

Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко, Н.О. Рижкова, С.М. Кожухов, Л.В.Якушко

Цитокіновий профіль мононуклеарів у хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений серцевою недостатністю

Між про- і протизапальними компонентами імунної системи людини існує динамічний баланс. Його порушення є важливим механізмом у патогенезі багатьох патологічних станів, зокрема серцевої недостатності. Метою нашої роботи було вивчення секреції цитокінів мононуклеарами хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений (1-ша група) і ускладнений (2-га група) гострою серцевою недостатністю, і визначення балансу про-(ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8) і протизапальних (ІЛ-10) чинників при розвитку гострої серцевої недостатності. Отримані результати показали, що у хворих 1-ї групи спостерігається початково високий вміст як прозапальних цитокінів, так і протизапального ІЛ-10. У динаміці спостереження до 10-ї доби знижується вміст ІЛ-6, але підвищується ФНП- α і ІЛ-10. У хворих 2-ї групи початково був високий вміст ФНП- α і ІЛ-6 і знижений порівняно з хворими 1-ї групи вміст ІЛ-8 і ІЛ-10. У цій групі хворих реєструється подальше підвищення вмісту всіх прозапальних цитокінів і зниження протизапального ІЛ-10. Баланс про- і протизапальних цитокінів відображає індекс запальної активності, що визначається за формулою (ФНП- α +ІЛ-6+ІЛ-8)/ІЛ-10 і свідчить про те, що у хворих 1-ї групи нормалізується цитокіновий баланс, що супроводжується зниженням індексу, тоді як у хворих 2-ї групи індекс до 10-ї доби підвищувався.

Ключові слова: мононуклеари, цитокіни, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

ВСТУП

Нині участь мононуклеарних клітин (лімфоцитів, моноцитів/макрофагів) у патогенезі атеросклерозу є доведеною [17]. Інфільтрація макрофагами – це початковий етап формування атеросклеротичної бляшки. І хоча механізми дестабілізації бляшки в основному відносяться до процесів, що відбуваються всередині неї, моноцити та лімфоцити, котрі циркулюють у периферичній крові, також здатні генерувати і секретувати медіатори, що залучаються до процесів дестабілізації, включаючи запалення, матриксну деградацію і тромбогенез. Взаємодія мононуклеарів з іншими клітинами крові ендотеліальними і гладеньком'язовими клітинами стінки судини реалізуються при безпосередньому контакті за допомогою цитокінів [12]. Перед залученням моноцитів до патогенезу гострого

інфаркту міокарда (ГІМ) вони проходять фенотипічну трансформацію, що призводить до їх активації. Цей процес здійснюється через CD14 і Toll-подібні рецептори, що розпізнають ліпополісахариди (ЛПС), ліпопротеїди низької щільності, С-реактивний білок, а також ендогенні молекули пошкоджених тканин і цитокіни, які продукуються на початкових етапах захворювання іншими клітинами. Стимуляція Toll-подібних рецепторів активує цілу низку кіназ, що спричинює активацію прозапального ядерного чинника транскрипції (nuclear factor – NF- κ B), який знаходиться в цитозолі клітин під впливом інгібіторів. Надалі цей чинник транслокується в ядро клітини і активує гени цитокінів, результатом чого є секреція прозапальних інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-8, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), а також регулюючого цей процес протизапального ІЛ-10. Таким чином

© Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко, Н.О. Рижкова, С.М. Кожухов, Л.В.Якушко

моноцити залучаються до запального каскаду при ГІМ [5, 13]. У цьому процесі активно беруть участь і лімфоцити. Після антигенної стимуляції CD4+ Т-клітини диференціюються в Т-хелпери 1-го і 2-го типу, які характеризуються секрецією різних цитокинів. Т-хелпери 1-го типу секретують прозапальні цитокини (ФНП- α , інтерферон- γ , ІЛ-2, ІЛ-12), а Т-хелпери 2-го типу – протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13) [4]. При цьому дисбаланс про- і протизапальних цитокинів може мати несприятливі наслідки в розвитку ускладнень при ГІМ, зокрема серцевій недостатності [19].

