

© ЦВИНГЕР С. М., ГОВОРИН А. В., КАРАЧЕНОВА А. М.

УДК 616.72-007.248

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-70-74

Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом

С. М. Цвингер, А. В. Говорин, А. М. Караченова

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить содержание некоторых ключевых про/противовоспалительных цитокинов у больных остеоартрозом и оценить их роль в прогнозировании атерогенеза у данной категории больных.

Материал и методы. Были обследованы пациенты с первичным остеоартрозом I-III рентгенологической стадии: выполнялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов шеи, верхних и нижних конечностей, проводилось исследование содержания в крови про/противовоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, MCP-1, IL-17, IL-10, IL-33 методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. По толщине комплекса интима - медиа пациенты были разделены на 2 группы: с нормальной толщиной комплекса интима - медиа, с наличием атеросклеротической бляшки. Выявлено достоверное повышение провоспалительных цитокинов у пациентов с остеоартрозом в сочетании с атеросклерозом по сравнению с таковыми при остеоартрозе с нормальной толщиной комплекса интима - медиа. Зафиксирована прямая взаимосвязь между уровнем про/противовоспалительных цитокинов и наличием атеросклероза.

Заключение. По результатам полученных исследований установлено, что длительный субклинический воспалительный процесс приводит к разнонаправленным нарушениям цитокинового баланса у больных остеоартрозом, что вероятно, способствует прогрессированию как остеоартроза, так и атеросклероза. А также выявлен возможный фактор раннего развития атеросклероза у пациентов с остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, атеросклероз, цитокины, воспаление, цитокиновый баланс, комплекс интима - медиа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Цвингер СМ, Говорин АВ, Караченова АМ. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(6):70-74. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-70-74

Features of cytokine balance in patients with osteoarthritis and atherosclerosis

S. M. Tsvinger, A. V. Govorin, A. M. Karachenova

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research is to study the content of some key pro / anti-inflammatory cytokines in patients with osteoarthritis and to evaluate their role in predicting atherogenesis in this category of patients.

Material and methods. Patients with primary osteoarthritis of I-III radiological stages were examined. Doppler vessels ultrasound (Doppler ultrasound) of the neck, upper and lower extremities was performed; blood levels of pro / anti-inflammatory cytokines were examined: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL- 8, IL-18, MCP-1, IL-17, IL-10, IL-33 by flow cytometry.

Results. According to the thickness of intima - media complex, the patients were divided into 2 groups: with a normal thickness of intima - media complex and with atherosclerotic plaque. A significant increase in pro-inflammatory cytokines was revealed in patients with osteoarthritis associated with atherosclerosis compared with those having osteoarthritis with normal thickness of intima-media complex. The level of pro / anti-inflammatory cytokines along with atherosclerosis are closely interconnected.

Conclusion. According to the results of the studies obtained, it was found that a long-term subclinical inflammatory process leads to multidirectional disturbances in cytokine balance in patients with osteoarthritis, which probably contributes to the progression of both osteoarthritis and atherosclerosis. A possible factor of early atherosclerosis development in patients with osteoarthritis was also identified.

Key words: osteoarthritis, atherosclerosis, cytokines, inflammation, cytokine balance, intima-media complex.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tsvinger SM, Govorin AV, Karachenova AM. Features of cytokine balance in patients with osteoarthritis and atherosclerosis. *Siberian Medical Review*. 2020; (6):70-74. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-70-74

Введение

Остеоартроз (ОА) является самым частым заболеванием суставов в России и в мире [1]. Многие исследователи отмечают высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, и в частности атеросклероза (АС) у больных ОА [2]. В данной когорте пациентов наблюдается более высокий уровень смертности от ССЗ в сравнении с общей популяцией [3]. Известно, что в патогенезе как ОА, так и АС важная роль принадлежит динамическому низкоинтенсивному воспалительному процессу. Синтез активированными макрофагами провоспалительных цитокинов в случае ОА осуществляет-

ся в синовиальной оболочке, аналогичный процесс реализуется в сосудистой стенке у больных АС [2]. В патологическом процессе при ОА и АС задействованы общие медиаторы воспаления, среди них: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18 и другие [4]. Учитывая вышеизложенное представляется актуальным исследование цитокинового баланса у больных ОА с нормальной толщиной комплекса интима - медиа (КИМ) сосудов и в сочетании с АС.

