

© ЧЕКАЛИНА Н.И., 2016

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

**ЧЕКАЛИНА Н.И.**

Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 7-17.

**CORRELATION LINKS BETWEEN THE PARAMETERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION, LIPID PROFILE AND THYROID FUNCTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

**CHEKALINA N.I.**

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

*Vestnik VGMU. 2016;15(5):7-17.*

---

**Резюме.**

Цель – изучить корреляционные связи маркеров хронического системного воспаления с показателями липидного спектра крови и тиреоидной функции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ).

Материал и методы. Проведено обследование 30 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, ФК II с сопутствующим АИТ, эутиреоидным вариантом течения. Все пациенты принимали β-блокаторы, статины, аспирин и нитраты короткого действия на протяжении не менее одного месяца до проведения исследования. В периферической крови определяли содержание интерлейкинов (IL-1β, IL-10), фактора некроза опухоли (TNF-α), mRNA ингибитора каппа В α (IκBα) ядерного фактора транскрипции каппа В (NF-κB), свободного тироксина (Т4 своб.), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ) CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, фибриногена (ФГ), общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), после чего изучали взаимосвязи между переменными с помощью корреляционного анализа по Пирсону или, при ненормальном распределении, по Спирмену.

Результаты. У пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АИТ, помимо тесных корреляционных связей между ХС, ТГ и ХС ЛПНП, обнаружены положительные корреляционные связи средней силы между mRNA IκBα и показателями липидного спектра крови, между TNF-α и ФГ, ЦЭМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, ХС, между IL-10 и ТГ, ХС, IL-1β между ЦЭМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> и ХС, ХС ЛПНП. Выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между Т4 своб. и ХС, ФГ, IL-1β, а также, между АТ к ТПО и ЦЭМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>.

Заключение. Проведённый корреляционный анализ обосновывает патогенетическую связь между хроническим системным воспалением, эндотелиальным повреждением, дислипидемией и тиреоидной дисфункцией. *Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, дислипидемия, тиреоидная функция, корреляция.*

**Abstract.**

Objectives. To study the correlation links of chronic systemic inflammation markers with indicators of blood lipid profile and thyroid function in patients with coronary heart disease (CHD) in the combination with autoimmune thyroiditis (AIT).

Material and methods. The study involved 30 patients with diagnosed CHD: stable angina of effort, FC II with

---

concomitant AIT, euthyroidism. All patients were treated with  $\beta$ -blockers, statins, aspirin, and short-term nitrates, for at least one month prior to the study. In the peripheral blood we determined the content of interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-10), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), mRNA of kappa inhibitor B  $\alpha$  (IkB $\alpha$ ) of the nuclear transcription factor of kB (NF-kB), free thyroxine (free T4), thyroid stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroid peroxidase (AB to TPO), circulating endothelial microparticles (CEM) CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, fibrinogen (FG), total cholesterol (TC), cholesterol of low-density lipoproteins (LDL-C), cholesterol of high-density lipoproteins (HDL-C), triglycerides (TG), and then studied the relationships between variables using correlation analysis by Pearson or, on an abnormal distribution, by Spearman.

Results. In patients with stable CHD combined with AIT, in addition to the close correlation links between cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol, we found positive correlation links of medium strength between mRNA IkB $\alpha$  and indicators of blood lipid profile, between TNF- $\alpha$  and FG, CEM CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, C, between IL-10 and TG, cholesterol, IL-1 $\beta$ , between CEM CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> and cholesterol, LDL cholesterol. Negative correlation links of average force were found between the free T4 and cholesterol, FG, IL-1 $\beta$ , and also between the AB to TPO and CEM CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>.

Conclusions. The conducted correlation analysis proves the pathogenetic links between chronic systemic inflammation, endothelial damage, dyslipidemia, and thyroid dysfunction.

*Key words: ischemic heart disease, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, dyslipidemia, thyroid function, correlation.*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), по данным ВООЗ, занимает первое место в мире среди причин смертности населения (12,8%). В Украине в структуре сердечно-сосудистой смертности ИБС составляет 68,8% [1]. Постоянно увеличивается распространённость и эндокринных заболеваний [2]. В структуре эндокринной патологии в Украине 44% – болезни щитовидной железы (ЩЖ), приблизительно четверть которых приходится на аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [2]. АИТ является главной причиной гипотиреоза, при этом его клинически выраженные формы составляют всего 1% [3]. Неутешительная статистика обосновывает проблему коморбидных состояний, решением которой может быть определение общих патогенетических механизмов развития болезней и обоснованных ими лечебных подходов.

