. *Cardiology J*. 2011; 6(92): 43–46 (in Russian).]
9. Sukhija R. et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99(7): 879–884.
10. Рагино Ю.И. и др. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. *Кардиология*. 2007; 9: 62–67.
[Ragino Y.I. et al. The activity of inflammatory and destructive changes in the formation of unstable atherosclerotic plaque. *Cardiology*. 2007; 9: 62–67 (in Russian).]
11. Ковальчук Л.В. и др. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 640.
[Kovalchuk L.V. et al. Clinical Immunology and Allergology with the basics of Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 640 (in Russian).]
12. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 2: 16–19.
[Zakirova N.E., Hafizov N.H., Zakirova A.N. Immunological and inflammatory reactions in coronary heart disease patients. *Ratsionalnaya farmakopiy in kardiologiy (Rational pharmacotherapy in cardiology)*. 2007; 2: 16–19 (in Russian).]
13. Krishnamurthy P., Rajasingh J., Lambers E. et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR. *Circ Res*. 2009; 104: 9–18.
14. Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clinical Science*. 2005; 108: 205–213.
15. Нажева М.И., Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский вестник Юга России*. 2015; 3: 86–91.
[Nazheva M.I., Demidov I.A. Diagnostic value of C-reactive protein and interleukin-6 blood basic concentrations for cardiovascular risk assessment. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii (Medical bulletin of the South Russia)*. 2015; 3: 86–91 (in Russian).]