Метою нашої роботи було вивчення цитокинового профілю мононуклеарів хворих на ГІМ і визначення балансу про- і протизапальних цитокинів при розвитку у цих хворих ГСН.

МЕТОДИКА

Обстежено 30 практично здорових осіб і 82 хворих з ГІМ, з яких 63 пацієнти (77 %) не мали клінічних проявів серцевої недостатності (1-ша група) і 19 чоловік (23 %), у яких інфаркт був ускладнений ГСН II класу за Killip (2-га група). Хворі отримували стандартну терапію з включенням реваскуляризації, β -блокаторів, антитромботичних чинників та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Пацієнтам з ГСН додавали діуретики і інгібітори альдостерону. У всіх обстежених визначали вміст цитокинів мононуклеарів у супернатантах клітин [11] під час надходження до стаціонару до проведення реперфузійної терапії і на 10-ту добу перебування в стаціонарі.

Концентрацію ІЛ-6 і ФНП- α оцінювали імуноферментним методом з використанням тест-систем “ProCon” (Росія), концентрацію ІЛ-8 і ІЛ-10 – “Biosource” Invitrogen Corporation (Канада) згідно з інструкцією виробника.

При статистичній обробці результатів використовували програму «Microsoft Excel». Для оцінки ступеня взаємозв'язку ознак вираховували коефіцієнт вибіркової кореляції (г).

Вірогідність відмінностей розраховували за критерієм *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що у хворих на ГІМ, не ускладнений ГСН (1-ша група), вміст усіх прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-6 і ІЛ-8) у мононуклеарах був високим (таблиця). Вміст протизапального ІЛ-10 у цілому по групі вірогідно не відрізнявся від норми. У 70 % хворих цей цитокин не перевищував норму (група 1А), в середньому – 105,4пг/мл \pm 27,9пг/мл. А у 30 % пацієнтів він суттєво перевищував контрольні значення (група 1Б) і становив – 667,1пг/мл \pm 81,8пг/мл.

У динаміці спостереження у вказаній групі пацієнтів серед прозапальних цитокинів достовірно підвищувався тільки вміст ФНП- α , тоді як ІЛ-6 навіть мав тенденцію до зниження, а ІЛ-8 істотно не змінювався.

Зміна вмісту протизапального ІЛ-10 на 10-ту добу залежала від його початкового рівня. У хворих у групі 1А цей показник підвищувався в 3–4 рази і становив 412,7пг/мл \pm 62,6пг/мл. Тоді як у пацієнтів групи 1Б він знижувався до 253,1пг/мл \pm 107,4пг/мл.

У хворих на ГІМ, ускладнений ГСН (2-га група), під час надходження до стаціонару концентрації ФНП- α і ІЛ-6 були високими, аналогічно 1-й групі. Вміст ІЛ-8, як і протизапального ІЛ-10, був значно нижчим порівняно з показниками 1-ї групи. Це є недостатнім для виконання мононуклеарами основних регуляторних функцій, що впливають на взаємозв'язок імунокомпетентних клітин як між собою, так і з іншими клітинами організму. Роль недостатності моноцитів і лімфоцитів у розвитку серцевої недостатності відзначають і інші автори [4, 9].

На 10-ту добу перебування хворих 2-ї групи у стаціонарі спостерігалось підвищення більшою чи меншою мірою вмісту всіх прозапальних цитокинів, на відміну від ІЛ-10, який в динаміці спостереження знижувався практично у всіх обстежуваних.

Оптимальну дію цитокінів визначає рівновага різних за біологічною активністю ІЛ, порушення цієї регуляції є умовою патологічних станів і хвороб. Прозапальним цитокінам мононуклеарів властива синергічна дія, вони контролюють усі етапи формування локального запалення. До них відносяться: а) продукція чинників активації гемокоагуляції [16, 18], б) індукція молекул адгезії клітин [3, 5], в) посилення активності нейтрофілів і моноцитів/макрофагів [3, 12], г) ініціація системної запальної відповіді і синтез білків гострої фази запалення в гепатоцитах [2], д) індукція морфологічних і функціональних змін в ендотеліальних клітинах [5, 8, 10].

