Е. К. ГОРДЕЕВА, А. Х. КАДЕ

КОРРЕКЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявить динамику уровня цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) и гормонов (кортизол, АКТГ, β-эндорфины) в процессе стандартного лечения и при комбинированном использовании ТЭС-терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Материалы и методы. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (n=30) – лечение стенокардии по протоколу и 2-я (n=30) – комбинированное лечение стенокардии по протоколу и применение ТЭС-терапии.

Результаты. Показано, что у пациентов 1-й группы не нормализуется уровень исследуемых цитокинов. Во 2-ой группе пациентов уровень исследуемых цитокинов статистически значимо уменьшался (p≤0,01), а содержание АКТГ, кортизола и β-эндорфина статистически значимо (p≤0,01) возрастало.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при комбинированном применении ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов, происходит коррекция цитокинового дисбаланса и гормонального профиля, что указывает на необходимость её использования при лечении стенокардии.

Ключевые слова: стенокардия, ТЭС-терапия, цитокины, АКТГ, кортизол, β-эндорфин

Для цитирования: Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(3): 51-55. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-51-55

For citation: Gordeeva E.K., Kade A.Kh. Correction of cytokine and hormonal imbalance in the treatment of stable angina. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 25(3): 51-55. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-51-55

E. K. GORDEEVA, A. KH. KADE

CORRECTION OF CYTOKINE AND HORMONAL IMBALANCE IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS

Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To evaluate the dynamics of cytokine status (IL-1ß, IL-4, IL-6, IL-10) and hormonal profile (cortisol, ACTH, β-endorphins) in patients with stable angina II-III functional class in the course of standard treatment and combined use of TES-therapy.

Materials and methods. All patients were divided into 2 groups: 1st (n=30) therapy of angina according to the Protocol and 2nd (n=30) combined therapy of angina according to the Protocol and TES-therapy.

Results. The results showed that normalization of the studied cytokines level in patients of the 1st group is not improved. In the 2nd group of patients statistically the levels of the studied cytokines was significantly decreasing (p≤0.01) and the levels of ACTH, cortisol and β-endorphin were significantly (p≤0.01) increasing.

Conclusion. The obtained results suggest that TES-therapy conducted in the 2nd group of patients, contributes to the correction of cytokine imbalance and hormonal profile, which indicates the necessity of its inclusion in standard therapy of angina.

Keywords: angina, TES-therapy, cytokines, ACTH, cortisol, β-endorphin

Введение

В общей структуре смертности населения РФ среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) около 85% обусловлены ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [1]. Смертность взрослого населения наиболее часто связана с ИБС [2]. В России ИБС − самая частая причина обращаемости в медицинские

учреждения − 28% случаев. В РФ 10 млн. трудоспособного населения болеют ИБС, более чем треть из них стабильной стенокардией (данные ГНИЦ профилактической медицины). Ежегодная общая смертность среди больных стенокардией составляет 1,2-2,4% [3].

Воспаление занимает ключевую позицию в патогенезе атеросклероза коронарных артерий, который составляет патоморфологическую основу ИБС. Развитие воспалительного процесса происходит на местном и системном уровне – системная воспалительная реакция (СВР). СВР и является главным фактором формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и разрыва. Она чаще всего протекает субклинически [4]. На начальных стадиях атеросклероза в стенках кровеносных сосудов уже развиваются признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса.

Воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты) обнаруживаются уже на начальных стадиях атерогенеза, когда происходит внутри- и внеклеточное отложение липидов и образуются липидные пятна. Активируясь, эти клетки секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ, вызывающих прогрессирование формирования атеросклеротических очагов.

У больных ИБС воспаление не ограничивается зоной атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Воспалительная реакция сопровождается повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления и носит системный характер [4]. Активность воспалительного ответа, оценивается по уровню биомаркеров. Согласно данным многочисленных исследований, интерлейкины (ИЛ) являются воспалительными маркерами, ассоциированными с атеросклерозом [5, 6].

Цитокины условно делятся на: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β) в зависимости от влияния на развитие воспалительного процесса [7].

Цитокины модулируют функции сердечно-сосудистой системы. Они оказывают отрицательное инотропное действие, активируют ремоделирование сердечной мышцы и запускают апоптоз кардиомиоцитов. Противовоспалительные цитокины, угнетая секрецию провоспалительных цитокинов, снижают выраженность воспалительного ответа и уменьшают повреждение тканей.

