

УДК 616.12-008.331.1+616.127-092+616.153.96+616-07:(001.18)+616-08:615

© Т. А. Кожанова, 2010.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т. А. Кожанова

Кафедра внутренней медицины №1 (заведующий кафедрой.- проф. А.А. Хренов),
Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»,
г. Симферополь.

CORRECTION OF CYTOKINE HOMEOSTASIS CHANGES AND OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Т. А. Kozhanova

SUMMARY

It has been shown that 43.8% of patients with hypertension induced cardiac remodeling had normal serum levels of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) while in 56.2% it was increased. Serum levels of interleukin- 1β (IL- 1β), interleukin-4 (IL-4) and tumor necrosis factor α (TNF- α) were increased compared in all patients compared to controls. But in group of patients with elevated TGF- $\beta 1$ they were higher than in group with normal levels of TGF- $\beta 1$. Culture of mononuclear cells from patients with increased TGF- $\beta 1$ levels shown significant reduction of IL- 1β and TNF- α when lipoflavon was added. To 33 patients with increased TGF- $\beta 1$ lipoflavon was added to standard antihypertensive treatment. After 6 months in this subgroup of patient significant improvement of left ventricular diastolic function (assessed by E/A, IVRT) was observed.

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ЗМІН ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗУ І ДІАСТОЛИЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Т. О. Кожанова

РЕЗЮМЕ

При дослідженні стану цитокінового профілю у хворих артеріальною гіпертензією було встановлено, що у 43,8% хворих гіпертонічним серцем сироватковий рівень трансформуючого росту $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) знаходиться в межах показника здорових осіб, а в 56,2 % він підвищений. Збільшення концентрації інтерлейкіну- 1β (ІЛ- 1β), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактора некрозу пухлини α (ФНО- α) в крові в порівнянні з контролем мало місце у всіх обстежених хворих і було достовірне вищим в групі пацієнтів з підвищенням плазмової концентрації активної форми ТФР- $\beta 1$. Отримані дані свідчать про значення активізації системи ТФР- $\beta 1$ в процесі формування гіпертонічного серця. Частині пацієнтів з підвищеним рівнем ФНО- $\beta 1$ в лікувальний комплекс був включений курс терапії ліпофлавоном. Вивчення рівнів ІЛ- 1β , ІЛ-4 і ФНО- α в культуральному середовищі культури мононуклеарних клітин до і після введення неї ліпофлавоном продемонструвало початково підвищений їх рівень у порівнянні з контролем і зниження вмісту ІЛ- 1β і ФНО- α після додавання лікарського препарату. Крім того, при дослідженні основних ехокардіографічних показників ремоделювання серця початково і через 6 місяців було виявлено достовірне поліпшення показників діастолічної функції лівого шлуночка (E/A, IVRT) в підгрупі додатково отримала ліпофлавоном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, цитокины.

Многочисленные исследования последних десятилетий посвящены различным аспектам патогенеза и лечения артериальной гипертензии (АГ). Это связано с высокой медицинской и социальной значимостью данной проблемы. В этих исследованиях показано, что длительное существование такого фактора «сверхнагрузки» как АГ характеризуется формированием особого типа ремоделирования сердца, сопровождающегося прогрессирующим увеличением

массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), дилатацией полостей сердца. Среди патофизиологических механизмов, лежащих в основе этих изменений – ремоделирование внеклеточного матрикса с развитием аномальной структуры миокарда, характеризующейся чрезмерным и непропорциональным интерстициальным фиброзом. Перечисленные факторы закономерно приводят к формированию диастолической и систолической дисфункции сердца, развитию и про-

грессированию сердечной недостаточности (СН) [6, 8, 10].

В настоящее время вызывают большой интерес механизмы ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миокарда при АГ. Среди факторов, принимающих участие в развитии гипертензивного сердца и ремоделировании ЭЦМ, особого внимания заслуживают медиаторы межклеточных взаимодействий: цитокины и факторы роста, также участвующие в воспалительных и репаративных процессах.

В то же время, в ряде исследований было показано, что существенными компонентами процесса гипертензивного поражения органов-мишеней являются воспаление и клеточная пролиферация [11, 17]. Существует достаточно много работ, посвящённых изучению роли цитокинов при острых и хронических формах ишемического повреждения миокарда [9, 15]. При этом, исследований, направленных на определение роли цитокиновых механизмов в формировании гипертонического сердца, проводилось значительно меньше и некоторые их данные противоречивы [1, 4].