ІЛ-10 відносять до протизапальних чинників, що контролюють дію прозапальних цитокінів. Він здатний модулювати численні клітинні процеси, які відіграють важливу роль у виникненні, прогресуванні і стабілізації атеросклеротичної бляшки [14], а також у регуляції метаболізму холестерину в макрофагах за рахунок стимуляції як зворотного його захоплення з модифікованих ліпопротеїнів, так і вилучення з клітин [7]. ІЛ-10 пригнічує вивільнення лізосомальних ферментів нейтрофілами і моноцитами, гальмує продукцію ними металопротейназ, пригнічує синтез прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6) і хемокінів (ІЛ-8 тощо) фагоцитуючими клітинами, перешкоджаючи транслокації NF- κ B. Цей цитокін здатний значно пригнічувати продукти окиснення, підсилювати синтез NO активованими макрофагами, підсилювати

експресію рецептора для чинника активації тромбоцитів нейтрофілами і моноцитами, перешкоджати програмуваній загибелі клітин – апоптозу, сприяє зростанню і диференціюванню моноцитів у макрофаги [21].

Експресія ІЛ-10 ідентифікована як на ранніх стадіях атерогенезу, так і в прогресуючій бляшці людини, де цей цитокін здатний обмежувати локальні запальні реакції. Переважно низький його вміст у хворих на ГІМ показаний і в інших працях [4, 20].

Дані літератури [15] свідчать про те, що катехоламіни в результаті гострих стресових ситуацій прямо залучаються до регуляції експресії ІЛ-10 у моноцитах, але не в лімфоцитах. Нами також отримана позитивна кореляція ($r=0,6$) вмісту ІЛ-10 у мононуклеарній суспензії з кількістю моноцитів, а не лімфоцитів у хворих 1-ї групи. В той час як моноцити, стимульовані ЛПС, продукують менше ІЛ-10 порівняно зі здоровими особами, прозапальні цитокіни експресуються в рівній кількості. ЛПС – головний антиген зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, індукує виражену імунну відповідь з високою продукцією прозапальних цитокінів. Тому вони переважають над протизапальними, зокрема, ІЛ-10 [6]. У зв'язку з цим припускають, що розвитку ГСН на фоні ГІМ сприяє попередній запальний, зокрема, інфекційний процес, який пригнічує секреторну здатність мононуклеарів периферичної крові [19].

Подібна картина спостерігалась у пацієнтів 2-ї групи, у яких вміст ІЛ-10 під час

Вміст цитокінів (пг/мл) мононуклеарів у хворих на гострий інфаркт міокарда

| Показники | Контрольна група (n=30) | 1-ша група (n=63) | | 2-га група (n=19) | |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|
| | | 1-ша доба | 10-та доба | 1-ша доба | 10-та доба |
| Фактор некрозу пухлин α | 43,8 \pm 7,3 | 123,6 \pm 15,8* | 226,0 \pm 36,8*,** | 151,8 \pm 28,6* | 217,7 \pm 49,1* |
| Інтерлейкін-6 | 611,4 \pm 127,2 | 2539,9 \pm 286,3* | 2256,6 \pm 236,4* | 2109,8 \pm 315,1* | 2892,1 \pm 550,6* |
| Інтерлейкін-8 | 1590,2 \pm 60,5 | 2442,5 \pm 299,4* | 2624,6 \pm 325,1* | 1453,5 \pm 252,2*** | 2071,9 \pm 317,7 |
| Інтерлейкін-10 | 169,7 \pm 34,7 | 265,8 \pm 59,4 | 367,1 \pm 57,1* | 122,8 \pm 35,9*** | 44,64 \pm 13,4*,**,*** |

*P<0,05 – достовірність відмінностей з контрольною групою, **P<0,05 – достовірність відмінностей між 1-ю і 10-ю добою, *** P<0,05 – достовірність відмінностей між 1-ю і 2-ю групами.

надходження до стаціонару вірогідно не відрізнявся від значень у контрольній групі, але до 10-ї доби він знижувався практично у всіх хворих.

Між про- і протизапальними компонентами імунної системи людини існує динамічний баланс. Порушення його є важливим механізмом у патогенезі багатьох патологічних станів, зокрема, прогресуванні серцевої недостатності [18].

