

## МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ РЕСПОНДЕНТОВ

Андреев К.А., Горбенко А.В., Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Федорин М.М.,  
Лешонок А.Ю., Котелевская Е.Д., Костенко М.Б., Николаев Н.А.

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: julija-loseva1@yandex.ru*

Проблема этиологии хронического системного низкоинтенсивного воспаления является востребованной как для формирования популяционной оценки здоровья, так и для выделения групп риска по развитию хронических неинфекционных заболеваний, требующих специальных мер профилактики и укрепления здоровья, что послужило основой в том числе настоящего исследования. Цель исследования – определить уровень маркеров хронического системного низкоинтенсивного воспаления у условно здоровых лиц и выделить факторы риска развития хронического системного низкоинтенсивного воспаления. Обследованы 48 условно здоровых респондентов, проходивших профилактический медицинский осмотр в 2023 г. на базе БУЗОО ГП № 8. Выборка представлена респондентами в возрасте от 37 до 60 лет. Сбор информации проводился с использованием специально разработанного опросника, включающего данные об основных половозрастных, социально-демографических, бытовых особенностях по 46 признакам. По результатам исследования, у респондентов – условно здоровых лиц уровни провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-1 и противовоспалительного цитокина интерлейкин-10 не выходят за пределы рекомендованного референтного интервала. На основе обнаруженных корреляций маркеров воспаления можно выделить некоторые факторы риска развития хронического системного низкоинтенсивного воспаления: окружность талии, вес, продолжительность физической активности и такие социально-бытовые особенности, как площадь жилья, количество совместно проживающих взрослых и детей.

Ключевые слова: хроническое системное низкоинтенсивное воспаление, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , триметиламин N-оксид, C-реактивный белок, интерлейкины.

## MARKERS OF CHRONIC LOW-INTENSITY INFLAMMATION IN CONVENTIONALLY HEALTHY RESPONDENTS

Andreev K.A., Gorbenko A.V., Skirdenko Yu.P., Zorkina M.A., Fedorin M.M.,  
Leshonok A.Yu., Kotelevskaya E.D., Kostenko M.B., Nikolaev N.A.

*Omsk State Medical University, of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: rector@omsk-osma.ru*

The problem of the etiology of chronic systemic low-intensity inflammation is in demand both for the formation of population health assessment and for the identification of risk groups for the development of chronic non-communicable diseases, requiring special preventive and health promotion measures, which served as the basis, inter alia, for this study. The purpose of the study: to determine the level of markers of chronic systemic low-intensity inflammation in conventionally healthy individuals and to highlight risk factors of development of chronic systemic low-intensity inflammation. The survey covered 48 patients who underwent a preventive medical examination in 2023 on the basis of BUZOO GP 8. The sample was presented by respondents aged between 37 and 60. The information was collected using a specially designed questionnaire that included data on the main sex, socio-demographic, household characteristics on 46 grounds. According to the results of the study, in respondents - conventionally healthy individuals, the levels of inflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 and anti-inflammatory cytokine interleukin-10 do not exceed the recommended reference interval. Based on the found correlations of inflammation markers, it is possible to distinguish some risk factors for the development of chronic systemic low-intensity inflammation: waist circumference, weight, duration of physical activity and such social and domestic features as: area of housing, number of cohabiting adults and children.

Keywords: chronic systemic low-intensity inflammation, tumor necrosis factor- $\alpha$ , trimethylamine N-oxide, C-reactive protein, interleukin.

Воспаление является неотъемлемой частью иммунного механизма, который запускается в ответ на угрозу гомеостазу с целью нейтрализации чужеродных агентов и

инициирования восстановления поврежденных тканей. Воспаление представляет собой конечный процесс, который проходит, как только будет завершено восстановление ткани [1].

Последние десятилетия расширяется понимание термина «воспаление» за счет изучения системных звеньев этого процесса. Остро возникшее воспаление должно завершиться его разрешением под воздействием определенных медиаторов, таких как противовоспалительные цитокины, ингибиторы провоспалительных сигнальных каскадов, а также за счет снижения количества рецепторов к медиаторам воспаления и активации регуляторных клеток [2]. При хроническом низкоинтенсивном воспалении типовой процесс считается незавершенным, поскольку в крови продолжают циркулировать маркеры воспаления. Данное состояние вызвано постоянным воздействием пускового агента (триггера) или снижением количества противовоспалительных медиаторов, что представляет собой непрерывную вялотекущую активацию системного иммунного ответа. Такое воспаление характеризуется длительным течением, при этом процессы альтерации, экссудации и пролиферации протекают не последовательно, а одновременно в различных комбинациях [3].

