

Иммунный статус пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в сочетании с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты

А. И. Долгушина

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Абстракт

Цель. Провести исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и концентрации цитокинов в периферической крови больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от выраженности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.

Материал и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 210 больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения.

Результаты. У пациентов с поражением непарных висцеральных ветвей отмечалось повышение уровней T-цитотоксических и CD3+HLA-DR+-лимфоцитов, концентрации интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли α .

Заключение. Фармакоинвазивный подход к лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является перспективным и относительно безопасным способом лечения больных ИМ, сопровождающимся снижением госпитальной летальности.

Ключевые слова: атеросклероз, брюшная аорта, иммунитет, лимфоциты.

The immune status of patients of elderly and senile age with a chronic diseases of the digestive system in combination with atherosclerosis in abdominal aorta

A. I. Dolgushina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. The study of subpopulations of lymphocytes and the concentration of cytokines in peripheral blood of patients at elderly and senile age with chronic diseases of the digestive system depending on the expression of atherosclerosis in the basin of the abdominal aorta was held.

Material and Methods. A clinical-immunological study of 210 elderly and senile patients with chronic diseases of the digestive system.

Results. It was found that patients with the atherosclerosis of unpaired visceral arteries had increased levels of T-cytotoxic CD3+HLA-DR+ lymphocytes and increased concentrations of interleukin 1 and tumor necrosis factor α .

Conclusion. Severity of changes in the immune status of patients at elderly and senile age with chronic diseases of the digestive system depends on the prevalence of atherosclerosis in the basin of the abdominal aorta.

Keywords: atherosclerosis, abdominal aorta, immunity, lymphocytes.

Хроническое воспаление сосудистой стенки является основным патофизиологическим механизмом развития атеросклероза [1, 2]. В настоящее время внимание многих исследователей привлечено к изучению роли иммунной системы в патогенезе атеросклероза [1–6]. Однако большинство работ посвящено изучению вопросов коронарного, церебрального атеросклероза и поражения сосудов нижних конечностей, в меньшей степени – патологии сосудов, кровоснабжающих органы пищеварения [1, 5, 6]. Атеросклеротическое поражение брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей – чревного ствола, верхней и нижней брыжеечной артерий – является частой патологией, распространенность которой возрастает у лиц пожилого и старческого возраста [7, 8]. Хроническая ишемия органов пищеварения предрасполагает к нарушениям липидного спектра крови, развитию дефицита различных нутриентов и нарушению микробиоценоза кишечника, что может оказывать влияние на состояние иммунной системы и способствовать прогрессированию атеросклероза [9].

В этой связи предпринято исследование, целью которого являлся сравнительный анализ иммунологических показателей периферической крови у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса в бассейне брюшной аорты.

Материал и методы

Обследованы 210 больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в период обострения. Отбор больных осуществлялся согласно следующим критериям включения: наличие заболевания желудочно-кишечного тракта, диагностированного согласно критериям международной классификации болезней – 10 (МКБ-10), с длительностью анамнеза не менее 6 месяцев; возраст от 60 до 90 лет и согласие на участие в исследовании. Из исследования исключены больные со злокачественными новообразованиями, вирусными гепатитами и циррозами печени, воспалительными заболеваниями кишечника, острыми инфекциями, острыми нарушениями коронарного и церебрального кровообращения в течение последних 6 месяцев, с использованием иммуномодуляторов и вакцин в течение последних 6 месяцев.

Все больные подвергались клинико-лабораторному и инструментальному обследованию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с целью верификации диагноза [10]. При наличии абдоминального болевого синдрома проводилась его квантифицированная оценка с помощью числовой ранговой шкалы [11]. Проведено лабораторное исследование, включающее общеклинические

анализы крови, мочи и кала. Также выполнены биохимические анализы крови: определение активности амилазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутаминтранспептидазы, концентрации общего белка, альбуминов, глобулинов, глюкозы, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, тимоловой пробы. Клинико-лабораторное обследование дополнено унифицированным липидологическим исследованием с оценкой содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и расчетом коэффициента атерогенности (КА) [12]. Инструментальные диагностические методы включали ультразвуковое исследование брюшной полости. По показаниям проводилась компьютерная томография органов брюшной полости. Всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала из антрума и тела желудка. Инструментальное обследование толстой кишки включало ирригоскопию или фиброколоноскопию с последующим морфологическим исследованием биоптатов толстой кишки.

