

**Impact Factor:**

ISRA (India) = 6.317  
 ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
 GIF (Australia) = 0.564  
 JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
 ПИИЦ (Russia) = 3.939  
 ESJI (KZ) = 8.771  
 SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
 PIF (India) = 1.940  
 IBI (India) = 4.260  
 OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

International Scientific Journal  
**Theoretical & Applied Science**

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2022 Issue: 10 Volume: 114

Published: 21.10.2022 <http://T-Science.org>

Issue

Article



**Mammetberdi Annamammedovich Elyasov**

Academy of Sciences of Turkmenistan  
 Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Medical Sciences,  
 Ashgabat, Turkmenistan

**Bayram Geldievich Khojakuliyev**

M. Garryev State Medical University  
 Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department  
 of Hospital Therapy with a course of endocrinology,  
 Ashgabat, Turkmenistan

**Khojanepes Jumaev**

Hospital with scientific and clinical Center of Cardiology  
 Doctor of X-ray endovascular surgery,  
 Ashgabat, Turkmenistan

## HUMORAL FACTORS OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, AFTER ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION

**Abstract:** Atherosclerosis is considered as an inflammatory process in the arterial wall, the course of which consists of alternating periods of long remissions. Active attempts are being made to suppress leukocyte migration after coronary stenting by blocking certain chemokines that are key to this process.

The dynamics of proinflammatory markers in the blood after implantation of sirolimus-containing coronary stents in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes has been studied.

Summarizing the data obtained, the increase in CRP and IL 6 was due to an early inflammatory response to stenting within 3 days after the procedure, which was subsequently replaced by a longer phase of lowering the concentration of inflammatory markers in the blood. The level of CRP in the groups did not reach the reference values. At the same time, there were differences in the rate of decrease in the concentration of CRP after the initial increase caused by the procedure.

**Key words:** diabetes, atherosclerosis, coronary heart disease, CRP.

**Language:** Russian

**Citation:** Elyasov, M. A., Khojakuliyev, B. G., & Jumaev, Kh. (2022). Humoral factors of inflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus, after endovascular revascularization. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 10 (114), 286-291.

**Soi:** <http://s-o-i.org/1.1/TAS-10-114-42> **Doi:** <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2022.10.114.42>

**Scopus ASCC:** 2705.

### ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

**Аннотация:** Атеросклероз - рассматривается как воспалительный процесс в артериальной стенке, течение которого состоит из чередования периодов длительных ремиссий. Ведутся активные попытки подавления лейкоцитарной миграции после коронарного стентирования за счет блокады определенных ключевых для этого процесса хемокинов.

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	РИИЦ (Russia) = 3.939	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 8.771	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

*Изучена динамика провоспалительных маркеров в крови после имплантации сиролimus-содержащих коронарных стентов у больных ИБС с СД 2 типа.*

*Обобщая полученные данные увеличение СРБ и ИЛ 6 обусловлен ранним воспалительным ответом на стентирование в течение 3-х дней после процедуры в дальнейшем сменялся более длительной фазой понижения концентрации воспалительных маркеров в крови. Уровень СРБ в группах не достигал референсных значений. В то же время, отмечены различия в скорости снижения концентрации СРБ после первичного повышения, вызванного проведением процедуры.*

**Ключевые слова:** диабет, атеросклероз, ИБС, СРБ.

### Введение

Атеросклероз в настоящее время рассматривается как воспалительный процесс в артериальной стенке, течение которого состоит из чередования периодов длительных ремиссий, когда системные проявления воспалительной активности минимальны, и обострений, когда активация воспаления приводит к росту и деструкции бляшки на местном уровне и повышению концентрации маркеров воспаления в крови. Лейкоцитарная инфильтрация сосудистой стенки является ключевым в определении выраженности воспалительной реакции после травмы и может служить прогностическим фактором в отношении вероятности развития ишемической болезни сердца (ИБС), возникновения осложнений и темпов прогрессирования заболевания [1].