В настоящий момент отсутствует общепринятый термин, характеризующий этот процесс. Используются варианты: хроническое системное низкоинтенсивное воспаление (ХСНВ); слабое воспаление; системное воспаление.

ХСНВ рассматривается как реакция иммунной системы на длительную персистенцию повреждающего агента, которая проявляется только относительно небольшим повышением уровня провоспалительных цитокинов и активности клеток иммунитета [4].

Предполагают, что в развитии хронического низкоинтенсивного воспаления играют роль генетическая предрасположенность, висцеральное ожирение, изменения микробиоты и проницаемости кишечника, хронические инфекции и клеточное старение [5]. В свою очередь системное воспаление повышает риски и способствует возникновению хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые составляют около 3/4 причин смерти взрослого населения [5]. Изучение причин, вызывающих нарушение завершения воспаления как типового процесса, является востребованным для формирования популяционной оценки здоровья и для выделения групп риска по развитию ХНИЗ, требующих специальных мер профилактики и укрепления здоровья, что послужило основой в том числе настоящего исследования.

В настоящий момент известно, что уровень маркеров хронического низкоинтенсивного воспаления в плазме коррелирует с некоторыми модифицируемыми факторами, основными из которых являются условия проживания, индекс массы тела (ИМТ) и уровень физической активности [6, 7]. Однако исследования, посвященные определению уровня маркеров ХСНВ

у условно здоровых лиц и выделению факторов риска ХСНВ, авторами настоящей статьи не обнаружены.

Цель исследования – определить уровень маркеров ХСНВ у условно здоровых лиц и выделить факторы риска развития ХСНВ.

### **Материалы и методы исследования**

Данные представлены информацией о 48 условно здоровых респондентах, проходивших профилактический медицинский осмотр в 2023 г. на базе БУЗОО ГП № 8. Выборка представлена респондентами в возрасте от 37 до 60 лет. Медиана возраста 46 лет (IQR 11,5). В выборке имеется дисбаланс гендерной принадлежности: 39 женщин и 9 мужчин. Сбор информации проводили с использованием специально разработанного опросника, включающего данные об основных половозрастных, социально-демографических, бытовых особенностях по 46 признакам.

Для лабораторной оценки ХСНВ определяли уровни: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), С-реактивного белка (СРБ) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ, СРБ-ИФА-БЕСТ производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение уровня ТМАО производилось с помощью набора ELISA производства Cloud Clone Corp. (КНР).

Обработка результатов исследования и графический анализ данных выполняли при помощи программного пакета Microsoft Office 2019, а также языка программирования Python и специализированных библиотек анализа данных (NumPy, Pandas, Seaborn, Matplotlib, SciPy) на платформе IDE Visual Studio Code. При описании данных в качестве мер центральной тенденции используются медиана (Me) и межквартильный интервал (IQR). При оценке силы корреляционной связи: корреляцией слабой силы считали  $|0,01-0,29|$ , корреляцией средней силы считали  $|0,3-0,7|$ , корреляция более 0,7 – рассматривалась как сильная. Статистически значимыми считали результаты сравнения и корреляционного анализа при  $p \leq 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Учитывая гендерный дисбаланс в выборке, матрица корреляций наблюдаемых признаков приведена для всей выборки и для женщин в отдельности (рис. 1 и 2).



Рис. 1. Матрица корреляций наблюдаемых признаков. Вся выборка



Рис. 2. Матрица корреляций наблюдаемых признаков. Женщины

Недельная физическая активность респондентов составила от 0 до 56 ч. Медиана длительности физической активности 2 ч (IQR 7,1). Треть участников (35,4 %) заявили об

отсутствии физической активности в своем распорядке дня. Самым распространенным видом активности отмечена ходьба (58,35 %).

ИМТ участников исследования был в пределах от 17,1 кг/м<sup>2</sup> до 41,5 кг/м<sup>2</sup> (Me = 25 кг/м<sup>2</sup>, IQR 6,2). Градация обследованных по показателю ИМТ приведена в таблице.

