

# ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Гольдерова А.С., Николаева И.Н., Тарасова В.Е.<sup>2</sup>,  
Козлов В.А.<sup>1</sup>

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, г. Якутск

<sup>1</sup> НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

<sup>2</sup> МУ «Якутская городская клиническая больница», г. Якутск

**Резюме.** В работе исследовали уровень спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 и IFN $\gamma$ ) клетками крови 24 мужчин с нестабильной стенокардией (НС), относящихся к коренному (n = 12, якуты) и пришлому населению Республики Саха (n = 12, русские). В целом по группе больных НС была выявлена активация воспалительных реакций, что проявлялось усилением спонтанной и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и индуцированной продукции IFN $\gamma$ . По сравнению со здоровыми лицами у больных НС была снижена спонтанная и митоген-индуцированная продукция противовоспалительного IL-4, а индуцированная продукция IL-10 была повышена. Можно предположить, что при НС развивается проатерогенный Th1-иммунный ответ, при одновременном подавлении Th2-клеток. Различия, выявленные в этнических группах, дают основание полагать, что тяжесть и распространенность атеросклеротического поражения, чаще наблюдаемая у больных некоренной национальности ассоциируется с повышением продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6.

**Ключевые слова:** цитокины, атеросклероз, нестабильная стенокардия.

Golderova A.S., Nikolaeva I.N., Tarasova V.E., Kozlov V.A.

## FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA: DEPENDENCE ON ETHNICITY IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

**Abstract.** We investigated levels of spontaneous and mitogen-induced cytokine production (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 and IFN $\gamma$ ) by peripheral blood cells of 24 men with unstable angina (UA), including indigenous population (n = 12, Yakuts), and a group of Russian migrants to the Republic of Sakha (n = 12). Activation of inflammatory response was revealed in the total group of patients with UA, manifesting by increase of spontaneous and induced production of the pro-inflammatory IL-1 $\beta$ , IL-6 cytokines, and mitogen-induced production of IFN $\gamma$ . As compared with healthy individuals, spontaneous and induced production of anti-inflammatory IL-4 was decreased in UA patients, whereas the mitogen-induced production of IL-10 proved to be enhanced. Therefore, it is highly possible that a pro-atherogenic Th1-immune response is developing during

UA, along with suppression of Th2-driving response. The differences revealed for different ethnic groups suggest that severity and prevalence of atherosclerotic disease, which is more common in the non-native patients, is associated with increased production of pro-inflammatory IL-1 $\beta$  and IL-6 cytokines. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 1-2, pp 143-148)

**Keywords:** cytokines, atherosclerosis, unstable angina.

### Адрес для переписки:

Гольдерова Айталиа Семеновна,  
Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН  
677019, Республика Саха (Якутия),  
г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4.  
Тел./факс: (4112) 32-19-81, 32-17-48.  
E-mail: hoto68@mail.ru

## Введение

Нестабильная стенокардия (НС) по клиническим проявлениям и прогностическому значению занимает промежуточное положение между основными клинико-морфологическими формами ИБС — стабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. 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 [6, 13, 16]. Показана значительная инфильтрация атеросклеротических бляшек, особенно нестабильных, макрофагами и Т-лимфоцитами [9, 13], а также повышение уровня С-реактивного белка у больных НС по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [14]. Известно, что провоспалительные цитокины поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии и протромботической активности эндотелия [11]. При НС и остром инфаркте миокарда выявлены гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  на фоне снижения содержания противовоспалительных цитокинов [6, 7, 13].

Уровни концентраций цитокинов в сыворотке или плазме крови отражают текущее состояние иммунной системы, тогда как в ситуациях, сопряженных с дефицитом или дисбалансом регуляторных факторов, необходимо оценить способность клеток крови к секреции цитокинов. При этом спонтанная продукция цитокинов свидетельствует о том, насколько клетки крови уже активированы *in vivo*, митоген-индуцированная — позволяет оценить потенциальную способность клеток-продуцентов к секреции цитокинов.

Учитывая результаты исследований, свидетельствующих о повышении уровня провоспалительных цитокинов при нестабильной стенокардии, и недостаточную изученность спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов, а также существующие этнические различия по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний коренного населения при меньшей выраженности атеросклероза коронарных артерий, чем у некоренного населения Якутии перед нами была поставлена цель — оценить особенности спонтанного и индуцированного синтеза цитокинов в супернатантах периферической крови у больных нестабильной стенокардией в зависимости от этнической принадлежности.

