

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПЕРЕНЕСШИХ ЭКСТРЕННОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Шмидт Е.А., Бернс С.А., Барбараш О.Л., Юхно Е.С.,
Зыкова Д.С., Осокина А.В.

Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН», г. Кемерово

Резюме. В исследование было включено 154 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым на первые и десятые сутки госпитализации определялись уровни цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа. На первые сутки заболевания у обследованных больных, по сравнению со здоровыми лицами, регистрировались в два раза более высокие значения медианы уровня TNF α и IL-1 α . В динамике отмечалось двукратное увеличение к десятым суткам заболевания содержание TNF α и IL-8 в плазме крови, в то время как уровень IL-1 α и IL-10 в плазме крови значимо снижался к десятым суткам после интервенционного вмешательства по сравнению с его медианой в первые сутки наблюдения. Кроме того, изучена динамика цитокинов в подгруппах пациентов с инфарктом миокарда, разделенных по полу, возрасту и наличию осложнений течения заболевания в госпитальном периоде. Отмечено, что у пациентов с осложненным течением инфаркта миокарда отмечался высокий уровень IL-1 α как исходно, так и на десятые сутки заболевания. У пациентов женского пола как уровень IL-8, так и IL-10 значимо не изменялся к десятым суткам инфаркта миокарда. В группе пациентов моложе 56 лет отмечено достоверное снижение содержания в плазме крови IL-10 к десятым суткам течения инфаркта миокарда, в то время как в группе больных старше 56 лет содержание данного цитокина в динамике достоверно не изменялось.

Ключевые слова: цитокины, инфаркт миокарда, неспецифическое воспаление, биомаркеры.

Schmidt E.A., Berns S.A., Barbarash O.L., Yukhno E.S., Zykova D.S., Osokina A.V.

DYNAMICS OF CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AFTER URGENT PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Abstract. The study included 154 cases of acute myocardial infarction (MI) with ST segment elevation. Cytokine levels were determined in all the patients at days +1 and +10 after hospital admission, using quantitative ELISA assays. On day +1, a more than 2-fold increase was revealed for TNF α and IL-1 α , as compared with healthy individuals. On day +10, we found a more than twofold increase in TNF α and IL-8 in blood plasma, whereas IL-1 α and IL-10 levels became significantly reduced by the day +10, as compared to median values at day +1 of the study. Moreover, dynamics of the cytokines was compared between clinical subgroups of MI patients classified by gender, age, or presence of early complications. It was noted that the patients with complicated course of myocardial infarction exhibited high levels of IL-1 α both on the day 1, and on day +10 of the disease. In female patients, the levels of both IL-8 and IL-10 were not significantly changed by day +10 after MI.

Адрес для переписки:

Шмидт Евгения Александровна
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: (3842) 64-45-71.
Факс: (3842) 64-34-10.
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

Among younger patients (<56 years old), a significant reduction of IL-10 plasma levels was shown by day +10 of myocardial infarction, as compared with absence of significant IL-10 dynamics in older patients. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 4-5, pp 359-364)

Keywords: cytokines, myocardial infarction, nonspecific inflammation, biomarkers.

Введение

В последнее время среди механизмов атеросклеротического поражения артерий и дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС) большое внимание уделяется процессам неспецифического воспаления. Интенсивность воспалительных реакций значительно повышается в момент развития инфаркта миокарда (ИМ) [6]. В литературе имеются немногочисленные противоречивые данные динамического изменения показателей факторов воспаления у больных с нестабильными формами ИБС, при этом выборка изучаемых пациентов, как правило, представлена неоднородными пациентами: ИМ с подъемом, депрессией сегмента ST и нестабильной стенокардией [1, 15]. В то же время изучение динамики цитокинов позволяет расширить знания в отношении патогенеза как самого ИМ, так и его осложнений и наметить эффективные методы их профилактики и лечения. Размер зоны некроза и течение репаративных процессов в миокарде определяет выраженность воспалительного ответа [2, 4], однако неясно, насколько изучение динамики факторов воспаления у больных ИМ позволяет оценить их эффективность в определении риска развития осложнений.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи динамики факторов воспаления у больных ИМ с элевацией сегмента ST, подвергшихся экстренному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) со стентированием, с клиническими характеристиками и развитием сердечно-сосудистых осложнений на госпитальном этапе.

