

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЦИТОКИНОВОГО КАСКАДА С ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Шаленкова М.А.¹, Михайлова З.Д.¹, Мухаметова Э.Т.¹,
Абанин А.М.²

¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород, Россия

² ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. Роль иммунных факторов в развитии атеросклеротического процесса и тревожно-депрессивных расстройств представляет огромный интерес. У 49 больных острым коронарным синдромом изучался уровень интерлейкинов 6 и 10 и их взаимосвязь с психологическим статусом. Сывороточная концентрация исследуемых цитокинов была выше при нестабильной стенокардии. Подтверждена взаимосвязь уровня цитокинов и коморбидных аффективных расстройств при острых формах ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: цитокиновый профиль, тревога, депрессия, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия

Адрес для переписки:

Михайлова Зинаида Дмитриевна
к.м.н., ГБУЗ НО «Городская клиническая больница
№ 38»
603000, Россия, г. Нижний Новгород,
ул. Чернышевского, 22.
Тел.: 8 (8312) 430-34-42, 434-20-45.
Факс: 8 (8312) 433-35-44.
E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

Авторы:

Шаленкова М.А. — д.м.н., ГБУЗ НО «Городская
клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород,
Россия

Михайлова З.Д. — к.м.н., ГБУЗ НО «Городская
клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород,
Россия

Мухаметова Э.Т. — врач, ГБУЗ НО «Городская
клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород,
Россия

Абанин А.М. — к.м.н., ГБОУ ВПО «Нижегородская
государственная медицинская академия», г. Нижний
Новгород, Россия

Поступила 25.04.2013

Отправлена на доработку 11.05.2013

Принята к печати 20.05.2013

INTERACTION OF CYTOKINE CASCADE WITH PSYCHOLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**Shalenkova M.A.^a, Mikhailova Z.D.^a, Mukhametova E.T.^a,
Abanin A.M.^b**

^a Municipal Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^b N. Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. The role of immune factors in development of atherosclerotic process and anxiety-depressive disorders is of utmost importance. Serum levels of IL-6 and -10 were studied in forty-nine patients with acute coronary syndrome, as well as their interactions with psychological state of the patients. Serum concentrations of the cytokines proved to be higher in unstable angina. A correlation was confirmed between the cytokine levels and co-morbidity with affective disorders in acute ischaemic heart disease. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 6, pp 585-591)

Keywords: cytokine profile, anxiety, depression, myocardial infarction, unstable angina pectoris

Address for correspondence:

Mikhailova Zinaida D.
Municipal Clinical Hospital No. 38,
603000, Russian Federation, Nizhny Novgorod,
Chernyshevsky str. 22.
Phone: 7 (8312) 430-34-42, 434-20-45.
Fax: 7 (8312) 433-35-44.
E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

Received 25.04.2013
Revision received 11.05.2013
Accepted 20.05.2013

Authors:

Shalenkova M.A., PhD, MD (Medicine), Municipal
Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod, Russian
Federation
Mikhailova Z.D., PhD (Medicine), Municipal Clinical
Hospital No. 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Mukhametova E.T., Physician, Municipal Clinical
Hospital No. 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation
Abanin A.M., PhD (Medicine), N. Novgorod State
Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian
Federation

Введение

В исследованиях КОМПАС (2005) и КООРДИНАТА (2007) показано, что симптомы депрессии (Д) и тревоги (Т) имеются примерно у 50% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а клинически значимые Т и Д – почти у 31% больных с ИБС [13], что утяжеляет течение кардиологического заболевания, снижает качество жизни, работоспособность. По данным аналитического прогноза ВОЗ, к 2020 г. ИБС и Д станут лидирующими (1-е и 2-е места соответственно) причинами сокращения продолжительности полноценной жизни жителей планеты [13].

В настоящее время в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), наряду с другими механизмами, определенная роль отводится цитокиновой активации. Ранее в работах изучался иммунологический сдвиг при острых формах ИБС, выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов с максимальными величинами у больных с сосудистыми осложнениями [2, 5-7, 11, 12] и снижение активности противовоспалительных цитокинов в большей степени при дестабилизации ИБС и при развитии осложнений [9, 12, 14].