## Материалы и методы

В исследование были включены 24 мужчины, поступивших в отделение реанимации и интен-

сивной терапии МУ «Якутской городской клинической больницы» с диагнозом нестабильная стенокардия в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст 55,3 $\pm$ 8,2 лет). Распределение по этносу было равномерным: 12 мужчин коренной национальности (якуты), средний возраст которых составил 55,7 $\pm$ 2,34 лет и 12 мужчин — некоренной национальности (русские), средний возраст 54,9 $\pm$ 2,34 года.

Обе группы были сопоставимы между собой по клинико-функциональным характеристикам НС (функциональный класс хронической сердечной недостаточности, степень артериальной гипертензии, постинфарктный кардиосклероз, риск сердечно-сосудистых осложнений). Значимые различия были выявлены только по антропометрическим параметрам: среднее значение роста (176,14 $\pm$ 1,81 см), веса (99,2 $\pm$ 3,63 кг) и объема талии (108,78 $\pm$ 2,29 см) у русских больных НС, превышали показатели коренных жителей Якутска (169,92 $\pm$ 1,67 см;  $p = 0,018$ ), (82,87 $\pm$ 3,67 кг;  $p = 0,004$ ) и (99,92 $\pm$ 2,44 см;  $p = 0,014$ ) соответственно.

Группу контроля составили 9 условно здоровых мужчин, не имеющих в анамнезе ИБС и сосудистой патологии. Критериями исключения из исследования являлись острые воспалительные, аутоиммунные и опухолевые заболевания. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.).

Забор венозной крови в объеме 7-8 мл производился утром натощак в течение первых трех суток после поступления больных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Оценку митоген-индуцированной продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови проводили с использованием коммерческих наборов «Цитокин-стимул-Бест», представляющий собой комплект, основными компонентами которого являются стерильная среда (ДМЕМ, содержащая гепарин 2,5 Ед/мл и гентамицин 100 мкг/мл) и комплексный митоген — смесь лиофилизированных поликлональных активаторов (фитогемагглютинин — 4 мкг, конканавалин А — 4 мкг и липополисахарид — 2 мкг). Цитокиновый профиль (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 и IFN $\gamma$ ) оценивали иммуноферментным методом с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Для более точной оценки резервных возможностей продукции цитокинов мононуклеарными клетками рассчитывался индекс митогенной стимуляции, который рассчитывали как соотношение индуцированного синтеза к спонтанной продукции.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ SPSS 17.0 для Windows. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова; равенство выборочных средних проверяли по параметрическому t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения) и непараметрическому U-критерию Манна–Уитни для независимых выборок (при отклонении от нормального распределения). Корреляционный анализ количественных величин проводили с вычислением коэффициента корреляции Пирсона.

## Результаты

Данные сравнительного анализа между группой больных НС и здоровыми лицами представлены в таблице 1. Спонтанная и индуцированная продукция провоспалительного IL-1 $\beta$  у больных НС статистически достоверно превышала значения контрольной группы, причем спонтанный синтез был активирован в наибольшей степени (в 8,9 раз), чем митоген-индуцированный (в 2,45 раза).

Спонтанная и индуцированная продукция провоспалительного IL-6 у больных НС также значимо превышала контрольные значения. Как и в случае с IL-1 $\beta$ , усиление спонтанного синтеза IL-6 у больных было выражено в наибольшей степени (в 10,1 раз), чем митоген-индуцированного (в 4,24 раза).

При исследовании характера продукции IFN $\gamma$  и IL-10 у больных НС было выявлено достоверное усиление только индуцированной продукции (в 17 и 6,5 раз), когда как уровень спонтанной секреции IFN $\gamma$  и IL-10 был сопоставим с кон-

трольной группой. Соответственно индекс митогенной стимуляции IFN $\gamma$  и IL-10 у больных НС статистически достоверно превышал контрольные значения (в 15,8 и 6,5 раз).

Сравнительный анализ продукции IL-4 показал, что у больных НС сравнению с контрольной группой снижены его спонтанная (в 2,5 раза) и индуцированная (в 3,3 раза,  $p \leq 0,000$ ) продукция.

При проведении корреляционного анализа изучаемых показателей у больных НС были установлены прямые взаимосвязи между продукцией IL-6 и IL-1 $\beta$  как спонтанной ( $r = 0,826$ ;  $p < 0,0001$ ), так и митоген-индуцированной ( $r = 0,560$ ;  $p = 0,005$ ). Спонтанная секреция IL-10 прямо коррелировала со спонтанной продукцией IL-6 ( $r = 0,570$ ;  $p = 0,003$ ) и индуцированной продукцией IL-1 $\beta$  ( $r = 0,756$ ;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, митоген-стимулированная секреция IL-10 и IL-1 $\beta$  также были тесно взаимосвязаны между собой ( $r = 0,468$ ;  $p = 0,018$ ). Следует отметить, что корреляционный анализ в группе здоровых лиц выявил только прямую взаимосвязь между спонтанной продукцией IL-10 и IL-4 ( $r = 0,812$ ;  $p = 0,048$ ).