Цель исследования. Изучить содержание некоторых ключевых про/противовоспалительных цитокинов у больных ОА и оценить их роль в прогнозировании атерогенеза у данной категории больных.

Материал и методы

Обследовано 184 человека (135 женщин, 49 мужчин) с первичным ОА I-III рентгенологической стадии (критерии АСР; Альтмана, 1986 г.; Келлгрена и Лоуренса, 1975 г.), медиана возраста группы составила 45,2 года. Пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явилось: вторичный характер остеоартроза, артриты любой этиологии, наличие ожирения при индексе массы тела (ИМТ) 30,0 и более, симптоматической артериальной гипертензии, менопаузы, сахарного диабета, клинического атеросклероза, острых и хронических заболеваний в стадии обострения. Контрольную группу составили пациенты в количестве 31 человека (23 женщины, 8 мужчин; медиана возраста - 44,8 года), у которых полученные при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании данные не демонстрировали отклонений от общепринятых нормативов. Включенным в исследование лицам выполнялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов шеи, верхних и нижних конечностей. Исследование содержания в крови про/противовоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-18, MCP-1, IL-17, IL-10, IL-33 проводилось методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора Human Inflammation Panel фирмы Biolegend. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica 10.1. Предварительно все вариационные ряды тестировались на нормальность (критерий Колмогорова-Смирнова). В случае ненормального распределения, применялись методы непараметрической статистики; определялись медиана, межквартильный интервал (от 25% до 75%). Количественные признаки при нормальном распределении описывались с использованием средней величины (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическую значимость различий оценивалась с применением t - критерия Стьюдента и U - критерия Манна - Уитни при ненормальном распределении. Качественные показатели сравнивали по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

По толщине КИМ в доступных локациях сосудах, больные ОА были разделены на группы: 1-я с нормальной ТИМ; 2-я - с наличием атеросклеротической бляшки. Пациенты исследуемых групп не различались по полу (27% мужчин; 73% женщин в 1-й группе и 26% мужчин; 74% женщин во 2-й группе; $p=0,19$) и возрасту (44,6 [41; 48,8] и 45,5 [40; 50]; $p=0,22$ соответственно). Значения ИМТ составили $26,9 \pm 2,4$ у больных с нормальной толщиной КИМ и $25,0 \pm 2,9$ у лиц с сочетанием ОА и АС ($p=0,08$). Артериальная гипертензия определялась с частотой около 26% как в 1-й, так и во 2-й группах. Курильщиков было 35% и 32% соответственно ($p=0,07$). При анализе содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ОА с нормальной толщиной КИМ и атеросклерозом установлено, что уровни IL-1 β , TNF- α , IL-

6, IL-17, IL-18 и MCP-1 были достоверно выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем. Отмечалось также, увеличение данных показателей в группе ОА в сочетании с атеросклерозом по сравнению с таковыми при ОА с нормальной толщиной КИМ доступных локаций сосудов. Концентрация IL-8 повышалась у всех больных ОА, существенными были различия между 1-й и 2-й группами пациентов, контролем и 2-й группой, при этом различия между контрольной и 1-й группами не достигали статистической значимости (табл.1).

У всех больных ОА установлено нарушение баланса про/противовоспалительных цитокинов, так уровень IL-10 был значительно выше в группах пациентов по сравнению с контролем. Максимальное увеличение содержания данного показателя зафиксировано у больных ОА в сочетании с атеросклерозом. По сравнению с контролем концентрация регуляторного цитокина - IL-33 была выше как у больных с нормальной толщиной КИМ, так и в сочетании с атеросклерозом в 1,2 и 1,5 раза соответственно (табл.2).