Большие надежды на решение проблемы хронической СН связывают с дальнейшей разработкой «воспалительной» концепции развития и прогрессирования дисфункции миокарда при АГ [16].

Выделяют три основных аргумента в пользу разработки «антивоспалительных стратегий» при развитии СН на фоне АГ: существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов по мере прогрессирования заболевания (концепция совпадения дисбаланса цитокинового гомеостаза с «фенотипом» СН), потенциальная обратимость патологических эффектов провоспалительных цитокинов, прогрессирование ремоделирования миокарда и СН на фоне оптимальной антигипертензивной терапии у значительного количества больных [18].

При этом особое внимание, особенно в последние годы, уделяется нетоксичным полифенольным соединениям – флавоноидам, биологическая активность которых связана с их способностью взаимодействовать со свободными радикалами, инактивировать липидоксиды, липоксиды, опосредованно (через антиоксидантный эффект) модулировать цитокиновый потенциал, оказывать мембранопротекторное действие [5, 12, 20].

К числу флавоноидов относится и кверцетин, среди ряда водорастворимых форм которого особое место занимает липофлавонол – кверцетин, включенный в уникальную систему доставки – липосому. Последнее позволяет добиться высокой биодоступности, синергизма эффектов кверцетина и липосомальной формы фосфатидилхолина, что сопровождается усилением антиоксидантного, цитопротекторного, иммуномодулирующего и эндотелиопротекторного действия [3, 14].

Целью исследования явилось изучение возмож-

ности использования липофлавона для коррекции изменений цитокинового гомеостаза у больных АГ с ремоделированием миокарда и СН и оценка клинической эффективности включения данного препарата в комплекс лечения указанной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 89 больных АГ с наличием ремоделирования миокарда, обусловленного АГ. Из них 46 мужчин и 43 женщины. Возраст обследованных составил от 32 до 72 лет (в среднем $52,9 \pm 0,9$ года). При этом в исследование не включались больные, страдающие эндокринными, онкологическими, воспалительными, инфекционными или другими заболеваниями, способными повлиять на показатели системы ТФР- β и других определяемых цитокинов, а также больные, перенесшие инфаркт миокарда, с наличием гемодинамически значимых пороков сердца и хронических нарушений сердечного ритма, страдающие некоронарогенными заболеваниями сердца.

В контрольную группу были включены 20 человек без АГ, признаков ремоделирования миокарда и других выше перечисленных заболеваний. По возрастному-половому составу в контрольной группе не было существенных отличий от группы больных АГ.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, инструментальное (электрокардиография, эхокардиография с доплерографией) и лабораторное обследование.

Наличие структурного ремоделирования ЛЖ у обследуемых лиц устанавливали на основании данных трансэхокардиографической эхокардиографии в соответствии с критериями Американского эхокардиографического общества [13]. Для эхо- и доплерокардиографических исследований использовали ультразвуковую систему «SIM 5000 Plus» («Biomedica», Италия) и «Phillips HDI 4000».

Критериями ремоделирования сердца являлись наличие гипертрофии миокарда ЛЖ (массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Penn Convention [19]) и/или увеличение размеров полостей сердца. Всем исследуемым через 6 месяцев проводилось повторное эхокардиографическое исследование.

У всех обследованных лиц методом иммуноферментного анализа определяли сывороточные концентрации следующих цитокинов: ТФР- β 1 (тест-система «TGF β 1» производства «DRG Instruments GmbH»), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) (тест-система «Интерлейкин-1 бета» производства ООО «Цитокин», Россия), интерлейкина 4 (ИЛ-4) (набор «K080 ProCon П4» производства ООО «Протеиновый контур», Россия), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (набор «K020 ProCon TNF alpha» производства ООО «Протеиновый контур», Россия). Кроме того, проводилось исследование уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α в культуральной жидкости культуры мононуклеарных кле-

ток больных, до и после введения в культуральную среду липофлавона.

Все пациенты на протяжении исследования получали адекватную антигипертензивную терапию препаратами основных рекомендованных групп [7].

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы STATISTICA 6 (StatSoft, Inc., www.statsoft.com).

Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между соответствующими показателями оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Для оценки корреляционной зависимости между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями и корреляционные зависимости считались достоверными при $p < 0,05$.