В литературе обсуждается «цитокиновая» гипотеза тревожно-депрессивных расстройств у больных ИБС: при стабильной стенокардии [1, 8], постинфарктном кардиосклерозе [8] и ИМ [3, 4]. Данные не показывают однозначных результатов. Уровень интерлейкина (IL)-6 [1, 3, 4, 8] был выше, а IL-10 – ниже [3], у пациентов с ИБС и аффективными расстройствами, чем у больных без коморбидных нарушений настроения; коррелировал с тяжестью ИБС и высоким риском развития сосудистых осложнений. Концентрация IL-6 и IL-10 в большей степени была связана с депрессией, чем с тревогой. В ряде исследований показано снижение уровня IL-6 при депрессии [4].

Цель работы: определить уровень IL-6 и IL-10 в крови в госпитальный период у больных ОКС и их взаимосвязь с психологическим статусом пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 49 больных ОКС (18 женщин и 31 мужчина, средний возраст 61 ± 9 лет), доставленных экстренно в городской стационар. При дальнейшем наблюдении у 24 и 25 человек были диагностированы ИМ и НС (диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК [2007]) соответственно [5]. Наличие Т и/или Д диагностировали в 1-3 сутки госпитализации по опроснику HADS [6]. Всем больным

выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимические показатели в соответствии с общепринятыми стандартами, в том числе в 1-3 сутки госпитализации – маркеры некроза миокарда. У всех обследованных больных было изучено содержание про- (IL-6) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Кровь для исследования получали из кубитальной вены в 1-3 сутки госпитализации. Исследуемые цитокины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Инструментальное обследование и лечение пациентов проводилось в условиях неинвазивного стационара в соответствии с рекомендациями ВНОК (2007) и утвержденными стандартами.

Электронная база данных была создана с помощью Microsoft Office Excel 2007 с учетом требований, предъявляемым к современным – реляционным – базам данных. Статистическая обработка осуществлялась с помощью специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. Для описательной статистики рассчитывались средние значения (M_e – медиана) в виде $M_e (P_{25}; P_{75})$, где P_{25} и P_{75} – нижний и верхний квартили; относительные показатели (P , в %) в виде P (нижний уровень; верхний уровень 95% доверительного интервала на основе метода Клоппера–Пирсона). В случаях сравнения групп по значениям отдельных признаков при несвязанных выборках для сравнения качественных данных использовался точный тест Фишера, для количественных данных – U-тест Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты в группах ИМ и НС были сопоставимы по полу, возрасту, данным анамнеза.

Проанализирован цитокиновый профиль (IL-6 и IL-10) в госпитальном периоде у больных ИМ и НС (табл. 1).

Полученные в нашем исследовании средние значения (M_e) IL-6 у пациентов с ИМ в основном подтверждались данными литературы [5, 6, 11]. Однако, они были выше значений, полученных в работе Е.С. Киприной и соавт. [7], но значительно ниже величин IL-6, полученных в исследовании Р.Г. Оганова и соавт. [12]. $M_e (P_{25}; P_{75})$ IL-6 при НС также были в несколько раз ниже, чем в работе Р.Г. Оганова и соавт. [12]. Сывороточные уровни IL-6 у больных ИМ и НС в острый период были выше у пациентов с НС, но различия были не достоверные ($p = 0,25$). Напротив, в работе Р.Г. Оганова и соавт. [12] зарегистрирован чрезвычайно высокий значимый уровень IL-6 при ИМ.

При ИМ средние уровни IL-10 (табл. 1) были ниже, чем в работах [6, 9, 12], но значимо выше по сравнению с данными, представленными в исследовании А. Malarstig и соавт. [14]. Концентрация IL-10 при НС была ниже, чем в ряде работ различных авторов [9, 12]. Величины сывороточных уровней IL-10 были сопоставимы в обеих группах, с выявлением достоверно более высоких показателей у пациентов с НС ($p = 0,03$). В работе Р.Г. Оганова и соавт. зарегистрирован высокий уровень IL-10 при НС с максимальным уровнем при I функциональном классе стенокардии [12].

Таким образом, высокий уровень циркулирующих IL-6 и IL-10 отражал более выраженную системную воспалительную реакцию в группе пациентов с НС. Это свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными звеньями иммунного ответа организма.

При интерпретации результатов госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS больные ИМ и НС были разделены на 3 подгруппы: 1-я – больные без Т и/или Д; 2-я – больные с субклинической Т и/или Д; 3-я – больные с клинически выраженной Т и/или Д. Субклиническая Т и/или Д диагностированы у 7 больных ИМ и у 9 больных НС, клинически выраженная Т и/или Д – у 9 и 6 пациентов, отсутствовали Т и/или Д у 8 и 10 больных соответственно. Частота и выраженность Т и/или Д у больных ИМ и НС представлены в таблице 2.