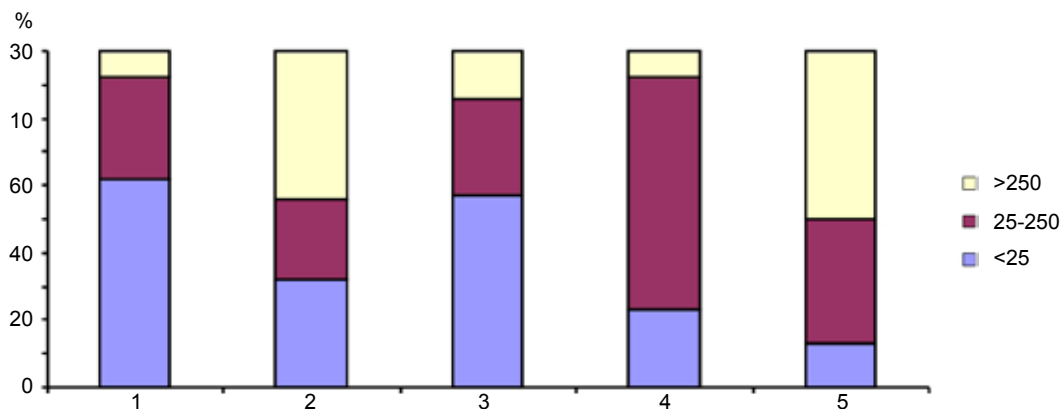
Тому ми визнали доцільним дослідити в групах обстежуваних співвідношення про- і протизапальних цитокінів, що вивчалися, – індекс запальної активності мононуклеарів (ІЗА). Пропонована формула обчислення ІЗА виглядає таким чином – $(\text{ФНП-}\alpha + \text{ІЛ-6} + \text{ІЛ-8}) / \text{ІЛ-10}$.

Отримані результати показали (рисунок), що у хворих на ГІМ, неускладнений ГСН (1-ша група), ІЗА знаходиться в широких межах (1,4 – 102133), але у основної маси пацієнтів він був або менше ніж 25 (32 %), або понад 250 (44 %). У динаміці спостереження до 10-ї доби цей показник знижувався у більшості хворих і основну масу склали пацієнти з ІЗА менше як 25 (57 %). Тільки у тих пацієнтів, у яких ІЗА за 1-шу добу був у край низьким (до 20) він підвищувався.

У хворих на ГІМ, ускладнений ГСН (2-га група), ІЗА під час надходження до ста-

ціонару у більшості обстежуваних (69 %) знаходився в межах 25–250, а до 10-ї доби спостерігалось його подальше підвищення практично у всіх пацієнтів. У результаті у 50 % хворих ІЗА був понад 250. Його підвищення було пов'язане, в основному, зі значним зниженням вмісту ІЛ-10.

Таким чином, у хворих на ГІМ, неускладнений (1-ша група) і ускладнений ГСН (2-га група), визначався різний цитокіновий профіль під час надходження хворих до стаціонару та різна його динаміка до 10-ї доби. Баланс про- і протизапальних цитокінів відображає ІЗА. Так, у більшості хворих 1-ї групи початково високий вміст прозапальних цитокінів спричинював і високий рівень ІЗА. В динаміці лікування спостерігалась нормалізація цитокінового балансу або, щонайменше, тенденція до неї за рахунок зниження вмісту прозапальних цитокінів і підвищення протизапального ІЛ-10. У хворих 2-ї групи початково помірний ІЗА до 10-ї доби підвищувався, що було зумовлено високою концентрацією прозапальних цитокінів і суттєвим зниженням ІЛ-10. Порушення цитокінопо-середкованих реакцій у клітинах імунної системи є важливою складовою частиною патологічного процесу і розвитку віддалених ускладнень.