Хроническое системное воспаление (ХСВ) является важнейшим патогенетическим компонентом атеросклероза (АС) – морфологической основы ИБС. ХСВ играет, также, ведущую роль в развитии и прогрессировании АИТ. Повышение титра антитиреоидных антител не характеризует активность течения и прогноз АИТ, в основном, имея значение только диагностического маркера [3]. Как для АС, так и для АИТ характерен дефицит регуляторных клеток CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, что приводит к нарушению селекции Т-лимфоцитов-киллеров с приобретением ими аутоагрессивных свойств, образованию аутореактивных В-лимфоцитов и синтезу аутоантител. Дендритные клетки

презентируют антиген в составе молекул главного комплекса гистосовместимости II в тиреоидной паренхиме и в составе атеросклеротической бляшки. Однако, основным фактором повреждения как при ИБС, так и при АИТ, являются цитокины (ЦК), которые выделяются при активации иммунокомпетентными и другими клетками, вовлеченными в патологический процесс, и опосредствуют клеточное взаимодействие [4]. ЦК являются главными трансмиттерами в воспалительной сигнальной трансдукции, активируя каскады, приводящие к образованию молекул адгезии, хемотактантов, факторов роста, ЦК, замыкая «порочный круг» воспаления. ЦК, также могут усиливать апоптоз активированных клеток, что характерно для тиреоцитов при АИТ и эндотелиоцитов при АС.

Давно установлен факт ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии в условиях гипотиреоза [5]. На наш взгляд, важнейшей задачей является предупреждение развития и нарастания гипотиреоза, а не только компенсация утраченной функции ЩЖ, что на сегодня является основной терапевтической мерой лечения АИТ. Недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязи патогенетических компонентов в условиях коморбидности при АС и эутиреоидном варианте АИТ, что можно отнести к ранним стадиям его формирования за счёт сохранности большей части паренхимы и незначительно выраженном фиброзе.

Целью нашего исследования было изучение корреляционных связей между маркерами ХСВ, воспалительной активации эндотелия, липидного спектра крови и тиреоидной функции у пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АИТ в состоянии эутиреоза.

### Материалы и методы

Проведено обследование 30 пациентов с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения стабильная, **ФК II** с сопутствующим АИТ. Диагноз ИБС устанавливался согласно стандартам Европейского общества кардиологов 2013 года, АИТ – согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации 2013 года, что согласуется с отечественными протоколами диагностики [6,7]. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании, в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1975 года.

По данным лабораторных методов исследования, у 5 пациентов был диагностирован субклинический гипотиреоз, у 2-х – гипотиреоз. Накануне включения в группу исследования у этих пациентов было достигнуто эутиреоидное состояние путем назначения соответствующих доз L-тироксина (25-75 мкг в сутки). Остальные пациенты имели эутиреоидный вариант течения АИТ. Согласно клиническим рекомендациям, в условиях эутиреоза лечения АИТ не проводилось [7].

На протяжении не менее 1 месяца до проведения исследования все пациенты получали стандартную терапию ИБС: бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг в сутки), статины (аторвастатин 10 мг в сутки), аспирин - 100 мг в сутки, нитраты короткого действия (изосорбида динитрат) – по мере необходимости.

Проводили определение в сыворотке крови уровня ЦК: интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-10 и показателей тиреоидной функции: свободного тироксина (Т4 своб.), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) методом иммуноферментного анализа [8]. Содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли осадочным методом, ХС ЛП низкой плотности (ХС ЛПНП) – расчётным методом по Фривальду [9]. Изучали содержание фибрино-