По психологическому статусу различия между группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Однако, клинически выраженная Т и/или Д у больных ИМ встречалась в 1,5 раза чаще, чем у больных НС (величина статистической значимости «стремится» к 0,05).

Проанализирована взаимосвязь уровня исследуемых цитокинов и психологического статуса в госпитальном периоде у больных ИМ и НС (табл. 3).

Уровень IL-6 был выше у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в обеих группах. При этом большие значения отмечены у этого контингента лиц при НС. Статистически значимые различия по сывороточной концентрации IL-6 между группами больных с НС и ИМ выявлены только у лиц без аффективных расстройств ($p \leq 0,05$). Медиана IL-10 была максимальной при ИМ у больных без коморбидных нарушений настроения. Уровень IL-10 был выше при НС, с максимальной величиной при клинически выраженной Т/Д, статистически значимой ($p \leq 0,05$).

Проведен анализ взаимосвязи уровня исследуемых цитокинов с психологическим статусом больных ИМ и НС (табл. 4).

Выявлены статистически значимые различия ($p = 0,011$) только по уровню IL-6 в группе ИМ между подгруппами пациентов с клинически выраженными Т/Д (3) и без них (1). Различия между уровнем IL-6 у больных НС и IL-10 при ИМ и НС в зависимости от психологического статуса были не достоверными.

ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ИМ И НС, Ме (P₂₅; P₇₅)

Цитокины, пг/мл	Группы		p
	ИМ (n = 24)	НС (n = 25)	
IL-6	10 (8; 17,3)	16 (8,5; 25)	0,25
IL-10	2 (2; 3)	3 (2; 5)	0,03*

Примечание. * – различия между ИМ и НС достоверны, $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА И ВЫРАЖЕННОСТЬ ТРЕВОГИ / ДЕПРЕССИИ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ С ИМ И НС (%)

Подгруппы по шкале HADS	Группы		p
	ИМ (n = 24)	НС (n = 25)	
Отсутствие Т/Д	33,3 (15,6; 55,3)	40 (21,1; 61,3)	0,77
Субклинически выраженная Т/Д	29,2 (12,6; 51,1)	36 (18; 57,5)	0,76
Клинически выраженная Т/Д	37,5 (18,8; 59,4)	24 (9,4; 45,1)	0,36

Примечание. * – различия между ИМ и НС достоверны при $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ IL-6 И IL-10 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИМ И НС

Подгруппы по шкале HADS	IL-6, пг/мл		p	IL-10, пг/мл		p
	ИМ (n = 24)	НС (n = 25)		ИМ (n = 24)	НС (n = 25)	
Отсутствие Т/Д	9 (7,3; 10)	16 (8,8; 23,5)	0,05*	2,5 (1,3; 3)	3 (2; 30,3)	0,52
Субклинически выраженная Т/Д	8 (8; 14)	19 (7; 53,5)	0,41	2 (2; 3)	3 (2; 4)	0,35
Клинически выраженная Т/Д	18(11,5; 33)	10,5 (8,3;38,3)	0,46	2 (2; 3)	3,5(2,8;26)	0,05*

Примечание. * – различия между ИМ и НС достоверны при $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 4. СРАВНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ IL-6 И IL-10 У БОЛЬНЫХ ИМ И НС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Цитокины	Группы	Различия между группами, p		
		1-2	1-3	2-3
IL-6	ИМ (n = 24)	0,96	0,011*	0,11
	НС (n = 25)	0,78	0,88	0,78
IL-10	ИМ (n = 24)	1	0,89	0,92
	НС (n = 25)	0,78	0,64	0,39

Примечание. 1 – отсутствие Т/Д; 2 – субклинически выраженная Т/Д; 3 – клинически выраженная Т/Д; * – различия достоверны при $p \leq 0,05$ (с учетом поправки Бонферрони на множественное сравнение уровень статистической значимости принят $0,05/3 = 0,017$), статистическая значимость по критерию Краскела–Уоллиса составила 0,043; величина рангового критерия корреляции Спирмена составила 0,496 ($p = 0,014$).

Таким образом, степень выраженности синдрома воспалительного ответа, оцениваемая при помощи измерения концентрации ИЛ в плазме крови, коррелирует с тяжестью Т/Д у больных ОКС.

В Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2011) и рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2012) изложена тактика врача в отношении выявления и коррекции тревоги, депрессии [13]. Наличие тревоги и/или депрессии необходимо своевременно выявлять и у больных ОКС, в том числе при необходимости назначать адекватную фармакологическую терапию.