Данные исследования JUPITER свидетельствуют о том, что СРБ может быть независимым ориентиром при определении показаний к терапии статинами. Одним из наиболее распространенных вмешательств при стенозирующем коронарном атеросклерозе стало стентирование коронарных артерий, в ходе которого суженный участок сосуда расширяется за счет баллонной дилатации и в дальнейшем просвет сосуда формируется установленным стентом. На ранних этапах развития метода проведение процедуры было сопряжено с высокой вероятностью развития рестеноза. Кроме того, внедрение коронарных стентов обозначило проблему тромбоза при установке инородного тела в просвет сосуда [2, 3, 4]. Значительную роль в возникновении обоих этих осложнений может играть воспалительная реакция в сосудистой стенке, возникающая в ответ на травму и имплантацию инородного тела [5, 6, 7, 8]. Повышение концентрации маркеров воспалительной реакции в крови в периоперационный период коррелирует с вероятностью развития отсроченных осложнений у пациентов [9, 10, 11].

В настоящее время ведутся активные попытки подавления лейкоцитарной миграции после коронарного стентирования за счет блокады определенных ключевых для этого процесса хемокинов. Долгосрочный эффект такого взаимодействия провоспалительных и

противовоспалительных факторов к настоящему моменту мало изучен.

### Цель исследования.

Изучение динамики провоспалительных маркеров в крови после имплантации сиролimus-содержащих коронарных стентов у больных ИБС с СД 2 типа.

### Материал и методы.

В исследование были включены 59 больных ИБС с многососудистым поражением КА, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 29 больных ИБС без диабета (средний возраст -  $62 \pm 11,2$  года), во 2-ю - 30 больных ИБС с сопутствующим СД II типа (средний возраст -  $57 \pm 7,5$  лет). В обеих группах преобладали пациенты мужского пола. По количеству женщин группы не различались. Больные 2-й группы чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, клинически более тяжелую стенокардию, гемодинамически значимый коронарный атеросклероз. Средний балл по шкале EuroSCORE в 1-й группе составил 3,6, что по сравнению со 2-й группой - 4,2 ( $p < 0,01$ ). Кроме этого, у больных СД был более высокий индекс массы тела, чаще наблюдались артериальная гипертензия и гиперлипидемия.

Из анамнеза у больных 2-й группы продолжительность СД от 1 до 10 лет, (в среднем  $7,1 \pm 1,8$  лет), 25 больных (83,3%) принимали антидиабетические препараты, по тяжести течения диабета у 12 (40,0%) больных наблюдалась компенсация, у 11 (36,7%) субкомпенсация и у 7 (23,3%) больных декомпенсация. Среднее значение гликированного гемоглобина до стентирования составило во 2-й группе  $7,8 \pm 0,9\%$ .

В исследование включались пациенты, у которых стенокардия была обусловлена атеросклеротическим поражением магистральных коронарных артерий, либо боковых ветвей диаметром 2,25 мм и более. Каждый включенный в исследование пациент получал аспирин 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут минимум за 3 дня до стентирования и в течение всего периода наблюдения. Каждому пациенту, включенному в исследование, выполнялось стентирование коронарных артерий с имплантацией от 1 до 5 стентов. Концентрацию С-реактивного белка в крови определяли у всех пациентов, включенных

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

в исследование методом нефелометрии с использованием нефелометра Behring. Концентрацию в крови провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Образцы венозной крови для проведения клинических анализов и определения концентрации маркеров воспалительной реакции были получены у каждого пациента непосредственно перед проведением вмешательства, через сутки, 3, 7 суток.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программы STATISTICA 6.0. Для оценки значимости различий средних величин при сравнении между группами

использовали t-критерий Стьюдента для признаков с нормальным распределением. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение.

Изменения концентрации СРБ в крови пациентов в различные сроки после коронарного стентирования представлены на рис. 1. На протяжении первой недели после стентирования отмечалось достоверное повышение концентрации СРБ в крови в сравнении с исходным уровнем от 0,9 до 3,3 мг/л (среднем  $1,7 \pm 0,2$  мг/л, с максимумом на 3-е сутки после стентирования в среднем -  $4,8 \pm 1,1$  мг/л (от 2,2 до 10,1 мг/л) ( $p < 0,05$ ), с последующим снижением на 7 сутки.