Індекс запальної активності у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), ускладнений і неускладнений гострою серцевою недостатністю, в динаміці спостереження: 1 – контрольна група (практично здорові люди), 2, 3 – ГІМ, неускладнений серцевою недостатністю за 1-шу, 10-ту добу відповідно, 4, 5 – ГІМ, ускладнений серцевою недостатністю за 1-шу, 10-ту добу відповідно

**Т.І. Гавриленко, А.Н. Пархоменко,
Н.А. Рижкова, С.Н. Кожухов, Л.В. Якушко**

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ МОНОНУКЛЕАРОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Между про- и противовоспалительными компонентами иммунной системы человека существует динамический баланс. Его нарушение является важным механизмом в патогенезе многих патологических состояний, в частности сердечной недостаточности. Целью работы было изучение секреции цитокинов мононуклеарами больных острым инфарктом миокарда, неосложненного (1-я группа) и осложненного (2-я группа) острой сердечной недостаточностью, и определение баланса про-(ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10) факторов при развитии острой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда. Полученные результаты показали, что у больных 1-й группы наблюдается исходно высокое содержание как провоспалительных цитокинов, так и противовоспалительного ИЛ-10. В динамике наблюдения к 10-м суткам имеет место снижение содержания ИЛ-6, но повышение ФНО- α и ИЛ-10. У больных 2-й группы было исходно высокое содержание ФНО- α и ИЛ-6 и сниженное, по сравнению с больными 1-й группы, ИЛ-8 и ИЛ-10. У больных этой группы регистрируется дальнейшее повышение содержания всех провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительного ИЛ-10. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов отражает индекс воспалительной активности, определяемый по формуле (ФНО- α +ИЛ-6+ИЛ-8)/ИЛ-10 и свидетельствующий о том, что у больных 1-й группы в динамике лечения происходит нормализация цитокинового баланса, сопровождающаяся снижением индекса, тогда как у больных 2-й группы индекс к 10-м суткам повышался.

Ключевые слова: мононуклеары, цитокины, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

**T.I. Gavrilenko, A.N. Parkhomenko,
N.A. Ryzhkova, S.N. Kozhukhov, L.V. Yakushko**

CITOKIN'S PROFILE OF MONONUCLEARS AT PATIENTS BY MYOCARDIAL INFARCTION, COMPLICATED CARDIAC INSUFFICIENCY

Between the pro- and antiinflammatory components of the immune system there is a dynamic balance, violation of which is an important mechanism of development of many pathological states, in particular, cardiac insufficiency. The purpose of the work was a study of secretion of cytokines by mononuclears in patients under myocardial infarction, uncomplicated (1 group) and complicated (2 group) acute cardiac insufficiency, and determination of balance between pro-(TNF- α , IL-6, IL-8) and antiinflammatory (IL-10) factors

in development of acute cardiac insufficiency in patients with myocardial infarction. The results indicate that in patients of group 1 there is initially a high level of both proinflammatory and antiinflammatory cytokines. After 10 days, we observed a decline in the IL-6 level and an increase in the TNF- α and IL-10 levels. In patients of group 2 we observed initially high levels of TNF- α and IL-6 and a reduced levels of IL-8 and IL-10, as compared to patients of group 1. In dynamics of supervision of this group, further increase of all proinflammatory cytokines and a decline of IL-10 was registered. Balance between the pro- and antiinflammatory cytokines reflects the index of inflammatory activity, determined by formula (TNF- α +IL-6+IL-8)/IL-10 and testifying that in patients of group 1 in the dynamics of treatment there is normalization of cytokin's balance, accompanied by decline of the index, while in patients of group 2 the index rose at 10th day.

Key words: mononuclears, cytokines, myocardial infarction, cardiac insufficiency.