Материал и методы

В исследование было включено 154 больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в клинику Учреждения Российской Академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН» в 2007-2008 гг. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания информированного согласия пациента. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом учреждения. Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно критериям ВНОК (2007 г.). Критерием диагноза являлось повышение уровней биохимических маркеров некроза миокарда в сыворотке крови (сердечный тропонин T, MB-фракция креатинфосфокиназы) более 99-й перцентили эталонной контрольной группы, а также элевация сегмента ST с амплитудой $> 0,2$ мВ в двух или более сосед-

них отведениях с V_1 по V_3 и с амплитудой $> 0,1$ мВ в других отведениях на электрокардиограмме.

Согласно протоколу исследования критериями включения являлись:

- реваскуляризация миокарда посредством имплантации стента в симптомсвязанную артерию на первые сутки развития симптомов ИМ;
- возраст до 70 лет включительно;
- отсутствие психических, тяжелых хронических (хроническая обструктивная болезнь легких, гепатит, цирроз печени, онкологические заболевания), инфекционных и аутоиммунных заболеваний в анамнезе;
- при наличии сопутствующих хронических заболеваний – фаза ремиссии;
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям исключения относились:

- отсутствие формирования ИМ к первым суткам наблюдения;
- многососудистое поражение коронарного русла, требующее операции коронарного шунтирования;
- стадия обострения хронических заболеваний.

В изучаемой выборке пациентов преобладали больные мужского пола ($n = 120$; 77,9%), средний возраст составил $56,8 \pm 8,9$ лет. Больше половины пациентов ($n = 102$; 66,2%) имели длительный анамнез курения более 10 лет, страдали стенокардией более двух лет ($n = 78$; 50,6%) и артериальной гипертензией ($n = 136$; 88,3%). Выявлено 16 (10,4%) пациентов с наличием сахарного диабета 2 типа, 18 (11,7%) пациентов перенесли ранее острое нарушение мозгового кровообращения и 44 (28,6%) пациента имели ИМ в анамнезе. Кроме того, пациенты характеризовались незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка – $50,7 \pm 8,9\%$, определенной на первые сутки течения ИМ.

На госпитальном периоде коронароактивная терапия β -блокаторами проводилась 148 (96,1%) пациентам, антагонистами кальциевых каналов – 100 (64,9%), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – 128 (83,1%) больным, а 92 (59,7%) пациента нуждались в назначении нитратов. Дезагрегантная терапия аспирином проводилась всем пациентам. Нагрузочная доза клопидогреля была получена всеми пациентами, однако 48 (31,1%) пациентов получили 300 мг клопидогреля на догоспитальном этапе (в среднем – за два часа до ЧКВ), а 106 пациентов (68,9%) – непосредственно перед ЧКВ в условиях рентгенооперационной с последующей терапией 75 мг клопидогреля в сутки. Статины на госпитальном этапе получали только 7,8% пациентов.

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST

Показатели	Первые сутки n = 154 (25%; 75%)	Десятые сутки n = 150 (25%; 75%)	p	Здоровые доноры (n = 20)
IL-1 α , пг/мл	0,82 (0,54; 1,07)*	0,23 (0,07; 0,71)	0,0001	0,24 (0,15; 0,84)
IL-8, пг/мл	4,22 (2,04; 5,89)	6,04 (2,68; 9,32)*	0,043	3,41 (2,94; 4,3)
TNF α , пг/мл	4,57 (0,51; 5,66)*	9,2 (6,5; 12,0)*	< 0,0001	2,3 (1,4; 3,7)
IL-10, пг/мл	2,9 (2,1; 16,5)	1,2 (0,6; 2,5)*	0,0004	2,98 (1,75; 4,31)

Примечание. Представлены медианы с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. * – $p < 0,05$ отражает достоверность различий уровней цитокинов в сравнении с группой здоровых доноров.