Для верификации атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей всем пациентам, включенным в исследование, проводили ультразвуковое доплерографическое исследование (УЗДГ). Определяли следующие параметры, характеризующие гемодинамику артериального русла: максимальную линейную скорость кровотока, минимальную линейную скорость кровотока, среднюю скорость кровотока, индекс пульсативности, индекс резистентности, систоло-диастолическое соотношение, а также проводили качественную характеристику спектра частот доплеровских кривых. Заключение о степени стеноза ставилось на основании анатомической и гемодинамической оценки выявленных нарушений.

В периферической крови определяли общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3+19+), Т-хелперов (CD3+4+), Т-цитотоксических (CD3+8+), TNK-лимфоцитов (CD3+16+CD56+), NK-лимфоцитов (CD3-16+CD56+), В-лимфоцитов (CD3-19+), Т-активированных (CD3+25+ – маркеры ранней активации, CD3+HLADR+ – маркеры поздней активации Т-клеток). Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитометре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) [12]. Определение уровня цитокинов: интерлейкин 1а (ИЛ1а), ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ИЛ10, рецепторного антагониста интерлейкина 1 (РАИЛ1),

фактора некроза опухолей α (ФНО α), интерферона α (ИНФ α) и ИНФ γ проводили с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа, произведенных ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Результаты обрабатывали статистически с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-10.0. Полученные данные представляли в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), межгрупповое сопоставление количественных признаков проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса с последующим уточнением по критерию Манна-Уитни. Корреляционные зависимости оценивали с помощью расчета коэффициента Спирмана (r_s).

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $71,3 \pm 7,42$ года. Среди них было 143 женщины (68 %) и 67 мужчин (32 %). Проведенное исследование позволило дать нозологическую характеристику выявленной патологии ЖКТ у больных пожилого и старческого возраста в соответствии с МКБ-10. При анализе структуры заболеваний пищеварительного тракта установлено, что у всех обследованных пациентов присутствовали признаки хронического гастрита. Язвенной болезнью желудка страдали 22 пациента (10 %), у 38 больных (18 %) диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь выявлена у трети пациентов, включенных в исследование (34 %). Второй по частоте патологией была жировая болезнь печени, диагностированная у 40 % больных. Хронический холецистит являлся третьей по частоте нозологией и был обнаружен у 80 пациентов (38 %). Желчнокаменной болезнью страдали 62 пациента (30 %), при этом 48 больных (78 %) ранее перенесли холецистэктомиию. Дисфункция сфинктера Одди отмечена у 44 больных (21 %). Хронический панкреатит выявлен у 48 пациентов (23 %). Среди заболеваний кишечника наиболее часто встречалась дивертикулярная болезнь толстой кишки – у 32 обследованных (15 %). Ишемический колит диагностирован у 6 больных (3 %).

УЗДГ исследование брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей позволило разделить пациентов на следующие группы: 1 группа – 29 больных (14 %) без изменений брюшной аорты и ее ветвей, 2 группа – 106 больных (50 %) с атеросклеротическими изменениями, локализованными в стенке брюшной аорты, 3-я группа – 75 пациентов (36 %), у которых атеросклеротическое поражение распространялось на непарные висцеральные ветви брюшной аорты. Сформированные группы не отличались по гендерным характеристикам, однако пациенты без атеросклероза брюшной аорты были достоверно моложе (табл. 1). Анализ параметров

липидограммы не выявил существенных различий между группами.

Как показано в табл. 2, при анализе лейкоформулы отмечено некоторое повышение относительного содержания лимфоцитов у больных при увеличении распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты ($p = 0,046$ в сравнении с группой 2). При этом пациенты с атеросклеротическим поражением непарных висцеральных артерий имели наиболее заметные различия в субпопуляционном составе лимфоцитов. В этой группе больных имело место снижение относительного содержания CD3+4+-лимфоцитов ($p = 0,048$ в сравнении с группой 1) и увеличение как абсолютного ($p = 0,002$ в сравнении с группой 1 и $p < 0,001$ в сравнении с группой 2), так и относительного количества CD3+8+-лимфоцитов ($p = 0,01$ в сравнении с группой 2). Выявленные изменения сопровождалось снижением соотношения CD3+4+/CD3+8+ ($p = 0,01$ при сравнении 1 и 2 групп, $p = 0,002$ при сравнении 1-й и 3-й групп). Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между относительным содержанием Т-хелперов и уровнем ЛПНП ($r_s = -0,27$, $p = 0,01$).