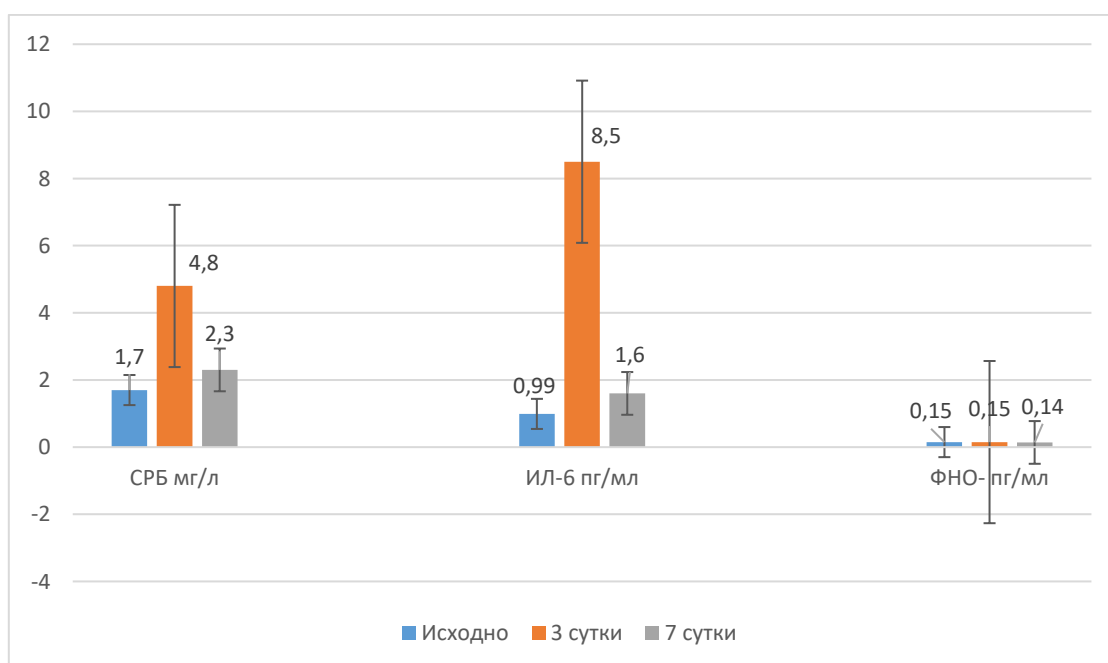


Рис. 1. Динамика цитокинов и СРБ в 1, 3 и 7 сутки после стентирования

По нашим данным повышение концентрации ФНО- $\alpha$  по сравнению с больными без СД не было выявлено, в то же время отмечено повышение ИЛ-6 - в 8,6 раза и СРБ - в 2,8 раз. Вероятно, развитие системного воспалительного ответа обусловлено реакцией на операционный стресс.

При этом можно отметить, что уровень интерлейкина 6 у пациентов ИБС с СД 2 типа исходно в среднем составил  $0,99 \pm 0,2$  пг/мл, на 3 сутки значимо повышался до  $8,5 \pm 4,8$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) и к седьмому дню послеоперационного периода снижался  $1,6 \pm 0,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), но оставался повышенным ( $p < 0,01$ ) в сравнении с дооперационными значениями. Таким образом, ИЛ 6 подтверждает свое значение воспалительного маркера, быстро реагирующего

на стресс, но и сохраняющего свои повышенные значения в течение продолжительного времени, даже в отсутствие триггера. В нашем исследовании интерлейкин 1 $\beta$  не продемонстрировал своей диагностической значимости. Его уровень в сыворотке крови пациентов не менялся в динамике периоперационного периода. Причем уровень этот был стабильным как у пациентов с осложненным, так и с неосложненным течением системного воспалительного ответа, инициированного оперативным вмешательством. ИЛ 10 в первые сутки был повышен и составил  $3,13 \pm 12,5$  пг/мл против исходного  $1,14 \pm 0,95$  пг/мл и к 7 суткам уровень возвратился к исходному -  $1,14 \pm 1,0$  пг/мл. В нашем исследовании исходный

**Impact Factor:**

ISRA (India) = 6.317  
 ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
 GIF (Australia) = 0.564  
 JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
 ПИНЦ (Russia) = 3.939  
 ESJI (KZ) = 8.771  
 SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
 PIF (India) = 1.940  
 IBI (India) = 4.260  
 OAJI (USA) = 0.350

дооперационный уровень ИЛ 10 у пациентов с последующим неосложненным и осложненным течением отличался ( $p < 0,05$ ). К исходу первых суток у пациентов обеих групп уровень ИЛ 10 был повышен ( $p < 0,01$ ) относительно исходных значений, однако достоверно не различался. Дальнейшее течение послеоперационного периода характеризовалось продолжающимся снижением показателей уровня цитокина. К седьмым суткам уровень ИЛ 10 в обеих группах не отличался от исходных значений. При этом, так же, как и в предоперационном периоде, уровень анализа у пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде достоверно ( $p < 0,01$ ) превышал таковой у пациентов первой группы.