Результаты корреляционного анализа показали прямую взаимосвязь между уровнем про/противовоспалительных цитокинов IL-1 β ($r=0,51$), TNF- α ($r=0,71$), IL-6 ($r=0,43$)/IL-10 ($r=0,44$); IL-33 ($r=0,41$) и наличием атеросклероза. При этом практически отсутствовала корреляция между атерогенезом и такими регуляторами воспаления как IL-17 ($r=0,23$) и IL-8 ($r=0,15$).

Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, MCP-1 у всех больных ОА, при этом максимальные концентрации наблюдаются при сочетании ОА и АС, что согласуется с большинством литературных сведений по данному вопросу [5]. В тканях сустава IL-1 β угнетает синтез коллагена и протеогликанов, а также синтез ингибиторов ММП [6]. Его роль в атерогенезе, вероятно, заключается в стимуляции хемотаксиса воспалительных клеток в сосудистой стенке и синтеза TNF- α , IL-6, IL-8 [7]. Клеточные структуры тканей хряща, синовиальной оболочки, связочно-сухожильного аппарата, имеют на своей наружной мембране рецепторы к TNF- α . Связывание TNF- α с соответствующими рецепторами приводит: или к увеличению объема тканей сустава, или к их гибели [8]. TNF- α разрушает межклеточный матрикс хряща путем активации, каспаз, а именно -3 и -8, и подавляет синтез его молекул. Проатерогенные свойства TNF- α реализуются путем индукции миграции лейкоцитов к эндотелию и синтеза молекул адгезии и хемоаттрактанта [9].

IL -6 является одним из основных инициаторов воспалительной реакции, индуцируя синтез белков острой фазы печеночными клетками. Острофазовые медиаторы - С-реактивный белок и фибриноген содействуют и непосредственно участвуют в воспалительном процессе с развитием синовита в пораженном ОА суставе. Кроме того, данный провоспалительный цитокин стимулирует продукцию ММП и ингибирует синтез протеогликанов, синергично взаимодействуя с IL -1 β . IL -6 способствует увеличе-

нию количества моноцитов/макрофагов в мембране синовиоцитов и активируется пролиферация клеточных элементов хряща [12-15]. Есть сведения (J. Amag et al.) о том, что сывороточные уровни IL -6 находятся в прямой взаимосвязи с наличием атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях [10]. Под действием IL -6 происходит увеличение количества молекул адгезии на эндотелии и миграция в стенку сосуда некоторых типов лейкоцитов, а также усиливается функциональная активность фибробластов и остеокластов [11]. Роль MCP-1 и IL -8 более изучена в патогенезе АС, нежели чем ОА так первый стиму-

лирует хемотаксис и активацию моноцитов, а второй - хемотаксис и активацию нейтрофилов способствуя их адгезии и внедрению в эндотелий [16].

Биологические эффекты IL -17 подобны действию IL -1, хотя и являются значительно менее выраженными: синтез и экспрессия провоспалительных цитокинов (IL -1 β , TNF- α , IL -6) и ММП в макрофагальных клетках, продукция оксида азота хондроцитами [17-19]. Под действием IL -18 происходит активация ферментов циклооксигеназы и NO-синтазы в макрофагах, а также запускается синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [20,21].

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в крови больных ОА с нормальной толщиной КИМ и наличием атеросклеротической бляшки (медиана, 25-75 перцентили)