Различий в содержании лимфоцитов, несущих маркер ранней активации CD25, между группами выявлено не было. Однако увеличение распространенности атеросклероза и вовлечение висцеральных ветвей сопровождалось повышением относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены – молекулы HLA-DR ($p = 0,046$ в сравнении с группой 1) при этом отмечена прямая корреляционная связь между распространенностью атеросклероза в бассейне брюшной аорты и относительным содержанием CD3+HLA-DR+-лимфоцитов ($r_s = 0,31$, $p = 0,007$). Уровень NK-клеток не различался у пациентов в сформированных группах. У больных с атеросклерозом в бассейне брюшной аорты независимо от степени его выраженности отмечено повышение как относительного, так и абсолютного содержания TNK-лимфоцитов по сравнению с пациентами без атеросклероза ($p = 0,01$ при сравнении 1-й и 2-й групп, $p < 0,001$ при сравнении 1-й и 3-й групп).

Уровень ИЛ1 α возрастал параллельно увеличению выраженности атеросклероза в бассейне брюшной аорты ($p = 0,02$ при сравнении 1-й и 2-й групп, $p = 0,005$ при сравнении 1-й и 3-й групп, $p = 0,03$ при сравнении 2-й и 3-й групп). Содержание ИЛ1 β также повышалось при распространении атеросклероза на висцеральные ветви ($p = 0,042$ при сравнении 2-й и 3-й групп). Концентрация ФНО α достоверно повышалась при наличии атеросклероза артерий брюшного отдела ($p = 0,01$ при сравнении 1-й и 2-й групп, $p = 0,04$ при сравнении 1-й и 3-й групп). При этом отмечена корреляционная связь между выраженностью абдоминальной боли и концентрацией ИЛ1 α в крови больных пожилого и старческого возраста

Таблица 1. Показатели липидемии у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты

Показатель	Группа 1 (n = 29)	Группа 2 (n = 106)	Группа 3 (n = 75)	p
Возраст, годы	65,6 ± 6,83**	71,2 ± 6,92*	73,5 ± 7,28*	0,010
Мужчины	7 (24 %)	28 (26 %)	32 (43 %)	0,114
Женщины	22 (76 %)	78 (74 %)	43 (57 %)	
Показатели липидемии				
ОХ, ммоль/л	4,90 ± 1,11	5,26 ± 1,14	5,03 ± 1,05	0,290
ТГ, ммоль/л	1,45 ± 0,78	1,52 ± 1,00	1,21 ± 1,05#	0,057
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,44	1,23 ± 0,21	1,25 ± 0,20	0,216
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,97 ± 1,22	3,38 ± 1,09	3,25 ± 1,01	0,194
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,84 ± 0,50	0,72 ± 0,52	0,76 ± 0,50	0,134
КА, отн. ед.	3,30 ± 1,37	3,47 ± 1,43	3,13 ± 1,21	0,193

Примечание: данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); оценка статистической неоднородности групп проводилась с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим уточнением характера различий по критерию Манна–Уитни; * – различия между показателями 1-й и 2-й групп достоверны при $p < 0,05$; ** – различия между показателями 1-й и 3-й групп достоверны при $p < 0,05$; # – различия между показателями 2-й и 3-й групп достоверны при $p < 0,05$.

ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

с хроническими заболеваниями органов пищеварения и атеросклерозом непарных висцеральных артерий ($r_s = 0,72$, $p = 0,01$). Следует отметить, что выраженность абдоминального болевого синдрома не коррелировала с другими лабораторными показателями.

Обсуждение

Таким образом, атеросклеротическое поражение в бассейне брюшной аорты у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения сопровождалось изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. Наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с поражением непарных висцеральных ветвей. Выявленные в периферической крови изменения

могли свидетельствовать о том, что активация Т-клеток при атеросклерозе в бассейне брюшной аорты не ограничивается зоной бляшки. Ряд авторов указывают на возможность индуцирующего влияния ЛПНП на цитотоксические лимфоциты, с чем связывают увеличение их содержания у больных с ишемической болезнью сердца по данным некоторых исследований [3, 6]. О наличии влияния атерогенных липопротеидов на дифференцировку Т-лимфоцитов можно судить по данным проведенного корреляционного анализа, при котором отмечена обратная зависимость между относительным содержанием Т-хелперов и уровнем ЛПНП.

