

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.24-008.444

DOI 10.34014/2227-1848-2019-2-8-15

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

В.И. Рузов¹, Л.Г. Комарова², А.С. Комаров², М.Н. Горячая¹, Э.Н. Алтынбаева²

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», г. Ульяновск, Россия

e-mail: viruzov@yandex.ru

Наблюдаемая после коронарных реваскуляризаций локальная секреция провоспалительных цитокинов является предиктором формирования рестеноза и осложненного течения ИБС, а учитывая наличие общих с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) патогенетических механизмов, можно предположить синергизм цитокинового эффекта.

Цель исследования – изучить активность провоспалительных интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС, ассоциированной с СОАС, на фоне антиагрегантной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов с ИБС, ассоциированной с СОАС. Интерлейкины оценивали с использованием твердофазного иммуноферментного метода и набора реактивов («ИФА Вектор Бест», Новосибирск). Диагноз СОАС верифицировали с использованием аппарата кардиореспираторного мониторинга («Кардиотехника-04-3Р (М)»). Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты. Оценка активности системного воспаления по уровню провоспалительных интерлейкинов показала нормальные (73 % случаев) и повышенные (27 % случаев) значения показателей у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС. Сопутствующий СОАС у пациентов со стабильным клиническим течением ИБС характеризовался более высокими значениями провоспалительного цитокина IL-1 β на фоне монотерапии по сравнению с двойной антиагрегантной терапией ($\chi^2=4,01$; $p=0,04$). Достоверные изменения выявлены только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями.

Выводы. Отсутствие активации системного воспаления свидетельствует о стабильном течении ИБС у преобладающего большинства пациентов с коморбидной патологией. Сопутствующий СОАС поддерживает более высокие значения провоспалительных интерлейкинов, что свидетельствует о менее выраженном противовоспалительном эффекте монотерапии аспирином при среднетяжелой и тяжелой степенях выраженности обструкции.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца.

Введение. Доказано участие системного воспаления в развитии атеросклероза и атеротромбоза [1–3]. В связи с увеличением объема коронарных вмешательств особенно актуальным становится изучение цитокиновых механизмов развития рестенозов и ретромбозов, возникающих после коронарного шунтирования и стентирования [4]. По мне-

нию ряда авторов, после коронарных реваскуляризаций наблюдается локальная секреция провоспалительных цитокинов, являющаяся предиктором формирования рестеноза [5] и осложненного течения болезни [6–8]. Одновременно с этим установлена корреляция эффекта антиагрегантной терапии с уровнем маркеров системного воспаления

[9]. Увеличение содержания маркеров системного воспаления и снижение противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о дестабилизации атеросклеротической бляшки на фоне персистирующего воспаления даже при стабильном клиническом течении ИБС [10], запуская каскад тромботических механизмов при чрескожных коронарных вмешательствах [11]. По мнению Н.В. Цертели (2009), воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются длительной (до 1 года) динамикой специфических маркеров воспаления [12].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) относят к факторам риска раннего возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13–15], что позволяет предположить наличие общих патогенетических механизмов. Значение системного воспаления в патогенезе коморбидного течения ИБС и СОАС является недостаточно изученным, а имеющиеся данные – фрагментарны.

Цель исследования. Изучить активность цитокинового воспаления у пациентов со стабильным течением ИБС, ассоциированной с СОАС.

Материалы и методы. Обследовано 90 больных ИБС с разной формой тяжести СОАС, перенесших в течение предшествующих 2 лет коронарные вмешательства (аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 32 пациента, стентирование – 58 пациентов). Легкая форма СОАС встречалась у 44 пациентов (76 %), среднетяжелая и тяжелая – у 14 (24 %). Средний возраст обследуемых составил $57,9 \pm 7,8$ года. Все пациенты находились на базисной антиишемической (β -блокаторы, иАПФ, статины) и антиагрегантной терапии. Монотерапию аспирином получали 68 % больных, двойную – 32 %. Двойная антиагрегантная терапия пациентам назначена при выписке из стационара по поводу проведения коронарной реваскуляризации (АКШ или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)). Статины получали 87 % пациентов (средняя терапевтическая дозировка (20–40 мг)), остальные 13 % принимали статины нерегулярно.

