

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И ВЛИЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТЕРАПИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Затонский С.А., Кастанаян А.А.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия (344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), aad@aanet.ru

В статье обобщены литературные данные о патогенетическом влиянии повышенного уровня провоспалительных цитокинов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. Отдельно проанализирована информация по стимулам продукции цитокинов при ХСН, последствиях их влияния на кардиомиоциты, продукцию коллагена в сердечной мышце и сократительную активность сердца в целом. Кроме того, рассмотрено влияние кардиоваскулярной терапии на уровни цитокинов у пациентов с ХСН: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагониста рецепторов ангиотензина II, β -адренблокаторов, статинов. Средства антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии в последнее время были предложены в дополнение к общепринятому лечению ХСН как возможно новый и многообещающий терапевтический подход у этих пациентов. Однако убедительных данных в этом направлении на современном этапе кардиологии не обнаружено. Вместе с тем разработка новых подходов фармакотерапевтической коррекции ХСН с применением модуляторов активности цитокиновой и нейрогуморальной систем продолжается, что может расширить терапевтический диапазон применяемых препаратов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, цитокины, патогенез, антицитокиновая терапия.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES IN CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN, AND THE INFLUENCE OF CARDIOVASCULAR THERAPY ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS

Zatonsky S.A., Kastanayan A.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia (344718, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29), aad@aanet.ru

The paper summarizes the literature data on the pathogenetic effects of increased levels of proinflammatory cytokines on the progression of chronic heart failure (CHF) of ischemic origin. Separately analyzed information on incentives products cytokines in CHF and the effects of their effects on cardiomyocytes, heart muscle collagen and oxytocics activity of the heart as a whole. In addition, the influence of cardiovascular therapy on the levels of cytokines in patients with CHF: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, β -adrenoblocators, statins. The anticitokine and immunomodulating therapy have recently been offered in addition to the generally accepted treatment for CHF as possible new and promising therapeutic approach in these patients. However, evidence in that direction at the present stage of cardiology. However, the development of new approaches of pharmacokinetic correction CHF using modulators activity of cytokine and neurohumoral systems continues, that can extend the range of therapeutic drugs.

Keywords: chronic heart failure, cytokines, pathogenesis, anticitokinotherapy.

В последние годы была доказана роль целого ряда эндогенных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Ведущую роль среди этих механизмов отводят нейрогуморальным системам, таким, как ренин-ангиотензиновая, симпато-адреналовая, эндотелиновая система цитокинов. Повышение в крови больных ХСН содержания провоспалительных цитокинов подтверждает теорию существования системного воспалительного ответа у этой категории больных [1].

Цитокины представляют собой пептиды, которые опосредуют межклеточные взаимодействия через специфические рецепторы на клеточной поверхности. Цитокины секретируются как иммунокомпетентными клетками, к которым можно отнести Т-лимфоциты, макрофаги и моноциты, так и неиммунокомпетентными клетками (кардиомиоциты, эндотелиоциты). Большое количество цитокинов сгруппировано по семействам. Выделяют семейство интерлейкинов (ИЛ), интерфероны, фактор некроза опухоли, трофические факторы. Цитокины регулируют активацию, дифференцировку, рост, смерть и эффекторные функции различных типов клеток [5], что делает их важными факторами в патофизиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Причины повышения уровня провоспалительных цитокинов остаются окончательно не изученными. Среди них выделяют наличие механической нагрузки на эндотелиоциты, характерной для артериальной гипертензии (АГ), гипоксию и ишемию миокарда, увеличение концентрации в крови окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Кроме того, активация цитокинов при ХСН тесно связана с аутоиммунными механизмами, оксидативным стрессом, инфекционным процессом и накоплением вследствие этого эндотоксинов [3].