Все исследования и измерения производились на оборудовании прошедшем метрологическую проверку и экспертизу.

От всех пациентов получено согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было обнаружено, что среди обследованных больных у части пациентов сывороточные уровни

ТФР- β 1, хотя и выше чем в контрольной группе, находятся в пределах нормы [2], также как и у всех лиц группы контроля (в среднем $5,53 \pm 0,34$ и $4,18 \pm 0,43$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых лиц), в то время как у других пациентов указанный показатель повышен (в среднем $8,89 \pm 0,20$ нг/мл; $p < 0,0005$ по сравнению с группой контроля и с группой больных с нормальными уровнями ТФР- β 1).

Это позволило разделить пациентов на 2 группы: 1-я группа – 39 (43,8%) больных АГ с физиологическим уровнем ТФР- β 1 в крови, 2-я группа – 50 (56,2%) больных АГ с повышенным уровнем ТФР- β 1 в крови.

Между указанными группами пациентов не отмечалось существенных различий по половому составу, возрасту, стажу и средней степени АГ.

Также не выявлено достоверных различий между группами по частоте назначения и средним дозам антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков). Сывороточные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в указанных группах больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сывороточные концентрации интерлейкина 1 β , интерлейкина 4, фактора некроза опухоли у больных артериальной гипертензией с различными уровнями трансформирующего фактора роста β 1

Группа	ИЛ-1 β , пг/мл ($M \pm m$)	ИЛ-4, пг/мл ($M \pm m$)	ФНО- α , пг/мл ($M \pm m$)
1-я группа (n=39)	$41,63 \pm 1,92$ $p < 0,001$	$19,15 \pm 0,85$ $p < 0,001$	$34,39 \pm 1,87$ $p < 0,001$
2-я группа (n=50)	$51,81 \pm 2,54$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$26,95 \pm 1,08$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$39,48 \pm 1,49$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Контрольная группа (n=20)	$30,93 \pm 1,74$	$12,13 \pm 0,94$	$22,34 \pm 1,09$

Примечания: p – показатель достоверности отличия от контрольной группы; p_1 – показатель достоверности отличия от 1-й группы.

Как видно из материала таблицы 1, повышение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в системном кровотоке имело место у больных как группы 1, так и группы 2. При этом если у больных группы 1 уровень ИЛ-1 β оказался повышен на 34,5% ($p < 0,001$), уровень ИЛ-4 – на 57,9% ($p < 0,001$), а ФНО- α – на 53,9% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, то у больных группы 2 – на 68,0% ($p < 0,001$), 121,8% ($p < 0,001$) и 76,7% ($p < 0,001$) соответственно. Отмечалось также, что уровни всех указанных цитокинов у больных группы 2 были существенно выше, чем у больных группы 1 ($p < 0,01$

для всех показателей). Эти данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень ТФР- β 1 у обследованной категории больных ассоциируется с дополнительным возрастанием активности указанных цитокинов с преимущественно провоспалительным вектором воздействия.

Следующим этапом исследование было изучение липофлавонозависимой динамики ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в культуральной жидкости культуры мононуклеарных клеток больных 1-й и 2-й групп. Для проведения эксперимента была взята кровь 20 пациентов

1-й группы и 24 пациентов 2-й группы. Данные выборки соответствовали общим характеристикам своих групп в целом по всем основным демографичес-

ким и клиническим характеристикам и сывороточным уровням изучаемых цитокинов. Основные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние липофлавона на уровни интерлейкина 1в, интерлейкина 4 и фактора некроза опухоли а в культуральной среде культуры мононуклеарных клеток в группах обследованных

Группа		Показатель		
		ИЛ-1β, пг/мл (M ± m)	ИЛ-4, пг/мл (M ± m)	ФНО-α, пг/мл (M ± m)
1-я группа (n=20)	без липофлавона	14,83 ± 0,86	6,26 ± 0,39	21,43 ± 0,96
	с липофлавоном	9,81 ± 0,39*	5,37 ± 0,34	16,02 ± 0,89*
2-я группа (n=24)	без липофлавона	21,71 ± 0,96°	7,18 ± 0,35°	25,93 ± 1,34°
	с липофлавоном	15,27 ± 0,89*°	6,48 ± 0,28	18,84 ± 0,77*°

Примечания: * – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом без липофлавона ($p < 0,05$); ° – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим опытом у больных 1-й группы ($p < 0,05$).