У всех пациентов наблюдалось стабильное клиническое течение заболевания (отсутствие эпизодов острого коронарного синдро-

ма за 2 года наблюдений), уровни IL-1 β , IL-6, IL-10 находились в пределах лабораторных референсных величин. Уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов подразделялись условно на «низкие» и «высокие»: значения IL-1 β менее 1,0 пг/мл относили к «низким», более 1,0 пг/мл – к «высоким»; IL-6 – менее 6,4 и более 6,4 пг/мл соответственно; IL-10 – менее 9,1 и более 9,1 пг/мл соответственно.

Количественное определение интерлейкинов в сыворотке крови осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного метода и отечественных тест-систем («Вектор-Бест», Новосибирск). Чувствительность метода составляла 5–30 пг/мл. Диагноз СОАС верифицировался с использованием аппарата кардиореспираторного мониторинга («Кардиотехника-04-3Р (М)»). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для анализа различий применялись параметрические и непараметрические методы статистики.

Результаты. Оценка цитокинового статуса у больных ИБС с сопутствующим СОАС показала, что «высокие» значения провоспалительного цитокина IL-1 β в 3 раза чаще (61 vs 22 %) встречались в группе монотерапии аспирином по сравнению с получающими двойную антиагрегантную терапию ($\chi^2=4,01$; $p=0,04$). «Высокие» значения провоспалительного IL-6 встречались практически с одинаковой частотой (11 vs 18 %) при моно- и двойной антиагрегантной терапии ($\chi^2=0,28$; $p=0,5$). Аналогичная ситуация наблюдалась и по значениям противовоспалительного IL-10: 13 % при моно- и 14 % – при двойной терапии ($\chi^2=0,1$; $p=0,9$).

Изучение активности цитокинов в зависимости от степени выраженности СОАС у пациентов с ИБС показало однонаправленную динамику на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии, которая характеризовалась отсутствием достоверных различий по изучаемым показателям при легкой степени СОАС (табл. 1). Однако следует отметить, что при сочетанном применении аспирина с клопидогрелем в стандартных дозировках у пациентов с легкой степенью синдрома отме-

чалась тенденция к меньшим значениям уровня провоспалительного ИЛ-1 по сравнению группой пациентов, получающих только аспирин.

Изучение цитокинового статуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС (табл. 1) выявило достоверные различия по сравнению с пациентами, имеющими легкую степень синдрома. В ходе сравнительной оценки провоспалительного статуса в зависимости от вида антитромбоцитарной

терапии установлены более высокие значения провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на фоне монотерапии аспирином по сравнению с пациентами на фоне сочетанного приема аспирина и клопидогреля ($p=0,02$). При этом «высокие» значения ИЛ-1 β ассоциировались и с более «низкими» значениями противовоспалительного ИЛ-10. Аналогичная ситуация наблюдалась и по значениям ИЛ-6 в группе монотерапии аспирином по сравнению с группой двойной антиагрегантной терапии.

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания цитокинов при СОАС, пг/мл

Цитокины, Ед		Монотерапия		Двойная терапия	
		Легкая форма	Среднетяжелая форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма
ИЛ-1 β	Без СОАС	0,99 \pm 1,19	-	1,19 \pm 2,57*	-
	СОАС	0,87 \pm 0,8	1,83 \pm 1,0	0,68 \pm 0,77	0,23 \pm 0,34**
ИЛ-6	Без СОАС	3,84 \pm 2,66	-	4,95 \pm 4,70	-
	СОАС	3,99 \pm 2,65	3,42 \pm 2,18	4,43 \pm 2,68	1,79 \pm 2,59**
ИЛ-10	Без СОАС	4,65 \pm 4,67	-	2,47 \pm 2,78*	-
	СОАС	3,29 \pm 4,13	0,82 \pm 1,46	4,29 \pm 3,22	4,08 \pm 5,06**

Примечание. * – различие между моно- и двойной антиагрегантной терапией при легкой форме СОАС; ** – различие между моно- и двойной антиагрегантной терапией при среднетяжелой форме СОАС.