В настоящее время активно изучается роль различных сигнальных молекул в атерогенезе [4]. Медиаторами клеточного взаимодействия между лимфоцитами, другими клетками иммунной системы, эндотелиоцитами и гладкомышечными

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у больных пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения в зависимости от выраженности атеросклероза в бассейне брюшной аорты

Показатель	Группа 1 n = 29	Группа 2 n = 106	Группа 3 n = 75	P
Лимфоциты, %	21,9 ± 7,87	19,9 ± 8,38	22,9 ± 8,98 [#]	0,119
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,32 ± 0,75	1,40 ± 0,81	1,53 ± 0,74	0,301
Субпопуляционный состав лимфоцитов				
Т-лимфоциты (CD3+19+), %	65,8 ± 18,4	71,8 ± 9,31	70,3 ± 9,61	0,474
Т-лимфоциты (CD3+19+), 10 ⁹ /л	1228 ± 358,5	1356 ± 509,6	1348 ± 600,2	0,727
Т-хелперы (CD3+4+), %	44,6 ± 8,23**	44,2 ± 9,56	40,1 ± 10,7	0,137
Т-хелперы (CD3+4+), 10 ⁹ /л	770,8 ± 264,6	836,3 ± 338,1	766,0 ± 356,9	0,501
Т-цитотоксические (CD3+8+), %	23,6 ± 9,06	23,1 ± 9,56*	30,5 ± 9,44 [#]	0,015
Т-цитотоксические (CD3+8+), 10 ⁹ /л	413 ± 194**	431 ± 238	649 ± 400 [#]	0,002
CD3+4+/CD3+8+	2,20 ± 1,00**	2,32 ± 1,18	1,45 ± 0,64 [#]	0,006
TNK-лимфоциты (CD3+16+CD56+), %	1,53 ± 1,02**	5,49 ± 4,61	5,38 ± 5,19 [#]	0,002
TNK-лимфоциты (CD3+16+CD56+), 10 ⁹ /л	24,2 ± 16,9**	68,8 ± 74,5	90,2 ± 81,7 [#]	0,006
NK-лимфоциты (CD3-16+CD56+), %	13,8 ± 7,48	13,5 ± 7,34	15,2 ± 7,75	0,669
NK-лимфоциты (CD3-16+CD56+), 10 ⁹ /л	249,5 ± 162,0	287,1 ± 209,8	274,0 ± 171,8	0,856
Т-активированные (CD3+25+), %	2,99 ± 3,58	2,53 ± 1,77	2,52 ± 1,89	0,765
Т-активированные (CD3+25+), 10 ⁹ /л	52,7 ± 53,7	47,4 ± 35,7	49,6 ± 46,8	0,946
CD3+HLADR+, %	1,97 ± 1,35	2,13 ± 1,62	2,58 ± 1,97 [#]	0,078
CD3+HLADR+, 10 ⁹ /л	30,8 ± 18,5	39,7 ± 34,5	39,8 ± 35,3	0,113
Цитокины, пг/мл				
ИЛ1α	69,2 ± 19,0**	39,7 ± 34,5	98,9 ± 60,6 [#]	0,021
ИЛ1β	62,4 ± 33,2	41,3 ± 13,3	94,8 ± 46,3 [#]	0,114
РАИЛ1	632,5 ± 59,3	622,7 ± 69,9	589,2 ± 91,1	0,662
ИЛ2	2,54 ± 1,09	3,45 ± 1,46	3,75 ± 1,79	0,245
ИЛ4	1,39 ± 0,44	1,43 ± 1,10	0,99 ± 0,65	0,154
ИЛ8	35,7 ± 18,9	37,9 ± 31,1	40,5 ± 21,1	0,414
ИЛ10	1,83 ± 1,31	1,76 ± 0,57	1,43 ± 1,05	0,103
ФНОα	0,91 ± 0,24**	1,38 ± 0,67*	1,31 ± 0,51	0,031
ИНФα	4,88 ± 2,18	5,49 ± 2,13	5,11 ± 3,00	0,791
ИНФγ	18,0 ± 10,1	16,9 ± 10,2	18,5 ± 7,39	0,145

Примечание: см. табл. 1.

ИЛ – интерлейкин; РАИЛ – рецепторы антагониста интерлейкина; ФНО – факторы некроза опухолей; ИНФ – интерферон.

клетками являются цитокины [14]. Прогрессирование атеросклероза в бассейне брюшной аорты сопровождалось повышением концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ФНО α в периферической крови больных. Известно, что ИЛ1 и ФНО α индуцируют образование эндотелиоцитами молекул адгезии, приводя к снижению антиатерогенных и антикоагуляционных свойств эндотелия. Повышенная концентрация этих веществ была показана у больных коронарным атеросклерозом, как в стабильных, так и в нестабильных бляшках [15]. Отдельного внимания заслуживает выявленная положительная корреляция между содержанием в крови ИЛ1 α и выраженностью абдоминальной боли у пациентов с атеросклерозом висцеральных артерий. Вполне вероятно, что один из компонентов патогенеза «сосудистой боли» сопряжен с активацией иммуно-воспалительных механизмов. Возникающие при этом устойчивые

изменения цитокинового профиля способствуют формированию провоспалительного статуса как на периферии, так и в структурах мозга, что имеет важное значение в генезе хронических болевых синдромов [16].