Распределение респондентов по индексу массы тела

<b>Масса тела</b>	<b>Количество, абс., % n = 48</b>
Нормальная	21 (43,75)
Избыточная масса тела	15 (31,25)
Ожирение 1 степени	6 (12,5)
Ожирение 2 степени	3 (6,25)
Ожирение 3 степени	1 (2,08)
Недостаточная масса тела	2 (4,17)

Абсолютное большинство (83,3 %) участников исследования проживали в благоустроенной квартире, средняя площадь 57,7 м<sup>2</sup>, медианное значение количества людей, проживающих на одной площади – 2 (IQR 2). Более половины участников исследования проживали без детей (56,2 %).

Никогда не курили 65,6 % участников исследования. Большая часть (75 %) респондентов потребляло менее 1 ед. алкоголя.

Треть участников (66 %) исследования перенесли коронавирусную инфекцию с легким течением в предыдущем году. Менее половины участников исследования принимали в прошлом антибактериальные препараты (45 %), треть (33,3 %) – нестероидные противовоспалительные препараты.

Для лабораторной оценки ХСНВ определяли уровни нескольких маркеров, в том числе ФНО- $\alpha$ , который является важнейшим компонентом нормального иммунного ответа, однако чрезмерное его производство признано триггерным при индукции ряда заболеваний. Известно, что ФНО- $\alpha$  оказывает катаболическое воздействие на адипоциты: индукцию экспрессии матричной РНК ФНО- $\alpha$  наблюдали в жировой ткани у грызунов с ожирением. Экспрессия адипокинов также варьирует в зависимости от места депо жировой ткани, особенно она выражена при висцеральном ожирении [8].

У респондентов настоящего исследования уровень ФНО- $\alpha$  находился в диапазоне 0,3–4,6 пг/мл (Me = 1,64, IQR 1,9), что укладывается в референтный интервал, заявленный

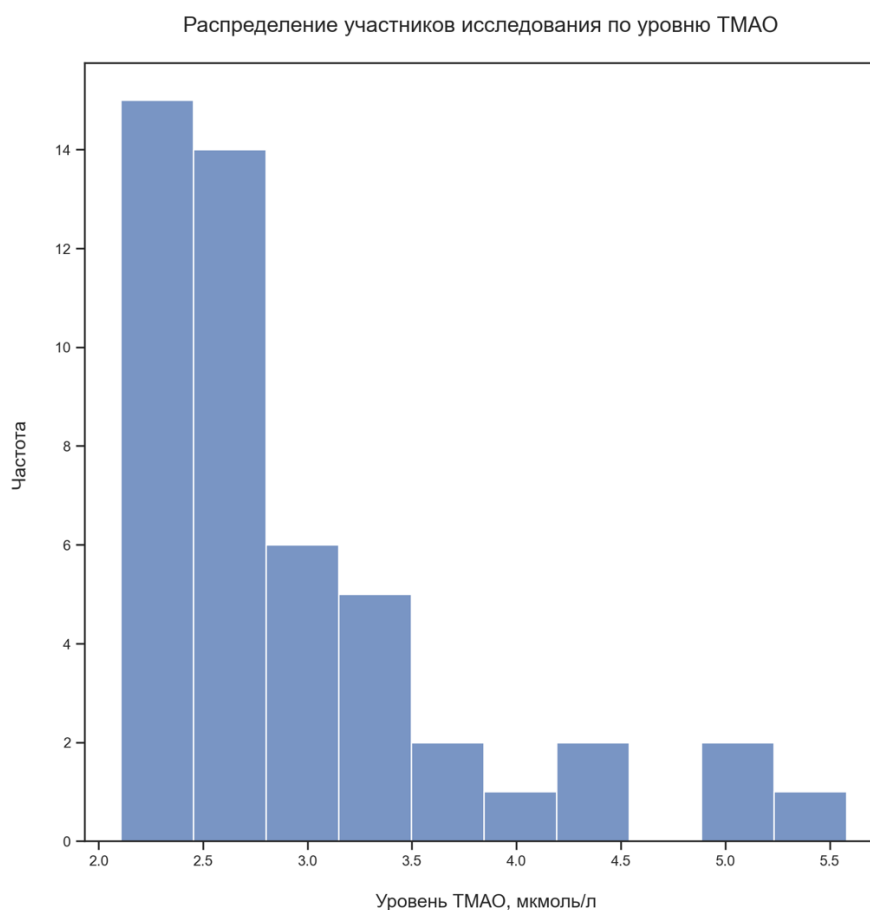
производителем (0–6 пг/мл). В настоящем исследовании обнаружена положительная корреляция средней силы ФНО- $\alpha$  с окружностью талии, весом и площадью жилья (рис. 1), у женщин дополнительно ФНО- $\alpha$  положительно коррелирует с количеством совместно проживающих лиц (рис. 2).