В основе стратегии лечения стенокардии лежит улучшение прогноза и качества жизни больного за счет уменьшения частоты приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда. Возможно выделение двух основных направлений лечения стенокардии: медикаментозная терапия согласно международным стандартам и коронарная реваскуляризация. Однако на сегодняшний день все имеющиеся методы лечения недостаточно эффективны. Даже современная, качественно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет достичь у пациента приемлемого качества жизни. Кроме того, длительное применение лекарственных препаратов сопровождается развитием целого ряда побочных эффектов. Хирургические методы не всегда технически применимы, имеют ряд осложнений и высокую частоту рецидивов болезни: у 32-40% пациентов после КАГ в течение 6 месяцев и у 20-25% больных после КШ в течение 8-10 лет возобновляются приступы стенокардии, что обусловлено прогрессированием коронаросклероза. В связи с вышеизложенным, разработка новых подходов к лечению стабильной стенокардии является актуальной задачей.

ИБС рассматривается с позиции стрессового повреждения сердца. При этом включаются адаптационно-компенсаторные реакции ТЭС-терапии, сопровождающиеся избирательной активацией защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга. Этот метод оказывает комплексное, системное, гомеостатическое влияние, увеличивая возможность адаптации организма к повреждению [8]. В настоящее время известны антигипоксический, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того установлено влияние на синтез гипофизарных гормонов.

Мишенью лечебного воздействия ТЭС-терапии при лечении стенокардии напряжения является влияние на цитокиновые сети, стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы.

Цель исследования: изучение цитокинового статуса и гормонального профиля у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса и возможности их коррекции при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии.

Материалы и методы

В настоящей работе произведена оценка динамики содержания цитокинов (ИЛ-1β,-4,-6,-10) и гормонов (кортизол, АКТГ, β-эндорфины) у 60 пациентов находившихся на стационарном лечении по поводу планового лечения стабильной стенокардии напряжения II-III ФК в кардиологическом отделении ГБУЗ ККБ №2 Минздрава Краснодарского края города Краснодара. Диагноз стенокардии устанавливали, руководствуясь Международной статистической классификацией болезней (десятый пересмотр; МКБ-10, 1992; русский перевод – 1995), рекомендациями экспертов ВОЗ, 1998.

Критерии включения в исследование:

- возраст 50-75 лет, коронарный анамнез не менее 2 лет, наличие дислипопротеинемии;
- стабильная СН II-III ФК, верифицированная по характерному болевому синдрому, данным тредмил-теста;
- наличие правильного сердечного ритма;
- наличие информированного согласия больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

- опухоли ГМ, психические заболевания, эпилепсия, повреждения кожи в местах наложения электродов;
- наличие сложных нарушений ритма сердца, ИМ в анамнезе, СД, состояние после оперативного лечения (аорто-коронарное шунтирование);
- наличие ГБ 3-ей степени, при которой на фоне лечения у больного АД не достигает целевых значений, ХСН III-IV ФК (NYHA);
- отсутствие информированного согласия больного на исследования.

Все пациенты со ССН II-III ФК были рандомизированы на две группы случайным образом. Выделены следующие группы пациентов: 1-я группа – 30 пациентов со стенокардией, получавшие стандартное лечение согласно протоколу (Клинические рекомендации Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2016), 2-я группа – 30 пациентов, которым наряду со стандартным лечением проводили ТЭС-терапию.

Курс транскраниальной электростимуляции проводили аппаратом «ТРАНСАИР-03», который осуществляет стимуляцию прямоугольными импульсами электрического тока (частота 77 Гц, длительность импульсов – 3,5-4 мс [9], сила тока от 1 до 2,4 мА). Катод помещали на лоб, а сдвоенный анод – на сосцевидные отростки. Сеансы электростимуляции проводили ежедневно в дневные часы в течение 8 дней, с 1-го дня нахождения в стационаре.