В группе больных НС установлена прямая корреляционная взаимосвязь между спонтанной продукцией IFN $\gamma$  и индуцированным синтезом IL-6 ( $r = 0,522$ ;  $p = 0,011$ ). Одна единственная обратная корреляционная связь была выявлена между спонтанной продукцией IL-4 и IL-6 ( $r = -0,421$ ;  $p = 0,045$ ).

Следующим этапом исследования явилась сравнительная оценка продукции цитокинов в подгруппах больных НС в зависимости от их этнической принадлежности (табл. 2). По кли-

ТАБЛИЦА 1. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ БОЛЬНЫХ НС ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ ( $M \pm m$ )

Продукция цитокинов (пг/мл)		Контроль (n = 9)	Больные НС (n = 24)	P
IL-1 $\beta$	спонтанная	7,51 $\pm$ 0,96	67,0 $\pm$ 11,6	0,000
	индуцированная	1789,16 $\pm$ 442,6	4396,74 $\pm$ 764,49	0,019
	индекс митогенной стимуляции	226,95 $\pm$ 37,32	160,20 $\pm$ 39,09	
IL-6	спонтанная	72,6 $\pm$ 8,93	730,95 $\pm$ 144,01	0,002
	индуцированная	13492,5 $\pm$ 3236,21	57232,39 $\pm$ 6052,11	0,000
	индекс митогенной стимуляции	199,56 $\pm$ 59,44	473,86 $\pm$ 260,58	
IFN $\gamma$	спонтанная	15,19 $\pm$ 1,32	17,39 $\pm$ 0,91	
	индуцированная	157,4 $\pm$ 8,41	2689,53 $\pm$ 1347,1	0,000
	индекс митогенной стимуляции	9,5 $\pm$ 1,37	150,5 $\pm$ 1,37	0,000
IL-10	спонтанная	2,74 $\pm$ 0,25	8,33 $\pm$ 2,96	
	индуцированная	68,74 $\pm$ 11,67	449,41 $\pm$ 22,23	0,000
	индекс митогенной стимуляции	25,19 $\pm$ 3,89	164,8 $\pm$ 34,16	0,001
IL-4	спонтанная	2,23 $\pm$ 0,17	0,89 $\pm$ 0,19	0,000
	индуцированная	4,32 $\pm$ 0,39	1,29 $\pm$ 0,30	0,000
	индекс митогенной стимуляции	2,04 $\pm$ 0,31	1,99 $\pm$ 0,62	

ТАБЛИЦА 2. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ БОЛЬНЫХ С НС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ (M±m)

Показатели		Больные НС (якуты, n = 12)	Больные НС (русские, n = 12)	P
Лимфоциты (%)		25,70±1,87	32,79±2,76	0,046
Моноциты (%)		4,44±1,40	8,30±1,65	0,023
Моноциты, (тыс./мл)		0,29±0,13	0,63±0,17	0,046
IL-1β (пг/мл)	спонтанная	39,74±10,83	90,08±19,12	0,035
	индуцированная	4570,5±991,67	4352,5±1247,54	
	индекс митогенной стимуляции	278,0±72,81	73,13±19,26	0,017
IL-6 (пг/мл)	спонтанная	459,22±140,31	1021,22±244,62	0,033
	индуцированная	60765,0±10244,66	57129,17±7687,64	
	индекс митогенной стимуляции	864,67±529,82	118,7±34,7	
IFNγ (пг/мл)	спонтанная	17,85±1,76	17,06±0,88	
	индуцированная	4631,73±2895,49	1092,23±166,48	
	индекс митогенной стимуляции	254,82±155,64	64,95±9,48	
IL-10 (пг/мл)	спонтанная	2,60±0,47	14,06±5,80	0,001
	индуцированная	403,14±32,41	496,89±28,52	0,041
	индекс митогенной стимуляции	253,52±60,02	85,49±28,52	0,015
IL-4 (пг/мл)	спонтанная	0,78 ±0,16	1,02±0,36	
	индуцированная	1,68±0,56	0,91±0,17	
	индекс митогенной стимуляции	2,86±1,07	1,05±0,46	0,01

нико-биохимическим анализам и липидному спектру было выявлено различие только по уровню креатинина, который оказался выше у больных НС некоренной национальности ( $p < 0,001$ ). Также у некоренных жителей было повышено относительное количество лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание моноцитов в периферической крови.