Анализ представленных в таблице 2 научных данных свидетельствует, что в культуральной среде культуры мононуклеарных клеток у больных 1-й группы уровень ИЛ-1β значительно ниже, чем в системном кровотоке и составляет $14,83 \pm 0,86$ пг/мл.

Под влиянием введения в культуральную среду липофлавона исследованный показатель снижается на 33,9% ($p < 0,001$). У больных 2-й группы исходный уровень ИЛ-1β на 46,4% ($p_1 < 0,001$) выше, чем у больных 1-й группы и статистически значимо снижается под влиянием липофлавона (на 29,7%, $p < 0,001$).

Обращает на себя внимание, что на обоих этапах эксперимента исследованный показатель у больных 2-й группы существенно выше, чем у больных 1-й группы.

Что касается ИЛ-4, то, как следует из материала таблицы 2, его уровни в культуральной среде культуры мононуклеарных клеток существенно не различались между группами пациентов и существенно не менялись при добавлении липофлавона ни в 1-й ни во 2-й группах. Базальный уровень ФНО-α в культуральной среде культуры мононуклеарных клеток больных 2-й был 21,0% ($p < 0,01$) выше, чем у больных 1-й группы. При добавлении в среду липофлавона наблюдалось достоверное снижение содержания ФНО-α в обеих группах пациентов ($p < 0,001$).

Таким образом было продемонстрировано, что липофлавон оказывает ингибирующее действие на синтез ИЛ-1β и ФНО-α мононуклеарными клетками крови больных АГ с наличием ремоделирования миокарда. С целью оценки клинической эффектив-

ности липофлавона при изучаемой патологии, из числа пациентов 2-й группы были выделены 2 подгруппы: основная – 33 больных в лечебный комплекс которым включался курс липофлавона (производства ЗАО «БИОЛЕК», Украина) по 2 флакона (1 флакон содержит 15 мг кверцетина и 550 мг лецитина-стандарта; вспомогательное вещество – лактоза) 1 раз в день внутривенно струйно медленно в 20 мл физиологического раствора (предварительно нагретого до 37-39 °С) в течение 10 дней; подгруппа сравнения – 17 пациентов, получавших только стандартную антигипертензивную терапию. Подгруппы не различались по всем основным демографическим и клиническим характеристикам и сывороточным уровням изучаемых цитокинов.

В таблице 3 представлены основные исходные эхокардиографические показатели, характеризующие структурно-функциональное состояние сердца у больных выделенных подгрупп до начала исследования и через 6 месяцев.

Как видно из таблицы 3, больные АГ обеих подгрупп достоверно отличались от группы контроля по всем изучавшимся показателям. Они характеризовались большими размерами полости ЛП, большими ОТС и ИММ ЛЖ. Также обе группы больных АГ существенно отличались от здоровых лиц по показателям, характеризующим систолическую (ФВ ЛЖ) и диастолическую (Е/А и IVRT) функции ЛЖ. При этом следует отметить, что если ФВ ЛЖ в обеих группах пациентов была несколько ниже, чем в группе контроля, хотя и не выходила за рамки нормы, то диасто-

лическая функция в обеих группах больных была снижена в значительной степени.

Таблица 3

Структурные и функциональные характеристики сердца у больных артериальной гипертензией при включении и через 6 месяцев

Показатель	Подгруппа сравнения (n=17)		Основная подгруппа (n=33)		Контрольная группа (n=20) (M ± m)
	исходно (M ± m)	через 6 мес. (M ± m)	исходно (M ± m)	через 6 мес. (M ± m)	
ЛП, см	4,37±0,10*	4,41±0,08*	4,44±0,07*	4,38±0,06*	3,62±0,05
ФВ ЛЖ, %	58,41±2,17*	57,89±1,71*	58,36±1,30*	59,70±1,14*	65,36±0,93
КДР ЛЖ, см	5,07±0,09*	5,08±0,08*	5,04±0,08*	5,02±0,07*	4,91±0,05
ТМЖП, см	1,33±0,04*	1,34±0,03*	1,38±0,03*	1,36±0,03*	0,97±0,02
ТЗСЛЖ, см	1,13±0,04*	1,12±0,03*	1,16±0,03*	1,15±0,03*	0,89±0,02
ОТС ЛЖ	0,50±0,02*	0,49±0,02*	0,51±0,03*	0,50±0,01*	0,38±0,01
ИММ ЛЖ, г/м ²	161,70±7,46*	158,54±6,73*	149,78±4,31*	146,91±3,75*	98,48±3,22
Е/А	0,74±0,03*	0,77±0,03*	0,71±0,01*	0,83±0,01*°•	1,21±0,02
IVRT, мс	124,49±1,41*	122,35±0,76*	124,85±0,83*	117,27±1,43*°•	85,00±3,51