Table 1

The content of proinflammatory cytokines in blood of patients with OA with normal IMC thickness and with atherosclerotic plaque (median, 25-75 percentiles)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа n=112	2-я группа n=72	Уровень статистической значимости, р*
IL-1 β , пг/мл	0,6 [0,56; 0,67]	0,82 [0,69; 1,08]	1,51 [0,99; 2,85]	рк-1<0,001, рк-2<0,001, р1-2<0,0003
TNF- α , пг/мл	0,97 [0,95; 0,99]	1,12 [1,04; 1,17]	1,37 [1,29; 1,53]	рк-1=0,023, рк-2<0,001, р1-2=0,009
IL-6, пг/мл	0,059 [0,53; 0,7]	0,072 [0,61; 1,15]	1,24 [0,79; 3,0]	рк-1<0,001, рк-2<0,001, р1-2=0,014
IL-8, пг/мл	1,55 [0,6; 5,78]	2,91 [0,73; 7,69]	9,08 [4,49; 32,17]	рк-1=0,065, рк-2<0,001, р1-2<0,001
IL-18, пг/мл	14,25 [4,93; 48,76]	40,56 [10,71; 89,22]	107,22 [41,7; 185,3]	рк-1<0,001, рк-2<0,001 р1-2<0,001
IL-17, пг/мл	0,91 [0,84; 1,02]	1,1 [0,97; 2,06]	3,04 [1,25; 4,77]	рк-1<0,001, рк-2<0,001, р1-2=0,005
MCP-1, пг/мл	201,7 [165,1; 321,7]	339,1 [191,2; 619,3]	690,1 [425,3; 1381,5]	рк-1=0,005, рк-2<0,001, р1-2=0,001

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни.

Note: * - U-Mann-Whitney test.

Таблица 2

Содержание противовоспалительных цитокинов в крови больных ОА с нормальной толщиной КИМ и наличием атеросклеротической бляшки (медиана, 25-75 перцентили)

Table 2

The content of anti-inflammatory cytokines in blood of patients with OA with normal IMC thickness and with atherosclerotic plaque (median, 25-75 percentiles)

Показатель	Контроль n=31	1-я группа n=112	2-я группа n=72	Уровень статистической значимости, р*
IL-10, пг/мл	0,31 [0,28; 0,37]	0,43 [0,36; 0,55]	0,59 [0,52; 0,86]	р _{к-1} <0,001, р _{к-2} <0,001 р ₁₋₂ =0,001
IL-33, пг/мл	1,39 [1,31; 1,53]	1,64 [1,46; 1,89]	2,1 [1,85; 2,55]	р _{к-1} <0,001, р _{к-2} <0,001, р ₁₋₂ <0,001

Примечание: * - U-критерий Манна-Уитни.

Note: * - U-Mann-Whitney test.

IL -10 осуществляет свои противовоспалительные и антиатерогенные эффекты путем подавления продукции IL -1, TNF- α , IL -6, увеличения синтеза IL -1РА, снижения уровня NO и NO-синтазы [11, 22]. Способность IL -10 ингибировать продукцию указанных цитокинов макрофагами связана с его способностью угнетать продукцию IL -12. IL-33 высвобождается во внеклеточное пространство при повреждении клеток и является частью антиатерогенного ответа, который реализуется через уменьшение образования макрофагов путем увеличения регуляторных Т-клеток [23,24]. Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении как IL -10, так и IL-33 в исследуемых группах. Увеличение концентрации IL -10 отмечено при миокардитах, кардиомиопатиях и хронических инфекциях [25,26], тогда как при ОА чаще отмечается снижение уровня данного цитокина [4].

Заключение

Выполненный в исследовании корреляционный анализ показал прямую линейную зависимость частоты встречаемости АС у больных ОА от концентрации IL-1 β и TNF- α . Меньшей прогностической значимостью обладает содержание IL-6, IL-10 и IL-33.

Таким образом, длительный субклинический воспалительный процесс приводит к разнонаправленным нарушениям цитокинового баланса у больных ОА, что вероятно, способствует прогрессированию как ОА, так и АС. Повышение уровней цитокинов - IL-1 β и TNF- α у пациентов с ОА может служить одним из факторов раннего развития АС у данной категории больных.