Оценка связи тяжести сопутствующего СОАС с активностью цитокинового воспаления показала, что у пациентов, получающих аспирин, среднетяжелая и тяжелая формы ассоциированы с более высокими значениями ИЛ-1 β на фоне более низких значений ИЛ-10.

Обсуждение. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что активированные тромбоциты синтезируют и секретируют провоспалительные цитокины, которые при коронарных вмешательствах детерминируют развитие рестеноза и ретромбоза [16–18], что объясняет необходимость подавления их активности антиагрегантами. Вместе с тем появление «ретикулярных» тромбоцитов снижает эффективность терапии аспирином вследствие увеличения в них содержания СОХ-1 и СОХ-2. В связи с этим изучение противовоспалительных эффектов антитром-

боцитарных препаратов представляет значительный теоретический и практический интерес. Установленный рядом исследователей противовоспалительный эффект известных антиишемических препаратов и статинов предполагает его взаимное синергетическое действие [19–22], что должно найти отражение и при лабораторной оценке антиагрегантного и противовоспалительного эффектов. Стабильное клиническое течение ИБС в нашем исследовании характеризовалось нормальными, не выходящими за пределы референсных значений, уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Изучение вклада СОАС в поддержание активности цитокинового воспаления у пациентов с ИБС показало наличие более высоких уровней провоспалительного интерлейкина-1 β на монотерапии аспирином, что свиде-

тельствует о недостаточном противовоспалительном эффекте последнего.

Выявленные в ходе исследования более низкие значения противовоспалительного IL-10 и отсутствие влияний низких доз на плазменный уровень IL-6 при монотерапии аспирином находят свое подтверждение в ранее проведенных работах [23, 24].

Имеющиеся в литературе данные [25] о механизме противовоспалительного эффекта аспирина через активацию противовоспалительных цитокинов не нашло своего подтверждения в нашем исследовании, о чем свидетельствуют «высокие» значения IL-1 β на фоне «низких» значений противовоспалительного IL-10. Возможным объяснением данного факта является наличие сопутствующего СОАС, обуславливающего низкий уровень противовоспалительного IL-10. В ходе исследования подтвержден факт более выраженного противовоспалительного эффекта сочетанного применения аспирина с клопидогрелем. Более низкие значения провоспалительного IL-1 β подтверждают данные ряда исследователей об ингибировании экспрессии маркеров воспаления и усилении противовоспалительного действия при двойной антиагрегантной терапии [26]. Отсутствие существенных различий по уровням IL-6 у пациентов на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии подтверждает его дуальную роль в цитокиновом статусе [27].

Выявленные «низкие» значения провоспалительных интерлейкинов у пациентов, не

принимающих статины регулярно, косвенно свидетельствуют о детерминировании противовоспалительного эффекта антиагрегантами. Практическое значение проведенного исследования по выявлению различий уровней цитокинов на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с сопутствующим СОАС заключается в осознании необходимости дифференцированного терапевтического подхода при коморбидности ИБС и СОАС.

Очевидно, что для принятия клинических решений требуются дальнейшие исследования по уточнению значений конкретных цитокинов, отражающих активацию, затухание или ремиссию системного воспаления у пациентов с кардиальной коморбидностью.

Выводы:

1. Стабильное течение ИБС у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна характеризуется отсутствием активации цитокинового воспаления, о чем свидетельствует наличие референсных лабораторных значений провоспалительных интерлейкинов.