Сравнительный анализ продукции цитокинов выявил следующие особенности: у больных НС, относящихся к пришлому населению, была повышена спонтанная продукция провоспалительных цитокинов IL-1β (в 2,3 раза) и IL-6 (в 2,2 раз). Индекс митогенной стимуляции IL-1β у мужчин коренной национальности в 3,8 раза превышал аналогичные значения в оппозиционной подгруппе. Кроме того, у больных НС некоренной национальности было выявлено значимое повышение спонтанной (в 5,4 раза) и индуцированной продукции IL-10 (1,23 раза), а также достоверное снижение индекса митогенной стимуляции синтеза IL-10 и IL-4.

## Обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов, свидетельствующие о том, что при НС и остром инфаркте миокарда наблюдается гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов [7, 13, 18]. Повышение спонтанной и индуцированной продукции IL-1β и IL-6 больных НС по сравнению со здоровыми лица-

ми свидетельствует об активации циркулирующих клеток крови и выраженном усилении их способности секретировать провоспалительные цитокины. Известно, что эндотелиальные клетки сосудов человека под влиянием IL-1α и IL-1β секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста, которые стимулируют клеточную миграцию и пролиферацию и способны вызывать освобождение сосудистых медиаторов воспаления, что потенциально может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Было высказано предположение, что повышенный уровень IL-1β в атеросклеротических бляшках может усиливать местную иммунореактивность [12].

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. По данным авторов [10], содержание IL-6 в сыворотке крови возрастает при ожирении и атеросклерозе, а также выявлена связь высокой концентрации IL-6 с нарушением сократительной функции сердца при хронической сердечной недостаточности [17]. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы и подтверждают высокий уровень активации и резервной способности клеток-продуцентов у больных НС синтезировать IL-1β и IL-6.

Морфометрические исследования в атеросклеротических поражениях показали, что

начиная с первых стадий, превалируют Th1-лимфоциты и звездчатые клетки, экспрессирующие IFN $\gamma$ . Этот цитокин может вызывать активацию макрофагов и других клеток сосудистой стенки и запускать в ней воспалительный процесс. [8]. Нами установлено, что по сравнению со здоровыми лицами у больных НС значимо повышается митоген-индуцированная продукция IFN $\gamma$ .

Схожий характер с IFN $\gamma$  имеет продукция противовоспалительного цитокина IL-10. У больных НС по сравнению с контрольной группой значимо повышена индуцированная продукция IL-10. Исследования, посвященные IL-10, показали, что этот цитокин является регулятором клеточно-опосредованного иммунного ответа моноцитов/макрофагов: снижает продукцию простагландина E<sub>2</sub>, угнетает экспрессию ICAM-1, активно участвующих в развитии местного воспаления, подавляет выработку многочисленных провоспалительных цитокинов, синтез супероксид аниона и реактивных промежуточных продуктов обмена кислорода [3, 15]. IFN $\gamma$  и IL-10 синтезируются главным образом лимфоидными клетками, причем, первый считается маркером Th-1 клеток и провоспалительным цитокином, а второй — маркером Th-1 и Th-2 клеток и противовоспалительным цитокином, усиливающим гуморальный иммунный ответ [4].

У больных НС уровень спонтанной и индуцированной продукции Th2/противовоспалительного IL-4 значимо снижен по сравнению с контрольной группой. Как известно, IL-4 выступает в большинстве случаев в качестве антагониста IFN $\gamma$  при воздействии на макрофаги, Т-хелперы, В-лимфоциты. Прежде всего, IL-4 угнетает продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12) и хемокинов (IP-10). Параллельно IL-4 ингибирует продукцию макрофагами супероксидных и нитрооксидных радикалов.

Считается, что дифференцировка наивных Th0 Т-хелперов в Th1 опосредуется INF $\gamma$  и IL-12, а в Th2-клетки — IL-4. Выявленное нами у больных НС повышение индуцированной продукции IFN $\gamma$  и снижение спонтанной и индуцированной продукции IL-4 дает основание предположить, что при нестабильной стенокардии развивается проатерогенный Th1-иммунный ответ.

Согласно теории G. Hansson [11], 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 IL-4 и IL-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 остром инфаркте миокарда.