National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology", National Academy of Medical Sciences, Kyiv.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Плиска О.І., Лазоришинець В.В., Захарова В.П., Лоскутов О.А., Труба Я.П., Книшов Г.В. Серцева недостатність збільшує кількість ускладнень, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – зменшують // *Фізіол. журн.* – 2006. – **52**, №2. – С.95–96.
2. Шахнович Р.М., Басинкевич А.Б. Маркеры воспаления и ОКС // *Кардиология СНД.* – 2005. - 3. – С.58–64.
3. Apostolakis S., Vogiatzi K., Amanatidou V., Spandidos D.A. IL-8 and cardiovascular disease // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – **84**. – P.353–360.
4. Bodi V., Sanchis J., Nunez J., Mainar L., Minana G., Benet I., Solano C., Chorro F.J., Llacer A. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread // *Amer. Heart J.* – 2008. – **156**. – P.1065–1073.
5. Chavez-Sanchez L., Chavez-Rueda K., Legorreta-Haquet M.V., Zenteno E., Ledesma-Soto Y., Montoyo-Dias E., Tesoro-Cruz E., Madrid-Miller A., Blanco-Favela F. The activation of CD14, TLR4 and TLR2 by mmLDL induces IL-1, IL-6 and IL-10 secretion in human monocytes and macrophages // *Lipid. Health. Dis.* – 2010. – **9**. – P.117–119.
6. van Haelst P.L., Tervaert J.W., Bijzet J., Balje-Volkers C., May J.F., Langeveld B., Gans R.O. Circulating monocytes in patients with acute coronary syndromes lack sufficient interleukin-10 production after lipopolysaccharide stimulation // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – **138**. – P.364–368.
7. Han X., Kitamoto S., Lian Q., Boisvert W.A. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages // *J. Bio. Chem.* – 2009. – **284** (47). – P.32950–32958.
8. Hung M.J., Cherng W.J., Hung M.Y., Wu H.T., Pang J.H. Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized caveolin-1 in human vascular endo-

- thelial cells // *J. Hypertens* . -2010. – **28** (5). – P.940–951.
9. Lee W.W., Marinelli B., van der Laan A.M., Sena B.F., Gorbatov R., Leuschner F., Dutta P., Iwamoto Y., Ueno T., Beigeneman M.P., Niessen H.W., Piek J.J., Vinegoni C., Pittet M.J., Swirski F.K., Tawakol A., Carli M.D., Weissleder R., Nahrendorf M. PET/MRI of inflammation in myocardial infarction// *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2012. – **59** (2). – P.153–163.
 10. Lee S.Y., Zaska A.M., Novellino T., Danila D., Ferrari M., Conyers J., Decuzzi P. Probing the mechanical properties of TNF- α stimulated endothelial cell with atomic force microscopy // *Int. J. Nanomedicine*. – 2011. – **6**. – P.179–195.
 11. Manual of Clinical Laboratory Immunology/ Ed. Rose N.R., Macario E.C., Folds J.D., Lane H.C., Nakamura R.M. – Washington: ASM PRESS, 1997. – 1255 p.
 12. Mehra V.C., Ramgolam V.S., Bender J/R/ Cytokines and cardiovascular disease // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – **78**. – P.805–818.
 13. Methé H., Kim J.O., Kofler S., Weis M., Nabauer M., Koglin J. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome // *Circulation* . – 2005. – **111**. – P.2654–2661.
 14. Potteaux S., Esposito B., van Oostrom O., Brun V., Ardouin P., Groux H., Tedgui A., Mallat Z. Leukocyte-derived interleucine 10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – **24** (8). – P.1474–1478.
 15. Riese U., Brenner S., Docke W.D., Prosch S., Reinke P., Oppert M., Volk H.D., Platzer C. Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T-cells // *Mol. Cell. Biochem.* – 2000. – **212**. – P.45–50.
 16. Schuett H., Luchtefeld M., Grothusen C., Grote K., Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signaling in atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* – 2009. – **102** (2). – P.215–222.
 17. Shantsila E., Lip G Monocytes in acute coronary syndromes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – **29**. – P.1433–1438.
 18. Vaddi K., Nicolini F.A., Mehta P., Mehta J.L. Increased secretion of TNF- α and Interferon- γ by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease // *Circulation*. – 1994. – **90**. – P.694–699.
 19. Wrigly B.J., Lip G.Y., Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – **13** (11). – P.1161–1171.
 20. Wyss C.A., Neidhart M., Altwegg L., Spanaus K.S., Yonekawa K., Wischnowsky M.B., Corti R., Kucher N., Roffi M., Eberli F.R., Amman-Vesti B., Gay S., Eckardstein A., Luscher Th., Maier W. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* – 2010. – **31**. – P.1457–1469.
 21. Zimmerman M.A., Reznikov L.L., Raeburn C.D., Selzman C.H. Interleukin-10 attenuates the response to vascular injury// *J. Surg. Res.* – 2004. – **121**(2). – P.206–213.

Нац. наук. центр «І-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»
НАМН України, Київ
E-mail: tala.ruzh@mail.ru

Матеріал надійшов
до редакції 23.03.2012