Период наблюдения составил 14 ± 3 суток. Среди наблюдаемых пациентов с ИМ у 129 (83,7%) сформировался зубец Q. Больше половины пациентов имели заднюю локализацию ИМ ($n = 90$; 58,4%). Осложненное течение ИМ наблюдалось менее, чем у 30% пациентов. Так, II класс острой сердечной недостаточности (СН) по Killip развился у 28 пациентов (18,2%), класс III СН – у четырех (2,6%), а кардиогенный шок осложнил течение ИМ у шести пациентов (3,9%). Среди обследованных больных большинство пациентов ($n = 116$; 75,3%) имели I класс СН по классификации Killip.

На госпитальном этапе отмечено четыре (2,6%) летальных исхода, три из которых – рецидив ИМ вследствие раннего тромбоза стента, один – вследствие кардиогенного шока.

Для изучения связи особенностей динамики лабораторных показателей с клиническими факторами в общей выборке были выделены подгруппы пациентов: по возрастной медиане (моложе 56 лет [$n = 71$] и старше 56 лет [$n = 83$]); по полу (мужчины [$n = 120$] и женщины [$n = 34$]); группа с осложненным течением ИМ (Killip II-IV [$n = 38$] и без осложнений [$n = 116$]).

ЭХО-кардиографию проводили на ультразвуковом сканере «ACUSON 128 XP/10» (США). На первые сутки от момента поступления проводилась коронарография на аппарате INNOVA 3100 (США). Все пациенты, включенные в исследование, подверглись ЧКВ с имплантацией металлического сетчатого эндопротеза в симптом-связанную артерию.

Кроме того, всем больным на первые сутки до проведения ЧКВ и на десятые сутки госпитализации определялись уровни цитокинов (IL-1 α , IL-8, IL-10, TNF α) количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа набором ELISA (США). Измерение содержания исследуемых показателей проводили на иммуно-

ферментном планшетном ридере «Униплан» производства фирмы «ПИКОН» (Москва).

Группу контроля лабораторных показателей составили 20 добровольцев без признаков ИБС и инфекционных заболеваний соответствующего возраста (табл. 1).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков, для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (s), для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля ($Lq; Uq$). Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмена. Сравнения количественных признаков в двух связанных группах проводили по критерию Вилкоксона. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

На первые сутки ИМ у обследованных больных, по сравнению со здоровыми лицами, регистрировались в два раза более высокие значения медианы уровня TNF α ($p = 0,043$) и IL-1 α ($p = 0,013$). Исходное содержание IL-8 и IL-10 в плазме периферической крови в первые сутки ИМ достоверно не отличалось от уровня данного показателя в группе здоровых лиц ($p > 0,05$).

В динамике отмечалось двукратное увеличение к десятым суткам заболевания содержания TNF α и IL-8 в плазме крови по сравнению со значениями первых суток (табл. 1). Кроме схожей динамики этих цитокинов в плазме периферической крови имела место прямая корреляционная зависимость между уровнями IL-8