Литература / References

1. Арабидзе ГГ. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013(1):4-19. [Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013(1): 4-19. (In Russian)]
2. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно - сосудистая патология при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2016; 88(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular disease in rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(5):4-12. (In Russian)]
3. Мендель ОИ, Наумов АВ, Алексеева ЛИ, Верткин АЛ, Шамуилова ММ. Остеоартроз как фактор риска сердечнососудистых катастроф. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (6): 400-404. [Mendel OI, Naumov AV, Aleksseva LI, Vertkin AL, Shamuilova MM. Osteoarthritis as a risk factor for cardiovascular accidents. *Russian Medical Journal*. 2010; 18 (6): 400-404. (In Russian)]
4. Алексенко ЕЮ, Говорин АВ, Цвингер СМ. Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4-5): 429-432. [Aleksenko EU, Govorin AV, Tsvinger SM. Inflammatory markers in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. *Medical Immunology*. 2010; 12 (4-5): 429-432. (In Russian)]
5. Занин СА, Онищук ВВ, Каде АХ, Кадомцев ДВ, Пасечникова ЕА. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остео-

артроза крупных суставов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(3): 1-14. Ссылка активна на 06.2020. [Zanin SA, Onishuk VV, Kade AH, Kadomcev DV, Pasechnikova EA. «Cytokine storm» in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and deforming osteoarthritis of large joints. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(3):1-14. Accessed June 7, 2020 (In Russian)]. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26398>

6. Турмова ЕП, Силаев АА, Домжалов ИГ., Громовой РМ. К вопросу об иммунных механизмах патогенеза атеросклероза. *Фундаментальные исследования*. 2012; 4 (2): 361-366. Ссылка активна на 08.06.2020. [Turmova EP, Silaev AA, Domzhalov IG, Gromovoj RM. To question about immune mechanisms of atherosclerosis. *Fundamental Study*. 2012; 4 (2): 361-366. Accessed June 8, 2020 (In Russian)] <http://fundamentalresearch.ru/ru/article/view?id=29823>

7. Карагодин ВП, Бобрышев ЮВ, Орехов АН. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе. *Патогенез*. 2014; 12 (1): 21-35. [Karagodin VP, Bobryshev YV, Orekhov AN. Inflammation, immune cells, cytokines – role in atherogenesis. *Pathogenesis*. 2014; 12 (1): 21-35. (In Russian)]

8. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Роль фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями. *Научно – практическая ревматология*. 2009;47(2): 67-72. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Tumor necrosis factor α (TNF α) role in the development of metabolic disturbances and atherosclerosis and TNF α antagonists influence on them in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):67-72. (In Russian)] DOI:10.14412/1995-4484-2009-461

9. Голубев Г, Кригштейн О. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии. *Международный журнал медицинской практики*. 2005;(2): 30-49. [Golubev G, Krigshtein O. Molecular pathology of osteoarthritis as a basis for creating pathogenetically based structural – modifying therapy. *International Journal of Medical Practice*. 2005;(2): 30-49. (In Russian)]

10. Amar J, Fauvel J, Drouet L. Interleukin 6 in associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *Journal Hypertension*. 2006; (24): 1083-1088. DOI: 1097/01.hjh.0000226198.44181.0c

11. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2013;7(3): 25-32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):25-32. (In Russian)] DOI:10.14412/1996-7012-2013-7

12. Дутова СВ, Саранчина ЮВ, Карпова МР, Килина ОЮ, Польша НГ, Кулакова ТС, Ханарин НВ. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):199-208. [Dutova VS, Saranchina JV, Karpova MR, Kilina O.Yu, Polshcha NG, Kulakova TS, Khanarin NV. Cytokines and atherosclerosis – new research directions. *Bulletin of Siberian Medicine*.

2018;17(4):199-208. (In Russian)] DOI:10.20538/1682-0363-2018-4-199-207

13. Chen Y, Liu W, Wang Y, Zhang L, Wei J, Zhang X, He F, Zhang L. Casein kinase 2 interacting protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization. *Cellular Signalling*. 2017;(33):107-121. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.02.015

14. Zhao XN, Li YN, Wang YT. Interleukin-4 regulates macrophage polarization via the MAPK signaling pathway to protect against atherosclerosis. *Genetics and Molecular Research*. 2016; 15 (1): 2-9. DOI: 10.4238/gmr.15017348

15. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Research International*. 2016; 1-13. DOI:10.1155/2016/9582430

16. Никитина ВВ. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6 (4): 786 – 790. [NikitinaVV. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (4): 786 – 790. (In Russian)]