Лабораторное определение триметиламин-N-оксида (ТМАО) у здоровых лиц представляет интерес в связи с отсутствием в настоящий момент исследований, демонстрирующих референтные значения ТМАО как низкомолекулярного соединения, относящегося к классу оксидов аминов. Он является метаболитом кишечной микробиоты, образуется в организме человека из холина, бетаина и карнитина. По данным исследования авторов было отмечено, что ТМАО усиливает накопление холестерина в макрофагах, гиперреактивность тромбоцитов и усугубляет нарушение толерантности к глюкозе, блокируя сигнальный путь инсулина в печени, что ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [9].

Существует большой потенциал по коррекции уровня ТМАО при изменениях качественного и количественного состава микробиоты кишечника, учитывая, что ТМАО является кишечным метаболитом. Для этого используются пробиотические препараты и диета с учетом ДИ (Dietary inflammatory index) [10], их роль в профилактике заболеваний, ассоциированных с ХСНВ, еще предстоит изучить.

У респондентов данного исследования уровень ТМАО был в пределах от 2,1 до 5,6 мкмоль/л ( $Me = 2,7$  мкмоль/л, IQR 0,9). Полученная информация об уровне ТМАО важна в качестве сравнительного параметра при изучении процессов, в которых этот маркер играет роль, тем более что производитель реактива для определения этого метаболита не указывает референтный диапазон его значений у условно здоровых лиц, а по данным единичных исследований значение ТМАО для здоровых людей рассматривается как в диапазоне от 3 до 4 мкмоль/л, так и в диапазоне от 2 до 29 мкмоль/л [9]. Нами обнаружена слабая положительная корреляция ТМАО с социально-бытовыми условиями (в частности, с площадью жилья).

Полученные результаты по уровню ТМАО у условно здоровых лиц имеют ценность в качестве сравнительного параметра при изучении процессов, в которых ТМАО, возможно, играет роль (рис. 3).



*Рис. 3. Гистограмма распределения частоты встречаемости уровня ТМАО у условно здоровых лиц*

Известно, что ИЛ-1 является ключевым медиатором иммунитета на перекрестке разнообразных путей микробного распознавания и активации функции лимфоидных клеток. ИЛ-1 выступает в качестве важного медиатора воспаления при таких заболеваниях, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительные заболевания кишечника, atopический дерматит и псориаз. Также ИЛ-1 является мощным индуктором ИЛ-6, который, в свою очередь, индуцирует выработку С-реактивного белка [11], что поддерживает хроническое системное воспаление низкой интенсивности. Повышенная продукция ИЛ-1 $\beta$  коррелирует с тяжестью заболевания при некоторых аутоиммунных и хронических воспалительных и дегенеративных патологиях.

У респондентов проведенного авторами исследования при статистической обработке выявлено распределение ИЛ-1 отличное от нормального:  $Me = 1$  пг/мл (IQR 0,24). Крайними значениями в выборке являются 1 и 2,8 пг/мл. Все значения укладываются в рекомендованный референтный диапазон для здоровых людей, заявленный производителем (0–11 пг/мл). Обнаружена положительная корреляция средней силы ИЛ-1 с СРБ, что является

закономерным процессом. У женщин дополнительно ИЛ-1 положительно коррелирует с количеством совместно проживающих детей.

ИЛ-4 является ключевым медиатором аллергического воспаления, а также участвует в аутоиммунных реакциях, обладает важной иммуномодулирующей активностью и оказывает влияние на В-клетки, эозинофилы, базофилы, моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки дыхательных путей, гладкомышечные клетки и кератиноциты. ИЛ-4 обладает способностью противодействовать провоспалительному иммунному ответу. Он подавляет синтез многих провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [12].

В нашем исследовании статистическое распределение ИЛ-4 оказалось также отличным от нормального:  $Me = 2,96$  пг/мл (IQR 1,1). В 90 % наблюдений диапазон значений для ИЛ-4 составил от 1,26 до 4,3 пг/мл. Крайними значениями в выборке являются 0,98 и 5,0 пг/мл. Около 6 % значений выходят за рекомендованный референтный диапазон для здоровых людей, заявленный производителем (0–4 пг/мл). Уровни ИЛ-4 положительно коррелируют с ИМТ, весом, уровнем СРБ (рис. 1).