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

Группы	Точки наблюдения	Цитокины			
		IL-1 α , пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNF α , пг/мл
Возраст \leq 56 лет (n = 71)	Первые сутки	0,8 (0,6; 1,3)	3,7 (2,3; 4,5)	3,1 (1,3; 4,1)	5,3 (2,5; 5,6)
	Десятые сутки	0,3 (0,07; 0,6)	5,2 (2,7; 9,3)	1,2 (0,2; 1,5)	9,4 (6,4; 11,4)
p		0,0006	0,049	< 0,0001	0,0001
Возраст > 56 лет (n = 83)	Первые сутки	0,9 (0,5; 1,04)	4,2 (1,9; 4,4)	2,2 (2,1; 3,5)	3,9 (3,5; 5,1)
	Десятые сутки	0,2 (0,07; 0,69)	6,9 (2,6; 9,6)	1,9 (1,2; 3,8)	8,8 (6,8; 12,5)
p		0,0001	0,0003	0,730	< 0,0001
Мужчины (n = 120)	Первые сутки	0,8 (0,5; 1,1)	2,4 (1,9; 4,5)	2,9 (1,7; 4,7)	4,6 (3,4; 5,6)
	Десятые сутки	0,3 (0,07; 0,7)	6,4 (2,7; 9,7)	1,2 (0,1; 2,3)	9,4 (6,5; 11,4)
p		< 0,0001	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Женщины (n = 34)	Первые сутки	0,8 (0,6; 1,0)	4,3 (4,2; 5,3)	3,4 (2,2; 4,7)	3,6 (3,4; 4,9)
	Десятые сутки	0,2 (0,07; 0,5)	4,6 (2,7; 9,3)	2,2 (1,2; 3,5)	8,4 (6,1; 14,6)
p		0,002	0,135	0,092	0,001
Группа с осложненным течением ИМ (n = 38)	Первые сутки	0,8 (0,6; 1,1)	4,5 (2,3; 5,3)	3,3 (2,1; 4,7)	4,6 (3,4; 6,1)
	Десятые сутки	0,7 (0,2; 0,9)	9,2 (3,0; 9,7)	1,2 (0,2; 2,3)	8,3 (6,4; 9,7)
p		0,062	0,013	< 0,0001	0,0002
Группа без развития осложнений (n = 116)	Первые сутки	0,8 (0,5; 1,0)	2,5 (1,9; 4,3)	2,9 (2,1; 4,7)	4,1 (3,4; 5,4)
	Десятые сутки	0,1 (0,07; 0,4)	4,8 (2,3; 9,3)	1,8 (0,8; 2,8)	9,9 (6,9; 13,4)
p		< 0,0001	0,001	0,004	< 0,0001

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда. Представлены медианы с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля.

и TNF α , определяемых на десятые сутки заболевания ($r = 0,236$; $p = 0,041$).

В отношении IL-1 α выявлено значимое ($p < 0,0001$) снижение его уровня в плазме крови к десятым суткам после интервенционного вмешательства по сравнению с его медианой в первые сутки наблюдения. Кроме того, была выявлена обратная корреляционная связь между уровнем IL-1 α и TNF α на десятые сутки заболевания ($r = -0,298$; $p = 0,008$). Подобная динамика значимого снижения с первых по десятые сутки заболевания отмечалась и в отношении IL-10 ($p = 0,0004$).

Независимо от возраста пациентов отмечена схожая значимая динамика нарастания к десятым суткам заболевания содержания в плазме крови TNF α и IL-8, в то время как содержание IL-1 α в плазме крови значимо снижалось в динамике в обеих возрастных группах. В отношении IL-10 отмечено значимое снижение ($p < 0,0001$) его содержания в плазме крови к десятым суткам течения ИМ в группе пациентов моложе 56 лет, в то время как в группе больных старше 56 лет со-

держание данного интерлейкина в плазме крови не изменялось с первых по десятые сутки наблюдения ($p = 0,730$).

Независимо от пола пациентов выявлено существенное ($p < 0,001$) снижение содержания в плазме крови IL-1 α с первых по десятые сутки ИМ, в то время как содержание TNF α в плазме крови значительно ($p < 0,001$) повышалось к десятым суткам как в группе мужчин, так и женщин. В зависимости от пола пациентов выявлена неоднозначная динамика к десятым суткам заболевания содержания IL-8 и IL-10 в плазме крови. Так, в подгруппе мужчин наблюдалось достоверное нарастание уровня IL-8 ($p = 0,0001$) и снижение уровня IL-10 ($p < 0,0001$), а в подгруппе пациентов женского пола как уровень IL-8, так и IL-10 значимо не изменялся к десятым суткам ИМ.