гена (ФГ) в крови весовым методом; оценивали наличие воспалительной активации и деструкции эндотелия (ЭТ) путём подсчёта циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (ЦЭМ), экспрессирующих антигены CD32 и CD40 с помощью моноклональных антител методом проточной цитофлуориметрии, определяли экспрессию гена ингибитора каппа В  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) ядерного фактора транскрипции кВ (NF- $\kappa$ B) в мононуклеарах периферической крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием относительного Ct метода [10, 11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием лицензированной программы KyPlot. Гипотезу о нормальности распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поиск взаимосвязей между переменными проводился с помощью корреляционного анализа по Пирсону или, при условии ненормального распределения, с применением ранговой корреляции по Спирмену. Корреляционные связи считались сильными (тесными) при коэффициенте корреляции  $r \geq 0,7-1,0$ , умеренной (средней) силы – при  $r \geq 0,3-0,7$ , слабыми – при  $r < 0,3$ . Различия данных считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты проведенного корреляционного анализа сгруппированы в таблице 1. У пациентов со стабильной ИБС в сочетании с АИТ выявлены тесные положительные корреляционные связи между показателями липидного спектра крови (ХС и ХС ЛПНП, ХС и ТГ), имеющие, вероятно, функциональный характер. Между содержанием ХС ЛПНП и ТГ определялась умеренной силы положительная корреляционная связь. Содержание ФГ положительно коррелировало с уровнем ТГ, а также, со значением TNF- $\alpha$  и уровнем экспрессии mRNA I $\kappa$ B $\alpha$ . Уровень экспрессии mRNA I $\kappa$ B $\alpha$ , помимо ФГ, положительно коррелировал со всеми изучаемыми показателями липидного спектра крови. При анализе корреляционных связей между ЦК, выявлена умеренной силы положительная связь между уровнями IL-1 $\beta$  и IL-10. Уровни TNF- $\alpha$  и IL-10, положительно коррелировали с содержанием ХС, а IL-10 – и с ТГ. Связи характери-

Таблица 1 – Коэффициенты корреляция между исследуемыми показателями у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом

mRNA IκB														
TNFα	-													
IL-1β	-	-												
IL-10	-	-	0,535*											
ФГ	0,510*	0,607*	-	-										
ЦЭМ	-	0,411*	-	-	-									
ХС	0,416*	0,438*	-	0,419*	-	0,506*								
ХС ЛПНП	0,355*	-	-	-	-	0,475*	0,946***							
ХС ЛПВП	0,459*	-	-	-	-	-	-	-						
ТГ	0,342*	-	-	0,566**	0,600**		0,778***	0,671**	-					
ТТГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Т4 своб.	-0,270*	-	-0,464*	-	-0,454*	-	-0,433*	-	-	-	-	-		
АТ к ТПО	-	-	-	-	-	-0,464*	-	-	-	-	-	-	-	
	mRNA IκB	TNFα	IL-1β	IL-10	ФГ	ЦЭМ	ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ТТГ	Т4 своб.	АТ к ТПО	

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

зовались умеренной силой. Уровень TNF-α имел умеренную положительную связь с количеством ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, содержание которых в крови, в свою очередь, имело средней силы положительную корреляционную связь с уровнями ХС и ХС ЛПНП и средней силы отрицательную – с уровнем АТ к ТПО. В нашем исследовании выявлены отрицательные корреляционные связи между содержанием в крови Т4 своб. и уровнями IL-1β, ФГ, ХС, а также, умеренной силы слабая отрицательная связь между содержанием Т4 своб. и уровнем экспрессии mRNA IκBα.

### Обсуждение

В условиях коморбидности, как прави-

ло, имеет место взаимное отягощение течения заболеваний. Учитывая значимость ХСВ в формировании и прогрессировании АС, зависимость между показателями липидного спектра крови и уровнями ЦК вполне обоснована. Известно, что повышение липидных проатерогенных фракций в крови, в частности, ЛПНП, способствует активации ЭТ и иммунокомпетентных клеток. Так, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 вырабатывается ЭТ в ответ на инфильтрацию интимы ЛПНП. Свободный ХС, выделившийся после деградации ЛПНП в гепатоцитах, является ингибитором синтеза рецепторов к ЛПНП, что способствует длительной циркуляции ЛПНП в кровотоке, их окислительной модификации, поглощению макрофагами и доставке в со-

судистую стенку [12]. Окислительный стресс на фоне воспалительной активации клеток усугубляет липопероксидацию и образование ЛПНП-содержащих иммунных комплексов, повреждает Апо-белки, участвующие в обмене ХС, нейтрализуют ОН-группы эфиров ХС в составе ЛПВП. Пролиферация макрофагов и активность других клеток участников атеросклеротического процесса приводит к активному синтезу ЦК – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Атерома содержит ЦК, в частности IL-12, IL-18, активирующие Т1-хелперы и способствующие их дифференциации в Т-эффекторы [4].