Имеются данные о том, что степень повышения концентраций в крови таких цитокинов, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей (ФНО- α), непосредственно связаны со стадиями ХСН [4]. Это позволяет использовать их в качестве маркеров тяжести ХСН. В ряде исследований продемонстрировано, что для больных с ХСН характерна персистирующая иммунная активация *in vivo*. Это отражается в повышенных уровнях провоспалительных цитокинов в крови (ФНО- α , интерлейкинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6) и хемокинов (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и ИЛ-8), а также усиленной экспрессии различных воспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-6 и молекул адгезии) в миокарде, независимо от этиологии ХСН [11].

Несмотря на отсутствие специфической активации цитокинов у пациентов с ХСН, можно предположить, что провоспалительные медиаторы не только являются маркерами иммунной активации (как признак тяжести заболевания), но могут также играть патогенетическую роль при ХСН. Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов при ХСН подтверждается результатами проведенных экспериментальных исследований на мышах. Во-первых, у трансгенных мышей с кардиально-специфической сверхэкспрессией ФНО- α развивалась дилатационная кардиомиопатия [18]. Во-вторых, системное назначение ФНО- α даже в концентрациях, сравнимых с концентрациями, определяемыми в крови пациентов с ХСН, может индуцировать подобный дилатационной кардиомиопатии фенотип на моделях животных [8].

Провоспалительные цитокины могут модулировать функции сердечно-сосудистой системы различными механизмами. Такие цитокины, как ФНО- α и ИЛ-1 β , подавляют сократимость миокарда. Это может быть обусловлено блокированием β -адренергических сигналов, увеличением содержания оксида азота в сердце или изменениями гомеостаза внутриклеточного кальция [12]. ФНО- α и члены семейства ИЛ-1 β могут также вызывать структурные изменения в миокарде у пациентов с ХСН, такие, как гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз [15]. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют апоптозу кардиомиоцитов, а также активируют металлопротеиназы и нарушают экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца [20].

Известно, что аутоиммунные процессы и микроорганизмы играют патогенетическую роль у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), и эти механизмы предположительно могли бы способствовать повышению уровней цитокинов при ХСН. Однако повышенные уровни цитокинов обнаружены не только при ДКМП, но и у больных с ишемической кардиопатией. Инфицирование некоторыми микробными агентами (*Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус) вовлечено в патогенез атеросклероза. Микробные антигены могут также индуцировать повреждение миокарда путем молекулярной мимикрии [7]. Более того, предполагают, что эндотоксины способны запускать иммунную активацию у пациентов с ХСН [24]. Следовательно, персистирующее стимулирование микробными антигенами могло бы привести к активации цитокинов при ХСН. Подъем уровней цитокинов встречается при ХСН независимо от хронической инфекции, однако и некоторые другие факторы могут вызывать выраженные воспалительные реакции у таких пациентов.

Как механическая перегрузка, так и напряжение сдвига способны вызывать экспрессию цитокинов (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и ИЛ-8) как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках [26]. Более того, гипоксия и ишемия являются мощными индукторами воспалительных цитокинов (ФНО- α , моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 и ИЛ-8) в миокарде. Это может происходить через продукцию реактивных видов кислорода, с вторичной активацией транскрипционного ядерного фактора κ B [19]. Наконец, окисленные липопротеины низкой плотности могут повышать экспрессию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) в эндотелиальных клетках и моноцитах, и такие механизмы могут быть особенно важны при ХСН, возникающей на фоне ишемической болезни сердца [17]. Относительная важность стимулов продукции цитокинов при различных формах ХСН не определена.