Снижение уровня IL-1 α в плазме крови к десятым суткам наблюдалось в подгруппе больных без развития осложнений (табл. 2), в то время как в подгруппе больных ИМ с осложненным течением уровень IL-1 α в плазме крови оставался на высоком уровне ($p = 0,062$). Независимо

от развития осложнений у пациентов с ИМ наблюдалось существенное ($p < 0,001$) нарастание содержания TNF α и IL-8 в плазме крови к десятым суткам заболевания, в то время как уровень IL-10 значимо ($p < 0,001$) снижался к десятому дню наблюдения у пациентов как с наличием осложнений, так и без них.

Обсуждение

К настоящему времени роль факторов неспецифического воспаления в дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) и развитии клиники ИМ сомнения не вызывает. Как правило, определение уровня экспрессии маркеров воспаления происходит на первые сутки развития симптомов либо в подостром периоде ИМ, в то время как представляет определенный интерес определение вышеуказанных показателей в динамике.

В нашем исследовании отмечено нарастание уровня TNF α с первых по десятым суткам заболевания независимо от пола, возраста и наличия осложнений ИМ. Повышение в плазме уровня TNF α у больных ИМ в первые сутки заболевания отмечено многими исследователями, которые объясняют это активацией факторов воспаления в момент дестабилизации АСБ [5, 8]. Известно, что TNF α одним из первых цитокинов реагирует на дестабилизацию АСБ, активируя нейтрофильные гранулоциты что, в свою очередь, способствует усилению экспрессии лейкоцитами IL-1 и IL-8 [11]. По данным литературы, средние показатели здоровых доноров Кемеровской области в отношении TNF α отличаются сравнительно низкими значениями — 1,59 пг/мл (диапазон референтных значений западных регионов России — 2,5-7,5 пг/мл) [3]. Нарастание уровня TNF α и его синергиста IL-8, повышающего прочность адгезии клеток к десятым суткам заболевания, вполне закономерно в связи с явлениями неспецифического воспаления в интима коронарной артерии. Однонаправленное участие этих цитокинов подтверждается выявленной прямой корреляционной связью. Определено, что в группе женщин наряду со стабильно повышенной экспрессией IL-8, сохраняющейся к десятым суткам заболевания, наблюдается высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-10, что, возможно, является защитным механизмом, препятствующим развитию активного воспаления в интима сосуда, а также приводит к ограничению зоны некроза миокарда у больных женского пола.

Известно, что IL-1 первым из цитокинов включается в каскад иммунного ответа, стимулируя экспрессию TNF α и IL-6 и оказывает неблагоприятное влияние на годовой прогноз пациентов с ИМ [9, 12]. В нашем исследовании уровень

IL-1 α в момент дестабилизации АСБ во всех изучаемых группах пациентов в четыре раза превышал уровень, определенный у здоровых доноров, что указывает на его быструю реактивность в ответ на сосудистую травму. Считается, что подавление экспрессии IL-1 в первые часы от развития ИМ может улучшить течение заболевания и предотвратить развитие неблагоприятных исходов [7]. В нашем исследовании на десятые сутки после имплантации стента происходит подавление экспрессии IL-1 α и его снижение до нормативных значений. Отрицательная взаимосвязь между IL-1 α и TNF α на десятые сутки заболевания подтверждает подавление синтеза IL-1 α в условиях постимплантационной эндотелизации стента. Исключение составляет сохраняющийся высокий уровень IL-1 α к десятым суткам заболевания в подгруппе пациентов с осложненным течением ИМ, что еще раз подтверждает неблагоприятное прогностическое влияние данного цитокина на течение заболевания.