Крайне важным и широко определяемым маркером ХСНВ является СРБ. СРБ представляет собой белок острой фазы, который синтезируется преимущественно в гепатоцитах, а также гладкомышечных клетках, макрофагах, эндотелиальных клетках, лимфоцитах и адипоцитах. СРБ демонстрирует повышенную экспрессию при воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит, некоторые сердечно-сосудистые заболевания и инфекции, но не является специфическим индикатором отдельного заболевания. Существует множество факторов, которые могут изменить исходные уровни СРБ, включая возраст, пол, статус курения, вес, уровень липидов и артериальное давление. Средний уровень СРБ в сыворотке крови у здорового европеоида составляет около 0,8 мг/л, но этот базовый уровень может сильно варьироваться у разных людей из-за других факторов, включая полиморфизм в гене СРБ [13].

В проведенном исследовании выявлено распределение СРБ, отличное от нормального:  $Me = 2,9$  мг/л (IQR 5,6). В 90 % наблюдений диапазон значений для СРБ составил от 1,0 до 10,0 мг/л. Крайними значениями в выборке являются 0,5 и 10 мг/л. Рекомендованный референтный диапазон для здоровых людей, заявленный производителем, 0–8 мг/л. Около 10 % значений выходит за пределы рекомендованного производителем диапазона.

Уровни СРБ положительно коррелируют с уровнями других маркеров хронического низкоинтенсивного воспаления ИЛ-1 и ИЛ-4 (рис. 1); у женщин дополнительно с ИМТ (рис. 2). Также обнаружена отрицательная корреляция с временем физической активности и площадью жилья (рис. 1).



Цитокины семейства ИЛ-6 участвуют во многих реакциях организма, включая стимуляцию В-клеток и индукцию синтеза белков острой фазы. Известно, что ИЛ-6 высвобождается жировой тканью, наряду с другими провоспалительными цитокинами. Происходит индуцирование воспалительного процесса и активация макрофагов.

Исследования препаратов, блокирующих ИЛ-6, демонстрируют замедление прогрессирования ревматоидного артрита, однако глобальная блокада ИЛ-6 приводит к повышенной восприимчивости к бактериальным инфекциям, а также к увеличению сывороточного холестерина, триглицеридов сыворотки и увеличению веса.

В представляемом исследовании было выявлено, что распределение ИЛ-6 отличается от нормального:  $Me = 1,26$  пг/мл (IQR 1,2). В 90 % выборки значения для ИЛ-6 составили от 0,35 до 5,0 пг/мл. Крайними значениями в выборке являются 0,35 и 20,62 пг/мл. Около 4 % значений выходят за рекомендованный референтный диапазон для здоровых людей, заявленный производителем (0–10 пг/мл). По результатам исследований, уровни ИЛ-6 в крови здоровых лиц обнаруживаются в более узком диапазоне: 1–5 пг/мл [14].

По нашим данным, обнаружена положительная корреляция ИЛ-6 с возрастом и временем физической активности.

ИЛ-10 экспрессируется широким спектром типов клеток как врожденного, так и адаптивного звена иммунной системы, включая макрофаги, моноциты, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, естественные клетки, клетки-киллеры, CD4 + и CD8 + Т-клетки и В-клетки. ИЛ-10 представляет собой иммунорегуляторный цитокин, обладающий противовоспалительными, иммуностимулирующими свойствами. Цитокины семейства ИЛ-10 выполняют важные функции по поддержанию тканевого гомеостаза во время инфекции и воспаления посредством ограничения чрезмерных воспалительных реакций, усиления врожденного иммунитета и стимулирования механизмов восстановления тканей. Однако этот классический взгляд не может полностью описать плеiotропную роль цитокина. ИЛ-10 также может стимулировать иммунные реакции, например, поддерживая активацию В-клеток и CD8 + Т-клеток. Причины этих, казалось бы, противоположных функций во многом неясны. Одно из исследований показало, что источник клеток и микроокружение влияют на функцию ИЛ-10 [15].