Биохимические исследования проводились при поступлении в стационар и в динамике на 8-е сутки при выписке из стационара. Забор крови у пациентов проводился строго натощак, в утренние часы. Кровь в объеме 4 мл набирали из кубитальной вены в пластиковые вакуумные пробирки «Vacuette» с пробкой содержащие EDTA. Далее образцы центрифугировали (центрифуга ОП-12, Россия) 15 минут со скоростью 1500 об./мин. Надосадочную жидкость собирали и замораживали в криопробирках, хранили в холодильнике при −70°С. Иммуноферментный анализ (ИФА) осуществляли в ЦНИЛ – отдел клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровня интерлейкинов и кортизола в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск). Количественное определение уровня АКТГ в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора «DRG International Inc. ACTH ELISA» (USA). Количественное определение уровня β-эндорфина в плазме крови проводили ИФА с помощью набора «Uscn Life Science Inc.» (USA).

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики − программа «Statistica 6.0 for Windows» фирмы «Stat Soft, Inc.» и «Microsoft Office Excel 2010». Результаты, после статистической обработки, выражали как среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Сравнение зависимых выборок проводилось по непараметрическому критерию Вилкоксона, независимых – непараметрическим критерием Манна-Уитни с установлением уровня значимости *p≤0,05 и **p≤0,01.

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы в 1-е сутки нахождения в стационаре отмечено статистически значимое (p≤0,01) повышение содержания ИЛ-1β до 2,14±0,87 пг/мл – в 7,1 раза. На 8-е сутки терапии уровень ИЛ-1β составил 2,19±0,68 пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1-й группы, получавщих только стандартное лечение стенокардии по протоколу, статистически значимых изменений уровня ИЛ-1β не происходило. Во 2-й группе пациентов в 1-е сутки уровень ИЛ-1β составил 2,36±1,05 пг/мл, что было статистически значимо (p≤0,01) выше (в 7,9 раза) по отношению к контролю, а на 8-е сутки наблюдения он статистически значимо (p≤0,01) снизился до 1,05±0,07 пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартным лечением способствовало статистически значимому снижению уровня ИЛ-1β в 2,2 раза по отношению к 1-м суткам у пациентов этой группы.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы в 1-е сутки в стационаре составило 10,51±1,88 пг/мл. Это статистически значимо (p≤0,01) выше нормы в 7,5 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами 1-й группы уровень ИЛ-6 в крови статистически значимо (p≤0,01) снизился в 1,6 раза и составил 6,62±2,64 пг/мл; однако статистически значимо (p≤0,01) остался в 4,7 раза выше нормы. Во 2-й группе пациентов в 1-е сутки уровень ИЛ-6 составил 10,68±6,83 пг/мл, что было статистически значимо (p≤0,01) выше (в 7,6 раза) по отношению к контролю, к концу наблюдения за пациентами его содержание статистически значимо (p≤0,01) снижалось (в 2,2 раза) по отношению к 1-м суткам и составило 4,75±1,87 пг/мл, однако оставалось статистически значимо выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю (1,4±0,28 пг/мл). Таким образом, применение ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов вместе со стандартной терапией обеспечивает статистически значимое значительное снижение уровня ИЛ-6, что уменьшает его повреждающее действие.

Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов в 1-е сутки нахождения в стационаре составило 5,66±1,25 пг/мл, что статистически значимо (p≤0,05) выше нормы в 3,8 раза. На 8-е сутки стандартной терапии он статистически значимо не изменился и составил 5,13±1,40 пг/мл. Во 2-й группе на 1-е сутки содержание ИЛ-4 составило 5,10±1,04 пг/мл, что было статистически значимо (p≤0,01)

выше (в 3,4 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его уровень статистически значимо (p≤0,01) снизился (в 2,5 раза) по отношению к 1-м суткам и составил 2,07±0,50 пг/мл, т. е. был выше в 1,4 раза по отношению к контрольному значению.

У пациентов 1-й группы уровень ИЛ-10 в сыворотке крови составил 5,02±1,25 пг/мл. Это было статистически значимо (p≤0,01) выше нормы в 3,3 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами его содержание статистически значимо не изменилось и составило 4,10±1,10 пг/мл (в 2,7 раза выше контроля). Во 2-й группе, где проводилась ТЭС-терапия, уровень ИЛ-10 в день госпитализации был 4,26±0,91 пг/мл, что статистически значимо (p≤0,01) выше (в 2,8 раза) по отношению к контролю. В той же группе на 8-е сутки наблюдения он статистически значимо (p≤0,01) снизился (в 1,9 раза): до 2,21±0,24 пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало снижению уровня ИЛ-10 почти в 2 раза по отношению к первым суткам в этой группе.