Роль IL-10 в развитии осложнений у больных ИМ не достаточно ясна. По данным ряда исследований IL-10 считается цитокином, обладающим противовоспалительными свойствами, его дефицит может провоцировать дестабилизацию АСБ и непосредственное развитие ИМ [13], а повышенный уровень IL-10 обуславливает сниженный риск смерти или повторного ИМ [10]. Противовоспалительные свойства IL-10 обусловлены подавлением TNF α , ингибированием пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на антигены и подавлением секреции активированными моноцитами IL-1 α , IL-1 β и IL-6. В то же время известны исследования, показывающие, что IL-10 отражает провоспалительное состояние пациентов с ИМ и является биомаркером риска развития сердечно-сосудистых событий [14]. В нашем исследовании уровень IL-10 снижался к десятым суткам независимо от наличия осложнений ИМ, а также в группе более молодых пациентов и больных мужского пола, что указывает на активность провоспалительных реакций и более высокий риск развития неблагоприятных исходов в данных подгруппах пациентов. В отличие от данных литературы [4, 10] уровень IL-10 не повышался у пациентов с осложненным течением ИМ, что не позволяет расценивать данный цитокин как провоспалительный фактор, оказывающий неблагоприятное прогностическое влияние. В то же время сохраняющийся высокий уровень IL-10 на протяжении всего исследования в подгруппах женского пола и пожилых пациентов указывает на высокую степень торможения воспалительных реакций посредством ингибирования продукции провоспалительных цитокинов.

Таким образом, нами получены данные, свидетельствующие о неодинаковой экспрессии провоспалительных цитокинов в различные сроки у больных ИМ с элевацией сегмента ST в зависимости от пола, возраста и наличия осложнений.

Список литературы

1. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15-19.

2. Оранский П.П., Ханферян Р.А. Уровни цитокинов у больных Q-позитивным инфарктом миокарда в сыворотке крови и культурах мононуклеаров крови // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – № 2. – С. 31-34.

3. Рябичева Т.Г., Варакин Н.А., Тимофеева Н.В., Ткаченко Т.Н., Скударнова И.М., Рукавишников М.Ю. Профиль цитокинов у доноров крови Западной Сибири // Бюллетень лабораторной службы. – 2005. – № 12. – С. 3-8.

4. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Пухальский А.Л., Соловьева М.В. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 5-9.

5. Шахнович Р.М., Басинкевич А.Б. Маркеры воспаления и ОКС // Кардиология СНГ. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 59-61.

6. Bosch X., Miranda F., Filella X. An inflammatory, but not an anti-inflammatory, cytokine profile is present in patients with unstable angina and correlates with prognosis // Europ. Heart J. – 1999. – Vol. 20 (Abstr. Suppl.). – P. 522.

7. Crossman D.C., Morton A.C., Gunn J.P. Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes (The MRC-ILA-HEART Study // Trials. – 2008. – Vol. 9. – P. 1-14.

8. Cusack M., Marber M.S., Odemujiwa S. Does myocardial necrosis contribute to the inflammatory response in unstable angina? // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21 (Abstr. Suppl.). – P. 245.

9. Dewberry R., Holden H., Crossman D., Francis S. Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 2394-2400.

10. Mälarstig A., Eriksson P., Hamsten A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 724-729.

11. Neumann F.Z., Marx N., Gawas M. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets // Circulation. – 1997. – Vol. 95, N 10. – P. 2387-2394.

12. Satterthwaite G., Francis S.E., Suvarna K., Blakemore S., Ward C., Wallace D., Braddock M., Crossman D. Differential gene expression in coronary arteries from patients presenting with ischemic heart disease: further evidence for the inflammatory basis of atherosclerosis // Am Heart J. – 2005. – Vol. 150. – P. 488-499.

13. Szodoray P., Timar O., Veres K., Der H., Szomjak E., Lakos G., Aleksza M., Nakken B., Szegedi G., Soltesz P. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease // Scand J. Immunol. – 2006. – Vol. 64, N 3. – P. 336-344.

14. Tziakas D., Chalakias G., Hatzinikolaou H., Parissis J., Papadopoulos E., Trypsianis G., Papadopoulou E., Tentis I., Karas S., Hatseras D. Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines // Internat J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 169-175.

15. 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 21.10.2011

отправлена на доработку 27.12.2011

принята к печати 19.01.2012