В нашем исследовании выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ХС и TNF- $\alpha$ , что согласуется с приведенными выше данными. Известно, что TNF- $\alpha$  является ключевым ЦК, запускающим процессы апоптоза через МАП-киназный (митоген-активируемая протеокиназа) сигнальный каскад с участием активирующего протеина 1 (AP-1), являющегося фактором транскрипции апоптотических генов *c-fos* и *c-myc*, что играет определяющую роль в патогенезе АИТ. Также, TNF- $\alpha$ , как и IL-1 $\beta$ , и ряд других патогенных стимулов, усиливает сигнализацию посредством NF- $\kappa$ B, активируя I $\kappa$ B-киназу  $\beta$ , которая отщепляет I $\kappa$ B $\alpha$  от NF- $\kappa$ B, состоящего из субъединиц p50 и p65. Это приводит к транслокации субъединицы p65 в ядро и транскрипции генов молекул воспаления [13, 14]. IL-10, противовоспалительный ЦК, образуется в процессе AP-1 сигнального каскада, тогда как продукция TNF- $\alpha$  опосредуется NF- $\kappa$ B, что может быть причиной отсутствия коррелятивных связей между ними. В то же время, выявлена положительная корреляционная связь между IL-1 $\beta$  и IL-10. Сигнальный путь IL-10 осуществляется с помощью STAT3 (активатор транскрипции, передающий сигнал 3). Во-первых, результатом такой сигнализации является транскрипция молекулярных ингибиторов активации NF- $\kappa$ B, а во-вторых – конкурентное ингибирование NF- $\kappa$ B за счёт двух общих ДНК-связывающих доменов у этих транскрипционных молекул [15]. Снижение NF- $\kappa$ B-сигнализации приводит к уменьшению количества синтезируемых лигандов для AP-1-сигнального пути, каковым является и IL-1 $\beta$ . Это может приводить к подавлению синтеза IL-10, потребность в котором в условиях снижения активности воспаления умень-

шается, что есть примером физиологической регуляции организма.

Положительная корреляция между уровнем TNF- $\alpha$  и количеством ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> объясняется апоптотическими свойствами TNF- $\alpha$ , изложенными выше. Молекула CD40 экспрессируется на мембране активированных клеток под воздействием интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), обладает протромбогенным потенциалом, является рецептором провоспалительной сигнализации [16]. CD32 – рецептор иммуноглобулина G, экспрессия которого усиливается под влиянием IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , ВЭТ основным лигандом его является С-реактивный протеин, сигнализация посредством CD32 приводит к синтезу молекул адгезии, прокоагулянтных факторов и ЦК [17]. Повышение пула ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> в кровотоке, согласно вышеизложенному, свидетельствует о воспалительной активации и апоптотической деградации ЭТ, что объясняет положительную корреляцию значения этого показателя с уровнем TNF- $\alpha$ . Количество ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, также, положительно коррелировало с уровнями ХС и ЛПНП, что подтверждает значение проатерогенных липидных фракций в активации ХСВ и эндотелиальном повреждении.

Образование ФГ – реактанта острой фазы воспаления, обеспечивающего коагуляционный потенциал плазмы крови – осуществляется, преимущественно печенью под воздействием провоспалительных стимулов, одним из которых является IL-6 [18]. Положительную корреляцию содержания ФГ с уровнем ТГ в крови можно объяснить вероятным повышением образования в печени ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) – основного источника ТГ – в условиях воспалительной активации и гиперхолестеринемии. Согласуется с наличием воспалительной активации и положительная корреляция между содержанием ФГ и TNF- $\alpha$ , а также, уровнем экспрессии mRNA I $\kappa$ B $\alpha$ . Этот показатель характеризует транскрипционную активность NF- $\kappa$ B – ключевого фактора провоспалительной сигнальной трансдукции.

Как доказательство снижения тиреоидной функции в условиях ХСВ, выявлены отрицательные умеренной силы корреляционные связи между уровнем Т4 свобод. и содержанием ФГ, IL-1 $\beta$ , а также отрицательной направленности слабая связь – с уровнем экспрессии

mRNA IкВ $\alpha$ , что, также, подтверждает патогенетическое значение системного воспаления при АИТ.