Заключение

У больных с развитием ИМ чаще диагностировалось наличие тревоги и/или депрессии, чем у больных НС. Медиана сывороточного провоспалительного цитокина при ИМ была выше у лиц с наличием тревоги/депрессии, а при НС с наличием тревоги/депрессии, напротив, ниже. Уровень сывороточного противовоспалительного цитокина был выше при НС, с максимальной величиной в подгруппе с клинически выраженной тревогой/депрессией.

Внедрение современных принципов диагностики и лечения коморбидных психопатологических расстройств у больных ОКС может повысить медико-социальную эффективность лечения основного заболевания.

Список литературы

1. Аверин Е.Е., Чернова С.И. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца // Фарматека. – 2010. – № 13. – С. 109-111.
2. Аляви А.Л., Низомов А.А., Касимова Г.М. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и возможности коррекции выявленных нарушений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. – 2012. – № 0024. – С. 43-44.

3. Ардашова Н.Ю., Лебедева Н.Б., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Зависимость годового прогноза от выраженности депрессивного синдрома и концентрации маркеров субклинического воспаления у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа // Сборник материалов VII национального конгресса терапевтов 7-9 ноября 2012. – С. 12-13.

4. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Ардашева Н.Ю., Репникова Р.В., Никонорова Н.Г., Барбараш Л.С. Провоспалительные факторы и тревожно-депрессивные расстройства при инфаркте миокарда // Материалы региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Сердечно-сосудистые заболевания и тревожно-депрессивные расстройства: вопросы диагностики, реабилитации, организация лечения». – Томск. – 22-23 октября 2009. – С. 97-98.

5. Белоконова К.П., Бичан Н.А. Провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4. – С. 87.

6. Данько А.А., Белков С.А., Репетий Н.Г., Лысов А.Ю., Минкова Т.А., Матвеев А.А., Палченкова М.В. Цитокиновый профиль при сочетанном течении острого инфаркта миокарда с внебольничной пневмонией // ВМЖ. – 2012. – Т. XXXIII, № 11 (ноябрь). – С. 59-60.

7. Киприна Е.С., Веремеев А.В., Шмидт Е.А., Барбараш О.Л., Бернс С.А. Медиаторы системного воспаления у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после проведения коронарной ангиопластики // Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2010. – Т. 4, № 9. – С. 6-7.

8. Козлова С.Н., Голубев А.В., Крылова Ю.С., Сысоев К.А., Шляхто Е.В., Незнанов Н.Г., Тоголян Арег А. Влияние цитокинов на коморбидность ишемической болезни сердца и аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 235-240.

9. Копица Н.П., Литвин Е.И. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома // 2009. www.nbuv.gov.ua.

10. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 6, № 10.

11. Нестерова Н.Н., Кухарчик Г.А., Павлова А.М., Гайковая Л.Б. Содержание биомаркеров у пациентов с осложненным течением Q-инфаркта миокарда // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. – 2012. – № 0478. – С. 326-327.

12. 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.

13. Погосова Г.В. Депрессия – фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 12. – С. 4-11.

Ссылку 14 см. в References (стр. 591). See References for number 14 at p. 591

References

1. Averin E.E., Chernova S.I. Prognosticheskaya znachimost' povysheniya urovney tsitokinov i emotsional'nykh narusheniy u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Prognostic significance of the increase of cytokin level and emotional disturbances in patients with ischemic heart disease]. *Farmateka – Pharmateka*, 2010, no. 13, pp. 109-111.

2. Alyavi A.L., Nizomov A.A., Kasimova G.M. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie aktivatsii tsitokinov i vozmozhnosti korrektsii vyyavlennykh narusheniy u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST [Clinico-diagnostic significance of cytokin activation and possibilities of correction of the detected disorders in patients with acute coronary syndrome with elevation of ST segmen]. *Tezisy Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov – Proceedings of the Russian National Congress of Cardiologists, 2012, no. 0024, pp. 43-44.*

3. Ardashova N.Yu., Lebedeva N.B., Pomeshekina S.A., Barbarash O.L. Zavisimost' godovogo prognoza ot vyrazhennosti depressivnogo sindroma i kontsentratsii markerov subklinicheskogo vospaleniya u bol'nykh infarktomyokarda v zavisimosti ot nalichiya sakharnogo diabeta 2 tipa [Dependence of the annual prognosis on the expressiveness of depressive syndrome and markers concentration of subclinical inflammation in patients with myocardial infarction depending on the presence of Diabetes mellitus 2]. *Sbornik materialov VII natsional'nogo kongressa terapevtov 7-9 noyabrya – Proceedings of the 7 National Congress of Physicians. November 7-9, 2012, pp. 12-13.*

4. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Ardasheva N.Yu., Repnikova R.V., Nikonorova N.G., Barbarash L.S. Provospalitel'nye faktory i trevozhno-depressivnye rasstroystva pri infarkte miokarda. Materialy regional'noy mezhdistsiplinarnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Serdechno-sosudistye zabolevaniya i trevozhno-depressivnye rasstroystva: voprosy diagnostiki, reabilitatsii, organizatsiya lecheniya», 22-23 oktyabrya [Proinflammatory factors and anxio-depressive disorders in myocardial infarction. Proceedings of the regional interdisciplinary scientific conference «Cardiovascular diseases and anxio-depressive disorders: questions of diagnostics, rehabilitation, management». October 22-23]. *Tomsk, 2009, pp. 97-98.*
5. Belokoneva K.P., Bichan N.A. Provospalitel'nye tsitokiny pri razlichnykh oslozhnennykh infarkta miokarda [Proinflammatory cytokines in different complications of myocardial infarction]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki – The Journal of the Ural Medical Academic Science, 2012, no. 4, p. 87.*
6. Dan'ko A.A., Belkov S.A., Repetiy N.G., Lysov A.Yu., Minkova T.A., Matveev A.A., Palchenkova M.V. Tsitokinovyy profil' pri sochetannom techenii ostrogo infarkta miokarda s vnebol'nichnoy pnevmoniey [Cytokine profile in combined course of acute myocardial infarction with community-acquired pneumonia]. *VMZH – MMJ, 2012, vol. XXXIII, no. 11 (November), pp. 59-60.*
7. Kiprina E.S., Veremeev A.V., Shmidt E.A., Barbarash O.L., Berns S.A. Mediatory sistemnogo vospaleniya u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST posle provedeniya koronarnoy angioplastiki [Mediators of the systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome with elevation of ST segment after performing coronary angioplastics]. *Prilozhenie 1 k zhurnalu "Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika" – Supplement 1 to the Journal "Cardiovascular Therapy and Prevention", 2010, vol. 4, no. 9, pp. 6-7.*
8. Kozlova S.N., Golubev A.V., Krylova Yu.S., Sysoev K.A., Shlyakhto E.V., Neznanov N.G., Totolian Areg A. Vliyanie tsitokinov na komorbidnost' ishemicheskoy bolezni serdtsa i affektivnykh rasstroystv trevozhno-depressivnogo spektra [The influence of cytokines on comorbidity of ischemic heart disease and affective disorders of anxio-depressive spectrum]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 235-240.*
9. Kopitsa N.P., Litvin E.I. Interleukin-10 i S-reaktivnyy protein kak prognosticheskie markery povtornykh sosudistyykh sobytiy posle perenesennogo ostrogo koronarnogo sindroma [Interleukin-10 and C-reactive protein as prognostic markers of the recurrent vascular cases after acute coronary syndrome]. 2009. www.nbu.gov.ua
10. Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskulyarnoy profilaktike. VNOK (National recommendations on cardiovascular prevention. ARSSC). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention, 2011, vol. 6, no 10.*
11. Nesterova N.N., Kukharchik G.A., Pavlova A.M., Gaykovaya L.B. Soderzhanie biomarkerov u patsientov s oslozhnennym techeniem Q-infarkta miokarda [The content of biomarkers in patients with complicated course of Q- myocardial infarction]. *Tezisy Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov – Proceedings of the Russian National Congress of Cardiologists, 2012, no. 0478, pp. 326-327.*
12. Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.R. Immunovospalitel'nye reaktsii pri ostrom koronarnom sindrome [Immunoinflammatory reactions in acute coronary syndrome]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2007, no. 5, pp. 15-19.*
13. Pogosova G.V. Depressiya – faktor riska razvitiya ishemicheskoy bolezni serdtsa i prediktor koronarnoy smerti: 10 let nauchnogo poiska [Depression is a risk factor of developing ischemic heart disease and a predictor of coronary death: 10 years of scientific research]. *Kardiologiya – Cardiology, 2012, vol. 52, no. 12, pp. 4-11.*
14. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B, Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart, 2008, no. 94, pp. 724-729.*