2. Среднетяжелая и тяжелая формы СОАС у пациентов с ИБС сопровождаются более высокими значениями провоспалительного интерлейкина-1 β .

3. Сочетанное применение аспирина и клопидогреля в комплексной терапии ИБС, ассоциированной с СОАС, сопровождается более низкими значениями провоспалительного интерлейкина-1 β на фоне более высоких значений противовоспалительного интерлейкина-10 по сравнению с монотерапией аспирином.

Литература

1. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 515–581.
2. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Пухальский А.Л., Соловьева М.В. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 4: 5–9.
3. Качковский М.А., Рагозина Е.Ю. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9 (6): 690–697.
4. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc. Med.* 2003; 8 (1): 1–7.
5. Арзамасцев Д.Д., Карпенко А.А., Костюченко Г.И. Эндovasкулярная пластика и сосудистое воспаление: взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 1: 51–56.
6. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatsu K. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (2): 107–113.

7. *Каган И.Б.* Роль цитокинов и другие механизмы адаптации организма в течение раннего послеоперационного периода при реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2009. 120.
8. *Орлова Н.В.* Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008. 234.
9. *Воробьева И.И., Рыжкова Е.В., Васильева Е.Ю., Шнектор А.В.* Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Креативная кардиология. 2012; 1: 5–14.
10. *Салахова Г.М.* Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления при ишемической болезни сердца: дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2009. 121.
11. *Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C.* Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. Eur. Heart. J. 2004; 25 (19): 1679–1687.
12. *Церетели Н.В.* Влияние длительного приема антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ и эндотелиальную функцию у больных ИБС после стентирования коронарных артерий: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 114.
13. *Воронин И.М.* Обструкция верхних дыхательных путей во время сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2001; 1: 4–8.
14. *Галицин П.В., Лутвин А.Ю., Чазова И.Е.* Синдром обструктивного апноэ во время сна и дисфункция эндотелия. Кардиологический вестник. 2007; II (XIV), 2: 71–75.
15. *Selim B., Won C., Yaggi H.K.* Cardiovascular consequences of sleep apnea. Clin. Chest. Med. 2010; 31 (2): 203–220.
16. *Candrasekar B., Tanguay J.F.* Platelets and restenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35 (3): 555–562.
17. *Horibe H., Yamada Y., Ichihara S.* Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. Atherosclerosis. 2004; 174 (1): 181–187.
18. *Шувалова Ю.А., Мешков А.Н., Каминный А.И., Пиксина Г.Ф., Кухарчук В.В.* Патофизиологические механизмы и генетические маркеры рестеноза после чрескожных коронарных вмешательств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (5): 107–114.
19. *Hauser T.H., Salastekar N., Schaefer E.J.* Effect of Targeting Inflammation With Salsalate: The TIN-SAL-CVD Randomized Clinical Trial on Progression of Coronary Plaque in Overweight and Obese Patients Using Statins. JAMA Cardiol. 2016; 1 (4): 413–423.
20. *Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.М., Хафизов Н.Х., Рассказова О.В.* Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 4: 19–24.
21. *Diomedea L., Albani D., Sottocorno M.* In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsteroidal mevaionate products. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. 2001; 21: 1327–1332.
22. *Раимбекова И.Р.* Факторы воспаления в развитии рестеноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 22.
23. *Vaucher J., Marques-Vidal P., Waeber G., Vollenweider P.* Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: a population-based study (CoLaus Study). Cytokine. 2014; 66 (2): 95–100.
24. *Stumpf C., Lehner C., Yilmaz A., Daniel W.G., Garlachs C.D.* Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. Clin. Sci (Lond.). 2003; 105 (1): 45–50.
25. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A.* ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertens. 2007; 25 (9): 1751–1762.
26. *Solheim S., Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I.* No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. Thromb Haemost. 2006; 96 (5): 660–664.
27. *Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P.* The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann. Intern. Med. 1998; 128 (2): 127–137.
28. *Borissoff J.I., Spronk H.M., ten Cate H.* The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (18): 1746–1760.