Интересным фактом было выявление отрицательной корреляционной связи средней силы между уровнем АТ к ТПО и количеством ЦЕМ CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> в крови. Известно, что в условиях АИТ возможно вовлечение ЦК в развитие как Th-1, так и Th-2 иммунных ответов, обеспечивающих клеточные и гуморальные механизмы иммунитета. Фенотипическое переключение Т-клеточного ответа на Th-2 может способствовать повышению антителообразования, активация Th-1 ответа – усиливать продукцию ЦК CD4<sup>+</sup> клетками в паренхиме ЩЖ и способствовать её деструкции [19]. По-видимому, выраженность воспалительной активации и деструкции ЭТ, как и степень нарушения тиреоидной функции, определяется превалированием продукции Th-1 или Th-2 ЦК. Это подтверждает неоднозначную трактовку разными исследователями роли антител в патогенезе АИТ.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ корреляционных связей в нашем исследовании обосновывает тесную патогенетическую взаимосвязь хронического системного воспаления, эндотелиального повреждения, дислипидемии и тиреоидной дисфункции у пациентов с ИБС в сочетании с АИТ.

Полученные данные обосновывают целесообразность поиска общих терапевтических подходов к лечению ИБС и АИТ, основным среди которых мы считаем воздействие на хронический системный воспалительный процесс.

### Литература

1. Коваленко В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу: [посібник] / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // К.: ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска», 2015. - 354 с.
2. Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні / В.І.Кравченко, С.В. Постол // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – Т:35. № 3, – С. 26-31.
3. Олійник В.А. Хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми / В.А. Олійник // Ендокринологія. – 2006. – № 1. – С. 71–79.
4. Hedrick C.C. Lymphocytes in Atherosclerosis / C.C. Hedrick // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. - Vol. 35, № 2. – P. 253–257.
5. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors / Mayer O., Simon J., Filipovsky J. [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2, № 4. – P. 499–506.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal.* - 2013. - № 34. – P. 2949–3003.
7. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism; European Thyroid Association / S.H. Pearce, G. Brabant, L.H. Duntas [et al.] // *Eur Thyroid J.* – 2013. - Vol. 2, № 4. – P. 215-228.
8. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. - М.: Издательство "Высшая школа", 1991. – 288 с.
9. Творогова М.Г. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена / М.Г. Творогова // *Лабораторная медицина.* – 2001. – № 4. – С.67–74.
10. Определение содержания циркулирующих CD32+CD40+-микрочастиц — модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 2011. - № 7. – С. 20-23.
11. Nolan T. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR / T. Nolan, R.E. Hands, S.A. Bustin // *Nature Protocols.* – 2006. - № 1. – P. 1559–1582.
12. The Cellular Biology of Macrophages in Atherosclerosis / K.J.Moore, I. Tabas // *Cell.* – 2011. – Vol.145, № 3. – P. 341–355.
13. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced / N.D. Brunetti, M. Correale, P.L. Pellegrino [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 236, № 2. – P. 456-460.
14. Кайдашев І.П. Активация ядерного фактора kB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / І.П. Кайдашев // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2013. - № 3. – С. 65-72.
15. Knight R.A. STAT transcription in the ischemic heart / R.A. Knight, T.M. Scarabelli, A.Stephanou // *JAKSTAT.* – 2012. - Vol. 1, № 2. – P. 111–117.
16. Fc $\gamma$  Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease / K. Tanigaki, N. Sundgren, A. Khera [et al.] // *Circ Res.* – 2015. - Vol. 116, № 2. – P. 368–384.
17. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1 / Wagner A.H., Gebauer M., Pollok-Kopp B. [et al.] // *Blood.* – 2002. - Vol. 99, № 2. – P. 520-525.
18. Ridker P.M. From C-Reactive protein to Interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection / P.M. Ridker // *Circ. Res.* – 2016. - Vol. 118, № 1. – P. 145-156.
19. Role of Cytokines in the Pathogenesis and Suppression of Thyroid Autoimmunity / B.B. Ganesh, P. Bhattacharya, A. Gopisetty [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* - 2011. - Vol. 31, № 10. – P. 721–731.

Поступила 01.08.2016 г.  
Принята в печать 13.10.2016 г.

**Сведения об авторах:**

Чекалина Н.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина.

**Information about authors:**

*Chekalina N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice, Ukrainian Medical Stomatological Academy.*

**Адрес для корреспонденции:** Украина, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». E-mail: chekalina.ni.med@mail.ru – Чекалина Наталья Игоревна.

**Correspondence address:** *Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str., Ukrainian Medical Stomatological Academy, Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice. E-mail: chekalina.ni.med@mail.ru – Chekalina Natalya I.*