Существует точка зрения, что персистирующая иммунная активация при ХСН встречается независимо от этиологии ХСН [11,15], возможно, представляя окончательный общий

патогенетический путь этого синдрома. Однако у больных ИБС еще до развития ХСН отмечаются нарушения иммунной системы, свидетельствующие о протекании воспаления в зоне ограничения коронарного кровотока [2]. Процессы активации иммунных клеток в зоне ишемии миокарда и усиления продукции цитокинов способствуют защите организма и желательны на начальных фазах воспаления. Противовоспалительные цитокины в дебюте заболевания могут оказывать протективный эффект к повреждению сосудов. Эти эффекты реализуются как за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов, так и за счёт уменьшения синтеза белков «острой» фазы – пентраксинов. Особая роль в ограничении воспаления отводится Т-лимфоцитам, продуцирующим трансформирующий ростовой фактор- β (ТФР- β), являющегося сильнейшим цитокином-иммуносупрессором и ограничивающим выработку цитокинов как Th1-, так и Th2-клетками [9]. Помимо лимфоцитов, выработку ТФР- β осуществляют и другие клетки: макрофаги, гладкомышечные клетки, фибробласты и т.д. Максимальный уровень ТФР- β и его рецептора обнаруживается в атеросклеротически «продвинутых» тканях. Этот цитокин, способствуя синтезу стромальных белков, в частности коллагена, формирует покрышку бляшки, обеспечивая тем самым её стабилизацию [14].

Однако положительная роль провоспалительных цитокинов становится проблематичной в тот момент, когда степень активации перестает быть адекватной и когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс (чрезмерная экспрессия некоторых типов адгезивных молекул). Примером отрицательного влияния перепроизводства цитокинов является гиперпролиферация фибробластов и последующий фиброз тканей вследствие повышенной концентрации ТФР- β – это типичный пример перехода воспалительного процесса в хроническое течение [27]. При развитии воспалительной реакции всегда взаимодействуют эндотелий, тромбоциты, лейкоциты, коагуляционная система плазмы и система комплемента. Учитывая аутоагрессивный потенциал некоторых медиаторов, продуцируемых упомянутыми системами, необходимо, чтобы воспалительная реакция – как защитная реакция организма – протекала в темпе и объеме, соответствующем степени повреждения. Важнейшим условием этого является целенаправленное взаимодействие между вышеуказанными системами. Дисрегуляция и делокализация являются решающими факторами развития аутоагрессивного воспаления. Основным средством межклеточных взаимодействий являются цитокины и адгезивные молекулы. Спектр адгезивных молекул на поверхности клетки зависит от того, активирована ли иммунокомпетентная клетка или нет. После активации клетки на ее поверхности начинается экспрессия иных адгезивных молекул, чем в состоянии покоя; благодаря этому активированная клетка способна к новым контактам и может взаимодействовать с другими клеточными системами, что приводит во многих случаях к дальнейшему продуцированию различных типов цитокинов [21].

Результаты нескольких исследований показали прямую связь между повышенными плазменными уровнями воспалительных цитокинов и изменениями функционального класса ХСН и состоянием сердца (фракцией выброса левого желудочка) [6]. Более важно, что эти воспалительные медиаторы несут важную прогностическую информацию о пациентах с ХСН. Например, в исследовании SOLVD у больных с плазменным уровнем ФНО- α менее 6,5 пг/мл был лучший прогноз, чем у пациентов с более высоким уровнем [31]. Более того, по данным, полученным в большой популяции пациентов с ХСН (цитокриновая база данных из исследования VEST) [10], циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и цитокиновые рецепторы (растворимые рецепторы к ФНО- α) являются независимыми предикторами смертности у пациентов с выраженной ХСН. Эти новые клинические данные подтверждают мнение, что повышенные уровни цитокинов при ХСН отражают важные патогенетические механизмы у таких пациентов.