SYSTEMIC INFLAMMATION BIOMARKERS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

V.I. Ruzov¹, L.G. Komarova², A.S. Komarov², M.N. Goryachaya¹, E.N. Altynbaeva²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ulyanovsk, Russia

e-mail: viruzov@yandex.ru

The local secretion of pro-inflammatory cytokines observed after coronary revascularization is a predictor of restenosis formation and complications of ischemic heart disease (IHD). Taking into account the pathogenetic mechanisms common with obstructive sleep apnea (OSA), a cytokine effect can be suggested.

The aim of the paper was to study the activity of pro-inflammatory interleukin-1 β , interleukin-6 and anti-inflammatory interleukin-10 in patients with a stable IHD associated with obstructive sleep apnea, against the background of antiplatelet therapy.

Materials and Methods. The authors examined 90 patients with IHD associated with OSA. The level of interleukins was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay technique and an assay kit (ELISA Vector Best, Novosibirsk). In order to confirm the OSA, a cardiorespiratory monitoring device ("Cardiotechnology-04-3P (M)") was used. Statistical analysis was performed by the software package Statistica 6.0.

Results. Evaluation of systemic inflammation by the level of pro-inflammatory interleukins showed normal (73 %) and elevated (27 %) levels in patients with a stable IHD. Concomitant OSA in patients with a stable IHD was characterized by higher values of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β against monotherapy compared with dual antiplatelet therapy ($\chi^2=4.01$; $p=0.04$). Significant changes were detected only in patients with moderate and severe IHD.

Conclusions. The lack of activation of systemic inflammation indicates a stable IHD in most patients with comorbid pathology. Concomitant OSA contributes to higher levels of pro-inflammatory interleukins, which indicates a less pronounced anti-inflammatory effect of aspirin monotherapy in case of moderate and severe obstruction.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, obstructive sleep apnea, ischemic heart disease.

References

1. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 515–581.
2. Chukaeva I.I., Orlova N.V., Spiryakina Ya.G., Pukhal'skiy A.L., Solov'eva M.V. Izuchenie tsitokinovoy aktivnosti u bol'nykh ostrym infarktomyokarda [Study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2010; 4: 5–9 (in Russian).
3. Kachkovskiy M.A., Ragozina E.Yu. Otsenka sistemnoy vospalitel'noy reaktsii pri ostrom infarkte miokarda: sovremennoe sostoyanie problem [Evaluation of systemic inflammatory response in acute myocardial infarction: Current state of the problem]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013; 9 (6): 690–697 (in Russian).
4. Welt F.G., Tso C., Edelman E.R. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc. Med.* 2003; 8 (1): 1–7.
5. Arzamastsev D.D., Karpenko A.A., Kostyuchenko G.I. Endovaskulyarnaya plastika i sosudistoe vospalenie: vzaimosvyaz' i vliyanie na razvitiye restenozov arteriy nizhnikh konechnostey [Endovascular plastics and vascular inflammation: Correlation and impact on lower limb arterial restenosis development]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2012; 1: 51–56 (in Russian).
6. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatsu K. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (2): 107–113.
7. Kagan I.B. Rol' tsitokinov i drugie mekhanizmy adaptatsii organizma v techenie rannego posleoperatsionnogo perioda pri revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The role of cytokines and other adaptation mechanisms at the early postoperative period in myocardial revascularization in patients with ischemic heart disease]: dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg; 2009. 120 (in Russian).