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что атеросклеротическое поражение в бассейне брюшной аорты у пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями органов пищеварения сопровождалось изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов и содержания провоспалительных цитокинов в периферической крови. Выраженность данных изменений нарастала при увеличении распространенности атеросклероза в бассейне брюшной аорты.

Список литературы

1. Kozlov V. A., Dushkin M. I., Vereshagin E. I. Features of the immune response in atherosclerosis. *Cytokines and Inflammation*. 2008; 1: 16–9. Russian (Козлов В.А., Душкин М. И., Верещагин Е.И. Особенности иммунного ответа при развитии атеросклероза // Цитокины и воспаление. 2008. №1. С. 16–19).
2. Hansson G.K. Atherosclerosis-an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 2–10.
3. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *A.J. Cardiol*. 2000; 86: 3–9.
4. Gitel' E. P., Gusev D. E., Ponomar' E. G. The role of interleukins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Klin Med (Mosk)*. 2006; 84 (6): 10–6. Russian (Гителъ Е.П., Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза // Клиническая медицина. 2006. №84 (6). С. 10–16).
5. Weyand C.M., Younge B.R., Goronzy J.J. T cell in arteritis and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*. 2008; 19: 469–77.
6. Zaporozhets T.S., Maistrovskii K.V., Rapovka V.G. et al. The role of T-cell dysfunction in the development of atherosclerosis of the lower extremities and its correction. *Pacific Medical Journal*. 2009; 3: 110–15. Russian (Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г. с соавт. Роль Т-клеточной дисфункции в развитии атеросклероза сосудов нижних конечностей и возможности ее коррекции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №3. С. 110–115).
7. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A. Chronic ischemic disease of the digestive system. M., 2003. Russian (Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М., 2003).
8. Oimotkinova O.Sh., Nemytin Iu.V. Atherosclerosis and abdominal ischemic disease. M.: Medicine, 2001. Russian (Оймоткинова О.Ш., Немьтин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина, 2001).
9. Arutiunov G.P., Kafarskaia L.I., Savelov N.A. et al. Chronic heart failure: structural and microbiological changes in the colon. *Ter. Arkh*. 2007; 79 (2): 31–7. Russian (Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Савелов Н.А., с соавт. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке // Терапевтический архив. 2007. №79 (2). С. 31–37).
10. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology: national guidelines. M., 2008. Russian (Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Гастроэнтерология: национальное руководство. М., 2008).
11. Bonica J.J., Sola A.F. Chest pain caused by other disorders. *The management of pain*. Ed. Bonica J. J. London, Lea and Febiger. 1990: 1114–45.
12. Klimov A.V., Nikul'cheva N.G. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. St. Petersburg. 1995. Russian (Климов А. В., Никольчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб, 1995).
13. Kbaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshevnev V.A. Immunophenotyping of peripheral blood cells by flow cytometry. Standardization of method. *Medical immunology*. 2009; 2–3: 227–38. Russian (Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тоголян А.А., Черешнев В.А. Иммунофенотипирование клеток периферической крови при помощи проточной цитометрии. Стандартизация метода // Медицинская иммунология. 2009. №2–3. С. 227–238).



14. *Khaitov R.M., Pinegin B.V., Iarilin A.A. Manual of Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system. M. 2009. Russian (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. М., 2009).*
 15. *Ragino Yu.I., Cherniavskii A.M., Polonskaia Ia. V. et al. Changes in proinflammatory cytokine and destructive metalloproteinase levels during formation of unstable atherosclerotic plaque. Kardiologiia. 2009; 49 (6): 43-9. Russian (Рагино Ю.А., Чернявский А.М., Полонская Я.В. с соавт. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеаз в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки// Кардиология. 2009. №49 (6). С. 43-49).*
 16. *Karpova M.I. IL-1 and TNF- in patients with primary headaches. Russian Journal of Immunology. 2011; 1: 50-5. Russian (Карпова М. И. IL-1 и TNF- у больных первичными головными болями// Рос. иммунол. журн. 2011. №1. С. 50-55).*
-