Относительно влияния кардиоваскулярной терапии на уровни цитокинов у пациентов с ХСН можно отметить следующее. Имеется несколько данных по влиянию традиционных сердечно-сосудистых лекарственных средств на иммунную активацию, которая наблюдается при ХСН. В многоцентровом исследовании PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) под влиянием антагониста кальция амлодипина уровень ИЛ-6 снижался, что предполагают, опосредует положительный эффект этого агента в отношении смертности пациентов с дилатационной кардиомиопатией [23]. Однако амлодипин не оказывал влияния на уровни ФНО- α . Высокие дозы ингибиторов АПФ эналаприла вызывают заметное снижение биоактивности ИЛ-6, ассоциированное со снижением толщины стенки левого желудочка [13]. Таким образом, важным «антигипертрофическим» механизмом влияния ингибиторов АПФ на миокард может быть снижение уровня ИЛ-6, возможно, комбинированное с ухудшением сигнальной трансдукции ИЛ-6. Но, за исключением благоприятного эффекта на ИЛ-6, все другие иммунологические параметры были заметно повышены у пациентов с ХСН и оставались неизменными во время лечения эналаприлом.

Имеются сообщения о том, что ингибиторы АПФ могут предупреждать активацию ядерного фактора κB и экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, а также снижать инфильтрацию макрофагами как при экспериментальном, так и при клиническом атеросклерозе [30]. Кроме того, комбинация ингибиторов АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II снижает сердечную инфильтрацию макрофагов после острого инфаркта миокарда у крыс [32]. Но оказывают ли ингибиторы АПФ такое действие при ХСН, остается неизвестным.

В нескольких работах показано, что β -адренергическая стимуляция модулирует продукцию цитокинов в различных субпопуляциях лимфоцитов и моноцитов [22]. У крыс адренергическая активация увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов в миокарде (ФНО- α и ИЛ-1), которая уменьшалась под влиянием β -адреноблокатора метопролола [28]. Однако у пациентов с дилатационной кардиомиопатией наблюдали некоторый супрессивный эффект β -адреноблокаторов на плазменный уровень как провоспалительных (ФНО- α), так и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов [25]. При долгосрочном лечении с β 1-селективным блокатором метопрололом пролонгированного действия не отмечено значительного влияния на содержание цитокинов по сравнению с плацебо у больных с ХСН [13]. Поэтому еще необходимо определить, может ли полная блокада β -рецепторов (то есть неселективная) или комбинированная блокада α - и β -рецепторов с карведилолом изменить соотношения цитокинов.

Наконец, анализ данных нескольких исследований показал, что статины оказывают прямые сердечно-сосудистые эффекты, такие как ослабление воспалительных реакций и стабилизация атеросклеротической бляшки, которые явно не связаны с их гиполипидемическим действием. Статины снижают уровень С-реактивного белка и являются эффективными в предупреждении коронарных событий у пациентов с относительно низким содержанием липидов, но с повышенным уровнем С-реактивного белка [29]. Стандартное лечение ацетилсалициловой кислотой также снижает уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка у больных со стабильной стенокардией [16]. Снижение уровней цитокинов и С-реактивного белка при использовании статинов и ацетилсалициловой кислоты может объяснять часть их терапевтического действия. Однако их способность уменьшать системное и миокардиальное воспаление у больных с ХСН требует дальнейшего изучения.

Хотя традиционная сердечно-сосудистая терапия обладает некоторым иммуномодулирующим действием, персистирующая иммунная активация при ХСН в основном не модифицируется этими лекарственными средствами. Особенности патогенеза данного состояния, включающие цитокиновую агрессию, диктуют необходимость разработки новых подходов его фармакотерапевтической коррекции с применением модуляторов активности цитокиновой и нейрогуморальной систем. Средства антицитокиновой и иммуномодулирующей терапии в последнее время были предложены в дополнение к общепринятому лечению как возможно новый и многообещающий терапевтический подход у этих пациентов [8,13]. Однако убедительных данных в этом направлении на современном этапе кардиологии не обнаружено.

Итак, информация, касающаяся участия про- и противовоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании ХСН, имеет важное практическое значение для разработки но-

вых подходов к лечению этой патологии и уточнения механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов.