8. Orlova N.V. *Vospalenie i faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Inflammation and cardiovascular disease risk factors]: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2008. 234 (in Russian).
9. Vorob'eva I.I., Ryzhkova E.V., Vasil'eva E.Yu., Shpektor A.B. Vliyanie sistemnogo vospaleniya na efekt antiagregantnoy terapii u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [The effect of systemic inflammation on antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2012; 1: 5–14 (in Russian).
10. Salakhova G.M. *Kliniko-diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie markerov vospaleniya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Clinical, diagnostic and prognostic values of inflammatory markers in ischemic heart disease]: dis. ... kand. med. nauk. Ufa; 2009. 121 (in Russian).
11. Toutouzias K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur. Heart. J.* 2004; 25 (19): 1679–1687.
12. Tsereteli N.V. *Vliyanie dlitel'nogo priema antiagregantnykh preparatov na vospalitel'nyy otvet i endotelial'nuyu funktsiyu u bol'nykh IBS posle stentirovaniya koronarnyy arteriy* [The effect of prolonged antiplatelet therapy on inflammatory response and endothelial function in patients with coronary artery disease after coronary artery stenting]: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2009. 114 (in Russian).
13. Voronin I.M. *Obstruktsiya verkhnikh dykhatel'nykh putey vo vremya sna kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Obstruction of the upper respiratory tract during sleep as a for cardiovascular disease risk factor]. *Klinicheskaya meditsina*. 2001; 1: 4–8 (in Russian).
14. Galitsin P.V., Litvin A.Yu., Chazova I.E. *Sindrom obstruktivnogo apnoe vo vremya sna i disfunktsiya endotelii* [Obstructive sleep apnea and endothelial dysfunction]. *Kardiologicheskii vestnik*. 2007; II (XIV), 2: 71–75 (in Russian).
15. Selim B., Won C., Yaggi H.K. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin. Chest. Med.* 2010; 31 (2): 203–220.
16. Candrasekar B., Tanguay J.F. Platelets and restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 555–562.
17. Horibe H., Yamada Y., Ichihara S. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty. *Atherosclerosis*. 2004; 174 (1): 181–187.
18. Shuvalova Yu.A., Meshkov A.N., Kaminnyy A.I., Piksina G.F., Kukharchuk V.V. *Patofiziologicheskie mekhanizmy i geneticheskie markery restenoza posle chreskozhnykh koronarnykh vmeshatel'stv* [Pathophysiological mechanisms and restenosis genetic markers after percutaneous coronary interventions]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (5): 107–114 (in Russian).
19. Hauser T.H., Salastekar N., Schaefer E.J. Effect of Targeting Inflammation with Salsalate: The TIN-SAL-CVD Randomized Clinical Trial on Progression of Coronary Plaque in Overweight and Obese Patients Using Statins. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (4): 413–423.
20. Zakirova A.N., Zakirova N.E., Karamova I.M., Khafizov N.Kh., Rasskazova O.V. *Vliyanie β -adrenoblokatorov na remodelirovanie miokarda, immunovospalitel'nye reaktsii i disfunktsiyu endotelii u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu* [Effect of β -blockers on myocardial remodeling, immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 4: 19–24 (in Russian).
21. Diomedea L., Albani D., Sottocorno M. In vivo anti-inflammatory effect of statin is mediated by nonsterol mevaionate products. *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.* 2001; 21: 1327–1332.
22. Raimbekova I.R. *Faktory vospaleniya v razviti restenoza u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa posle koronarnogo stentirovaniya* [Inflammation factors in restenosis development in patients with coronary heart disease after coronary stenting]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2007. 22 (in Russian).
23. Vaucher J., Marques-Vidal P., Waeber G., Vollenweider P. Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: a population-based study (CoLaus Study). *Cytokine*. 2014; 66 (2): 95–100.
24. Stumpf C., Lehner C., Yilmaz A., Daniel W.G., Garlichs C.D. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin. Sci (Lond.)*. 2003; 105 (1): 45–50.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25 (9): 1751–1762.

26. Solheim S., Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Haemost.* 2006; 96 (5): 660–664.
27. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (2): 127–137.
28. Borissoff J.I., Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (18): 1746–1760.