Примечания: * – показатель достоверности отличия от контрольной группы ($p < 0,05$); ° – показатель достоверности отличия от исходного уровня ($p < 0,05$); • – показатель достоверности отличия от подгруппы сравнения ($p < 0,05$).

Оценивая результаты повторного обследования через 6 месяцев, нужно отметить, что существенно и достоверно улучшились показатели диастолического наполнения ЛЖ (Е/А и IVRT) в основной подгруппе, получавших дополнительно терапию липофлавоном, в то время как в контрольной подгруппе отмечалась тенденция к улучшению этих показателей, не достигшая уровня достоверности. С другой стороны, основные структурные характеристики ремоделирования миокарда в обеих подгруппах достоверно не отличались как исходно, так и в динамике при повторном исследовании.

ВЫВОДЫ

1. Повышенная активность ТФР-в определяется более чем у половины больных АГ и ассоциируется с дополнительным ростом уровней ИЛ-1в, ИЛ-4 и ФНО-а, что может являться одним из патогенетических механизмов ремоделирования миокарда и прогрессирования функциональной недостаточности сердца при данной патологии.

2. Повышение сывороточных концентраций ТФР-в1, ИЛ-1в, ИЛ-4, ФНО-а. у больных АГ сопровождается достоверным усилением выраженности ремоделирования миокарда и сердечной дисфункции.

3. Применение липофлавона в комплексном лечении пациентов с АГ способствует нормализации

уровня ряда провоспалительных цитокинов и улучшению диастолической функции сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Белая Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 15-18.
- Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления / Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15-23.
- Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. – Харьков: «РА-Каравелла», 2001. – 144 с.
- Ликов В.Ф., Степченко М.А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста в1 с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией ассоциированной с истинной полицитемией // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 1. – С. 42-44.
- Мойбенко О.О. Нові технології кардіопротекції // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 85-87.
- Свищенко Є.П., Купчинська О.Г., Зелененька Л.І. Гемодинамічні предиктори несприятливого прогнозу у хворих з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 5. – С. 47-52.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За редакцією

В.М.Коваленка, М.І.Лутая, Ю.М.Сиренка. – Київ: ТОВ «Бізнес поліграф», 2007. – 128 с.

8. Сиренко Ю.Н. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии // Ліки України. – 2004. – № 2. – С. 6-9.

9. Ушаков А.В., Кубышкин В.Ф., Гордиенко А.И. и др. Трансформирующий фактор роста-в при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 61-64.

10. Berkin K.E., Ball S.G. Essential hypertension: the heart and hypertension // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P. 467-475.

11. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1557-1560.

12. Buchner N., Krumbein A., Rohn S., Kroh L.W. Effect of thermal processing on the flavonols rutin and quercetin // Rapid. Commun. Mass. Spectrom. – 2006. – Vol. 20. – P.3229-3235.

13. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.

14. Lasic D.D. Liposomes: From Physics to Applications. – Amsterdam: Elsevier, 1999. – 418 p.

15. Koch W., Hoppmann P., Mueller J.C. et al. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphisms with myocardial infarction in patients with angiographically proven coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006 – Vol. 26. – P. 1114-1119.

16. Mann D.L. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. Past, Present, and the Foreseeable Future // Circulation Research. – 2002. – Vol.91. – P.988-998.

17. Mehra V.C., Ramgolam V.S., Bender J.R. Cytokines and cardiovascular disease // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 78. – P. 805-818.

18. Melniczuk L.M., Baughman K.L. Immune Modulation Therapy in Heart Failure // Congestive Heart Failure. – 2006. – Vol. 12. – P. 91-96.

19. Palmeri V., Dahlf B., DeQuattro V. et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: The Preserve Study // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 34. – P. 1625-1632.

20. Yamamoto Y., Oue E. Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2006. – Vol. 70. – P. 933-939.