Среди коренного населения Севера распространенность болезни системы кровообращения ниже, чем у пришлого населения. По наблюдениям В.А. Аргунова [1], у коренного населения ритмические структуры в аорте выявляются намного чаще, чем у некоренного населения, в то же время у коренного населения достоверно реже наблюдаются фиброзные бляшки. На основании этого автор считает, что у коренных жителей Севера «...характерна меньшая склонность к трансформации ритмических структур в фиброзные бляшки». Учитывая тот факт, что среди мужчин коренной национальности чаще выявляются однососудистые поражения со стенозом 50-75%, а у мужчин пришлого населения — многососудистые поражения коронарных артерий со стенозом более 90% [5], и что у больных коронаросклерозом некоренной национальности уровень СРБ и IL-6 выше по сравнению с коренными [2], нами была проведена сравнительная оценка продукции цитокинов у больных НС в зависимости от этнической принадлежности.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что среди больных НС активация воспалительных реакций наиболее выражена у мужчин некоренной национальности, выражающаяся в значимом повышении спонтанной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 на фоне повышения относительного содержания лимфоцитов и моноцитов, и абсолютного содержания моноцитов в периферической крови по сравнению с коренными жителями. Значимое различие обнаруживалось также в уровне митоген-индуцированной продукции IL-10, который оказался значимо выше у больных некоренной национальности. Однако индексы стимуляции провоспалительного IL-1 $\beta$  и противовоспалительных IL-4, IL-10 были достоверно ниже у больных НС некоренной национальности.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об активации воспалительных реакций при нестабильной стенокардии, выражающаяся повышении спонтанной и индуцированной продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и индуцированной продукции IFN $\gamma$ . У больных НС по сравнению со здоровыми

ми лицами существенно снижены спонтанная и индуцированная продукция противовоспалительного IL-4, а индуцированная продукция противовоспалительного цитокина IL-10 повышена. На основании полученных данных можно предположить, что при нестабильной стенокардии повышение индуцированной продукции IFN $\gamma$  вызывает развитие проатерогенного Th1-иммунного ответа, при одновременном подавлении Th2-клеток, продуцирующих противовоспалительный IL-4.

Различия, выявленные в этнических группах, дают основание полагать, что выраженная степень и распространенность атеросклеротического поражения, чаще наблюдаемая у больных НС некоренной национальности ассоциирована с повышением продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6.

## Список литературы

1. Аргунов В.А., Винничук С.А. Атеросклероз сонных артерий и цереброваскулярная патология // Якутский медицинский журнал. — 2003. — № 4. — С. 6-10.
2. Гольдерова, А. С. Махарова Н.С., Голокова В.С. Оценка уровня С-реактивного белка у больных ИБС // Сердечно-сосудистая патология в арктическом регионе России: фундаментальные и прикладные аспекты: тез. докл. науч.-практ. конф. — Якутск, 2008. — С. 39-40.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20-35.
4. Жданов, Г. Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-10 в сыворотке крови больных // Иммунология. — 2006. — Т. 27, № 1. — С. 26-27.
5. Махарова Н.В. Клинико-инструментальная характеристика коронарного атеросклероза в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2010. — 39 с.
6. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терапевтический архив. — 2002. — № 5. — С. 80-85
7. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 5. — С. 15-19.
8. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Восканьянц А.Н., Селиверстова В.Г., Снегова В.А. Морфометрическое исследование Th1- и Th2-

клеток в сосудистой стенке при атерогенезе у человека // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 1. — С. 13-16.

9. Шлычкова Т.П., Жданов В.С., Карпов Ю.А., Чумаченко П.В. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда // Архив патологии. — 2005. — № 3. — С. 24-28.

10. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. Serum cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? // Isr. Med. Assoc. J. — 2008. — Vol. 10. — P. 494-498.

11. Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis // Curr Opin Lipidol. — 1997. — Vol. 8. — P. 301-311.

12. Lay J., Zhou D., Xia S., Shang Y., Zhu J., Pan J., Hua B., Zhu Y., Cui L. Association of interleukin -1 gene cluster polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese population // Neurol India. — 2006. — Vol. 54. — P. 366-369.

13. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. — 2002. — Vol. 420. — P. 868-874.

14. Liuzzo G., Santamaria M., Biasucci L.M. 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. — Vol. 49. — P. 185-194.

15. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 17-24.

16. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126.

17. Satoh M., Nakamura M., Akatsu T. C-reactive protein co-expresses with tumor necrosis factor-alpha in the myocardium in human dilated cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. — 2005. — Vol. 7 (5). — P. 748-754.

18. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 1574-1583.

поступила в редакцию 28.07.2011

отправлена на доработку 12.10.2011

принята к печати 13.11.2011