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы отмечено статистически значимое (p≤0,01) снижение содержания АКТГ до 3,31±0,81 пг/мл, т.е. в 1,5 раза. На 8-е сутки терапии уровень АКТГ составил 2,26±0,63 пг/мл. Таким образом, за весь период лечения у пациентов 1-й группы, получавших только стандартное лечение стенокардии по протоколу, произошло статистически значимое (p≤0,01) снижение уровня АКТГ в 1,5 раза по отношению к его уровню при поступлении. У пациентов 2-й группы в 1-е сутки уровень АКТГ составил 3,41±2,10 пг/мл, что было статистически значимо (p≤0,01) ниже (в 1,4 раза) по отношению к контролю, а на 8-е сутки наблюдения он статистически значимо (p≤0,01) повысился до 5,30±3,46 пг/мл (в 1,6 раза по отношению к 1-м суткам у пациентов этой группы). Содержание кортизола в сыворотке крови у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар составило 519,41±68,37 нмоль/л. Это статистически значимо (p≤0,01) выше нормы в 1,5 раза. Цитокины, главным образом ИЛ-1, -6, проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер, повышают секрецию КТРГ и далее кортизола в пучковой зоне коры надпочечника. Кроме того ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 способны непосредственно стимулировать синтез кортизола в надпочечниках и усиливать его действие [10]. На 8-е сутки наблюдения за пациентами 1-й группы уровень кортизола в крови статистически значимо (p≤0,01) снизился в 1,7 раза и составил 311,16±73,96 нмоль/л. Под влиянием избытка выделяющихся ИЛ-1β, ИЛ-6 происходит подавление продукции кортизола [3, 10]. Во 2-й группе пациентов при поступлении в стационар уровень кортизола составил 524,79±151,44 нмоль/л, что было статистически значимо (p≤0,01) выше (в 1,6 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его содержание достоверно (p≤0,01) повысилось (в 1,2 раза) по отношению к 1-м суткам и составило 648,90±180,58 нмоль/л, однако оставалось статистически значимо выше (в 1,9 раза) по отношению к контролю (336,8±34,33 нмоль/л). Это связано со снижением уровня ИЛ-1β и ИЛ-6 [3, 10, 11].

Таким образом, применение ТЭС-терапии во 2-й группе пациентов, вместе со стандартной терапией, обеспечивает поддержание уровня кортизола. Кортизол препятствует развитию всех фаз воспаления (экссудация, пролиферация, рубцевание). Снижается синтез арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления типа простагландинов и лейкотриенов. Снижение противовоспалительного действия кортизола ведет к повышению уровня провоспалительных факторов, например ИЛ-6. Кортизол также обладает действием негативной обратной связи на ИЛ-1 [10, 12, 13].

У пациентов 1-й группы уровень β-эндорфина в сыворотке крови составил 2,51±0,67 пг/мл (при норме 7,22±1,75 пг/мл). Это было статистически значимо (p≤0,01) ниже нормы в 2,9 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами его содержание статистически значимо (p≤0,01) снижалось и составило 1,77±0,46 пг/мл (в 4,1 раза ниже контроля). Во 2-й группе пациентов, которым проводилась ТЭС-терапия, уровень β-эндорфина в день госпитализации составил 2,89±1,23 пг/мл, что было статистически значимо (p≤0,01) ниже (в 2,5 раза) по отношению к контролю. В той же группе на 8-е сутки наблюдения он статистически значимо (p≤0,01) повышался (в 1,6 раза) до 4,54±1,64 пг/мл по отношению к первым суткам в этой группе. Таким образом, применение ТЭС-терапии, наряду со стандартной терапие, способствовало достоверному (p≤0,01) повышению уровня β-эндорфина.

Заключение

Стандартное лечение пациентов 1-й группы со стенокардией напряжения II-III функционального класса не вызывает нормализации уровня основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6. Во 2-й группе пациентов при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровни основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) были достоверно (p≤0,01) ниже. Полученные результаты указывают, что комбинированное применение ТЭС-терапии снижает степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более выражено, чем одно стандартное лечение, предупреждая продолжение повреждающего действия провоспалительных цитокинов.