У респондентов исследования обнаружено распределение ИЛ-10, отличающееся от нормального:  $Me = 1$  пг/мл. В 90 % наблюдений значения для ИЛ-10 составили от 0,35 пг/мл до 5,0 пг/мл. Крайними значениями в выборке являются 1 и 21,19 пг/мл. Абсолютно все значения укладываются в рекомендованный референтный диапазон для здоровых людей, заявленный производителем (0–31 пг/мл). Обращает на себя внимание отрицательная корреляция ИЛ-10 и окружности талии.

## **Заключение**

1. У респондентов исследования – условно здоровых лиц уровень провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 не выходит за пределы рекомендованного референтного интервала.

2. Уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6, СРБ и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у небольшого количества условно здоровых респондентов выходят за пределы нормы, что может свидетельствовать о субклинической активности ХСНВ.

3. У респондентов исследования зарегистрирован уровень ТМАО в пределах от 2,1 до 5,6 мкмоль/л ( $Me = 2,7$  мкмоль/л, IQR 0,9), что может быть использовано в качестве контрольных значений для дальнейших исследований.

4. Обнаруженные корреляции позволяют рассматривать в качестве потенциальных факторов риска развития ХСНВ: окружность талии, вес, продолжительность физической активности и такие социально-бытовые особенности, как площадь жилья, количество совместно проживающих взрослых и детей.

## **Список литературы**

1. Varela M.L., Mogildea M., Moreno I., Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism // *Inflammation*. 2018. Vol. 41, Is. 4. P. 1115–1127. DOI: 10.1007/S10753-018-0739-1.

2. Leri M., Scuto M., Ontario M.L., Calabrese V., Calabrese E.J., Bucciantini M., Stefani M. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, Is. 4. P. 1250. DOI: 10.3390/IJMS21041250.

3. Rohleder N. Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects // *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 105. P. 164–171. DOI: 10.1016/J.PSYNEUEN.2019.02.021.

4. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Джадхав С.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 5. С. 29–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ECG-165-5-29-41.

5. Nejatizadeh A., Eftekhar E., Shekari M., Farshidi H., Davoodi S.H., Shahmoradi M., Poustchi H., Ghanbarnejad A., Aghamolaei T., Yousefi H., Rafati S. Cohort profile: Bandar Kong prospective study of chronic non-communicable diseases // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, Is. 5. P. e0265388. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0265388.

6. Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G.A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes // *Front. Physiol.* 2020. Vol. 10. DOI: 10.3389/FPHYS.2019.01607.

7. Liu S., Li L., Lou P., Zhao M., Wang Y., Tang M., Gong M., Liao G., Yuan Y., Li L., Zhang J., Chen Y., Cheng J., Lu Y., Liu J. Elevated branched-chain  $\alpha$ -keto acids exacerbate macrophage oxidative stress and chronic inflammatory damage in type 2 diabetes mellitus // *Free Radic. Biol. Med.* 2021. Vol. 175. P. 141–154. DOI:10.1016/J.FREERADBIOMED.2021.08.240.

8. Cui G., Fan Q., Li Z., Goll R., Florholmen J. Evaluation of anti-TNF therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease: Current and novel biomarkers // *EBioMedicine.* 2021. Vol. 66. DOI: 10.1016/J.EBIOM.2021.103329.

9. Zhou X., Jin M., Liu L., Yu Z., Lu X., Zhang H. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction // *ESC Hear. Fail.* 2020. Vol. 7. P. 188–193. DOI: 10.1002/EHF2.12552.

10. Зорькина М.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Федорин М.М. Могут ли эубиотики участвовать в модуляции течения фибрилляции предсердий? // *Медицинский оппонент.* 2022. № 4 (20). С. 63–66.

11. Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. IL-1 and related cytokines in innate and adaptive immunity in health and disease // *Immunity.* 2019. Vol. 50, Is. 4. P. 778. DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2019.03.012.

12. Ho I.C., Miaw S.C. Regulation of IL-4 Expression in Immunity and Diseases // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 941. P. 31–77. DOI: 10.1007/978-94-024-0921-5\_3.

13. Herwald H., Egesten A. C-reactive protein: More than a biomarker // *J. Innate Immun.* 2021. Vol. 13, Is. 5. P. 257. DOI: 10.1159/000519091.

14. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018. Vol. 10, Is. 2. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A028415.

15. Bedke T., Muscate F., Soukou S., Gagliani N., Huber S. Title: IL-10-producing T cells and their dual functions // *Semin. Immunol.* 2019. Vol. 44. P. 101335. DOI: 10.1016/J.SMIM.2019.101335.