17. Рогова ЛН, Липов ДС. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2018;(1): 1-15. [Rogova LN, Lipov DS. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of osteoarthritis. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2018;(1): 1-15. (In Russian)]

18. Потеряева ОН. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. *Медицина и образование в Сибири*. 2010;(5):1-10. [Poteriaeva ON. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in pathological states development. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2010;(5):1-10. (In Russian)]

19. Колотов КА, Распутин ПГ. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35 (3): 99-105. [Kolotov KA, Rasputin PG. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. *Perm Medical*. 2018; 35 (3): 99-105. (In Russian)] DOI:10.17816/pmj35399-105

20. Турна А.А., Тогузов РТ. Матриксные металлопротеиназы и сердечно – сосудистые заболевания. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (3): 532 – 538. [Tourna AA, Toguzov RT. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2009;15(5):532-538. (In Russian)] DOI:10.18705/1607-419X-2009-15-5-532-538

21. Маркелова ЕВ, Здор ВВ, Романчук АЛ, Бирко ОН. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Имунопатология*. 2016;(2): 11-22. [Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. 2016;(2):11-22. (In Russian)] DOI:10.14427/jipai.2016.2.11.

22. Sberine Y, Hansson GK. Chemokines and atherosclerosis. *Annals of Medicine*. 2004; 36 (2): 98-118. DOI: 1080/07853890310019961

23. Учасова ЕГ, Груздева ОВ, Дылева ЮА, Каретникова ВН. Интерлейкин – 33 и фиброз: современный взгляд на патогенез. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (4): 477-484. [Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dileva YA, Karetnikova VN. Interleukin-33 and fibrosis: pathogenesis updated. *Medical Immunology*. 2018;20(4):477-484. (In Russian)] DOI:10.15789/1563-0625-2018-4-477-484.

24. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. *Clinical and Translational*. 2015;(5): 33-38. DOI: 10.1186/s13601-015-0076-5

25. Хамитова КА, Чепурная АН, Никуличева ВИ, Сафуанова ГШ. Содержание цитокиновых маркеров воспаления у больных при хронической сердечной недостаточности, обусловленной некоторыми кардиомиопатиями. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2 (3):48-54. [Khamitova KA, Chepurnaya AN, Nikulicheva VI, Safuanova GS. Content of cytokine inflammatory markers in patients with chronic heart failure caused by cardiomyopathy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):48-54. (In Russian)] DOI:10.12737/article_59f035fb165998.71029228

26. Лычковская ЕВ, Труфанова ЛВ, Белова ОА, Семенчуков АА, Герцог ГЕ. Роль митохондрий в регуляции кальциевой сигнализации лимфоцитов. *Сибирское медицинское обозрение*. [Lyckkovskaya EV, Trufanova LV, Semenchukov AA, Belova OA, Gertsog GE. The role of mitochondria in the regulation of lymphocyte calcium signaling. *Siberian Medical Review*. 2016;(5):5-14. (In Russian)]

Сведения об авторах

Цвингер Светлана Матвеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: +7 (3022) 354324; 8 (914) 490 4004; e-mail: tsvinger_s_m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>

Говорин Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: +7 (3022) 354324; e-mail: rector-chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7586-6595>

Караченова Анастасия Михайловна, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: +7 (3022) 354324; e-mail: b_a_m_2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1704-490X>

Author information

Svetlana M. Tsvinger, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Department of outpatient therapy with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogost Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7 (3022) 354324; e-mail: tsvinger_s_m@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>

Anatoliy V. Govorin, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of faculty therapy, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogost Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7 (3022) 354324; e-mail: rector-chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7586-6595>

Anastasija M. Karachenova, assistant of the Department of outpatient therapy with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gorkogost Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7 (3022) 354324; e-mail: b_a_m_2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1704-490X>

Дата поступления: 29.09.2020

Дата рецензирования: 14.11.2020

Принята к печати: 03.12.2020

Received 29 September 2020

Revision Received 14 November 2020

Accepted 03 December 2020