Список литературы

1. Александрова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и тендерные аспекты // Кардиология. – 2013. – № 7. – С.40-44.
2. Зорина В.Н., Белоконева К.П., Бичан Н.А., Зорина Р.М., Янкин М.Ю, Зорин Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С.28-30.
3. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С.18-26.
4. Серкова В. К., Майко О. В. Динамика сывороточного уровня цитокинов и СРБ у больных с ХСН под влиянием терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами // Сердце и сосуды (укр.). – 2007. – № 1. – С. 81–86.
5. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С.18-41.
6. Aukrust P., Ueland T., Lien E. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // Amer. J. Cardiology. – 2009. – Vol. 83. – P. 376-382.
7. Becker A.E., de Boer O.J., Der Wal A.C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease // Ann. Rev. Med. – 2010. – Vol. 52. – P.289-297.
8. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J.Jr. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive dysfunction and remodeling in rats // Circulation. – 2008. – Vol. 97. – P. 1382-1391.
9. Chen M.M., Lam A., Abraham J.A. CTGF expression is induced by TGF- beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2000. – Vol. 32(10). – P.1805-19.
10. Cohn J.N. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2504-2507.
11. Eiken H.G., Oie E., Damas J.K. Myocardial gene expression of leukemia inhibitory factor, interleukin-6 and glycoprotein 130 in end-stage human heart failure // Europ. J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 31. – P. 389-397.

12. Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. Effects of TNF-alpha on [Ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes // *Amer. J. Physiology.* – 2011. – Vol. 271. – P. 1449-1455.
13. Gullestad L., Aukrust P., Ueland T. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2009. – Vol. 34. – P. 2061-2067.
14. Hansson G.K., Grainger D. J., Grainger R J. TGF-B in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. e137 -e138.
15. Hirota H., Chen J., Betz U.A. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress // *Cell.* – 2009. – Vol. 97. – P. 189-198.
16. Ikonomidis I., Androetti F., Economou E. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin // *Circulation.* – 2009. – Vol. 100. – P. 793-798.
17. Janabi M., Yamashita S., Hirano K. Oxidized LDL-induced NF-kappa B activation and subsequent expression of proinflammatory genes are defective in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1953-1960.
18. Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha // *Circulation Res.* – 2007. – Vol. 81. – P. 627-635.
19. Li N., Karin M. Is the NF-kB the sensor of oxidative stress? // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1137-1143.
20. Li Y.Y., Feng Y.O., Kadokami T. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 97. – P. 12746-12751.
21. Lutgens E. Atherosclerotic Plaque Rupture: Local or Systemic Process? / E. Lutgens, van R. Suylen, B.C. Faber et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 2123-2130.
22. Maisel A.S., Murray D., Lotz M. Propranolol treatment affects parameters of human immunity // *Immunopharmacology.* – 2001. – Vol. 22. – P. 157-164.
23. Mohler E.R., Sorensen L.C., Ghali J.K. Role of cytokines in the mechanism of action of amiodipine: the PRAISE heart failure trial. // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 1997. – Vol. 30. – P. 35-41.
24. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study // *Lancet.* – 2009. – Vol. 353. – P. 1838-1842.

25. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. Effects of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // *Amer. Coll. Cardiology*. – 2010. – Vol. 37. – P. 412-417.
26. Okada M., Matsumori A., Ono K. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 894-901.
27. Osterreicher J., Skopek J., Navratil L. Enteral administration of proteinase mixture inhibits development of radiation pneumonitis and lung fibrosis in rats // *IntJ.Immunother.* – 2000, Vol. XVI, № 3–4. – P.45-51.
28. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling // *Circulation*. – 2010. – Vol. 101. – P. 2103-2109.
29. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 344. – P. 1959-1965.
30. Soejima H., Ogawa H., Yasue H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2009. – Vol. 34. – P. 983-988.
31. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1201-1206.
32. Yu C.M., Tipoe G.L., Lai K.W.H., Lau C.P. Effects of combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonist on inflammatory cellular infiltration and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 2011. – Vol. 38. – P. 1207-1215.

Рецензенты:

Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.