Таким образом, у пациентов со стенокардией напряжения II-III функционального класса при проведении, наряду со стандартным лечением, ТЭС-терапии отмечено статистически значимое (p≤0,01) повышение уровня АКТГ, кортизола и β-эндорфина в плазме крови и приближение их к нормальному уровню. Проведенные исследова-

ния гормонального статуса показали эффективность ТЭС-терапии в его нормализации и недостаточную эффективность проводимого стандартного лечения стенокардии по протоколу. Поэтому оправдано использование ТЭС-терапии комбинировано со стандартным лечением больных со стабильной стенокардией напряжения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(1): 4-7. [Oganov R.G. Vascular comorbidity: General approaches to prevention and treatment. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2015; 11(1): 4-7. (In Russ.)].

2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2014; 4: 4-9. [Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in the subjects of the Russian Federation. *Cardiology*. 2014; 4: 4-9. (In Russ.)].

3. Бондарь С.С., Логаткина А.В. и соавт. Иммунонейроэндокринные взаимосвязи у пациентов с ишемической болезнью сердца. *APRIORI. Серия: Естественные и технические науки*. 2015; 6: 8. [Bondar S.S., Lopatkina A.V. et al. Immunoneuroendocrine interactions in patients with coronary heart disease. *APRIORI. Series: Natural and technical sciences.* 2015; 6: 8. (In Russ.)].

4. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2015; 1: 11-14. [Oganov R.G. New opportunities to improve the quality and length of life in patients with stable ischemic heart disease. *Atmosphere. Cardiology News.* 2015; 1: 11-14. (In Russ.)].

5. Рагино Ю.И. и соавт. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Кардиология. 2007; 9: 62-67. [Ragino Yu.I. et al. The activity of inflammatory-destructive chan◘ges in the formation of unstable atherosclerotic plaque. Cardiology. 2007; 9: 62-67. (In Russ.)].

6. Sukhija R. et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99(7): 879-884.

7. Ковальчук Л.В. и соавт. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 640 с. [Kovalchuk L.V. and et al. *Clinical immunology and allergology with the basics of General immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 640 p. (In Russ.)].

8. Байкова Е.Е., Каде А.Х., Музлаев Г.Г., Лебедев В.П., Занин С.А. Динамика цитокинового статуса у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; 3: 15-19. [Baikova E.E., Kade A.Kh., Muzlaev G.G., Lebedev V.P., Zanin S.A. Dynamics of the cytokine status in patients with isolated traumatic brain injury of moderate and severe degrees of severity. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014; 3: 15-19 (In Russ.)].

9. Лебедев В.П. и соавт. Экспериментальная терапия алкогольного цирроза печени с помощью транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга. *Транскраниальная электростимуляция.* 2009; 3: 112-119. [Lebedev V.P. et al. Experimental therapy of alcoholic cirrhosis by transcranial electrical stimulation of endorphin brain structures. *Transcranial electrical stimulation.* 2009; 3: 112-119. (In Russ.)].

10. Boonen E., Bornstein S.R., Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(10): 805-815.

11. Гейн, С.В., Баева Т.А., Небогатиков В.О. Влияние бета-эндорфина на пролиферативную и секреторную активность спленоцитов in vivo. *Иммунология*. 2012; 2: 102-103. [Гейн, С.В., Баева Т.А., Небогатиков В.О. Влияние бета-эндорфина на пролиферативную и секреторную активность спленоцитов in vivo. *Иммунология*. 2012; 2: 102-103. (In Russ.)].

12. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Под редакцией академика Е.И. Чазова. М.: Практика; 2014. 776 с. [Guide to cardiology in four volumes. Volume 2: methods of diagnosis of cardiovascular diseases. Edited by academician E.I. Chazov. Moscow: Practice; 2014. 776 p. (In Russ.)].

13. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к helicobacter pylori при остром коронарном синдроме. *Российский кардиологический журнал.* 2011; 6(92): 43-46. Pavlov O.N. The connection between inflammation and the growth of the titer of antibodies to helicobacter pylori in acute coronary syndrome. *Russian Cardiological Journal.* 2011; 6(92): 43-46. (In Russ.)].

Поступила / Received 17.04.2018
Принята в печать / Accepted 21.05.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: *Гордеева Елена Керимовна; тел.: 8(918) 322-89-95; e-mail: ekgordeeva@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Мира, д. 44.*

Corresponding author: *Elena K. Gordeeva; tel.: 8(918) 322-89-95; e-mail: ekgordeeva@mail.ru; 44, Mira str., Krasnodar, Russia, 350063.*