Фактор некроза опухоли альфа является одним из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме этого, ФНО- $\alpha$  ингибирует АКТГ-зависимую (адренкортикотропный гормон) продукцию кортизола, что является важным патогенетическим звеном развития системного воспалительного ответа [16]. Увеличение сывороточного уровня цитокинов связано с дегрануляцией тучных клеток и выходом из них ранее синтезированных молекул. В тоже время известно, что происходит снижение продукции ФНО- $\alpha$  моноцитами, активированными эндотоксином [8], что также является проявлением иммуносупрессии, связанной с системным воспалительным ответом. Тем не менее, в нашем исследовании сывороточный уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (исходно  $0,15 \pm 0,05$  пг/мл, на 3 сутки -  $0,15 \pm 0,03$  пг/мл и на 7 сутки -  $0,14 \pm 0,07$  пг/мл) оставался стабильным в динамике периоперационного периода. Таким образом, участие в воспалительном ответе на стентирование ФНО- $\alpha$  не продемонстрировал.

Обобщая полученные данные увеличение СРБ и ИЛ 6 обусловлен ранним воспалительным ответом на стентирование в течение 3-х дней

после процедуры в дальнейшем сменялся более длительной фазой понижения концентрации воспалительных маркеров в крови.

Содержание фибриногена и количество лейкоцитов в крови в различные сроки после стентирования демонстрировали общую динамику для маркеров воспаления: вслед за повышением содержания маркера в крови в сравнении с исходным уровнем в раннем (до 7 суток) послеоперационном периоде, отмечалось отсроченное понижение содержания воспалительного маркера в крови в сравнении с исходным уровнем.

Воспаление является типовым патологическим процессом, однако события, связанные с ним, в различных органах имеют отличия. Дисбаланс цитокинов в системном кровотоке, развивающийся при системном воспалительном ответе, является отражением сложной сети разнонаправленных регулирующих сигналов, модулируемых специфическими клетками микроокружения и различающихся в зависимости от компартмента [12, 13]. Одним из важных компонентов системного воспалительного ответа является активность гуморального иммунитета, проявляющаяся выбросом провоспалительных белков и дисбалансом цитокинов. При этом продуцентами цитокинов являются не только клетки иммунной системы, но и клетки других органов и тканей [14]. В то же время еще изучается вклад различных органов и тканей в развитии дисбаланса цитокинов при различных органах и тканей в развитии дисбаланса цитокинов при патологических состояниях.

Нами проанализирована активность провоспалительных цитокинов и СРБ в зависимости от осложнений, возникших при проведении эндоваскулярной реваскуляризации (таблица 1).

**Таблица 1. Активность провоспалительных цитокинов и СРБ в зависимости от осложнений**

Показатели	Течение	1 сутки	3 суток	7 суток
ИЛ 6, пг/мл	Неосложненный	$1,9 \pm 0,9$	$40,8 \pm 22,9^{***}$	$6,8 \pm 3,1^{**}, ***$
	Осложненный	$1,5 \pm 0,8$	$27,3 \pm 22,2^*, ***$	$2,6 \pm 1,8^{**}, ***$
ИЛ 1 $\beta$ , пг/мл	Неосложненный	$0,021 \pm 0,015$	$0,021 \pm 0,013$	$0,023 \pm 0,019$
	Осложненный	$0,023 \pm 0,02$	$0,025 \pm 0,023$	$0,024 \pm 0,022$
ИЛ 10, пг/мл	Неосложненный	$1,0 \pm 0,21$	$7,04 \pm 2,1^{***}$	$1,31 \pm 0,4^{**}$
	Осложненный	$2,64 \pm 0,7^*$	$6,73 \pm 1,9^{***}$	$3,49 \pm 1,1^*, **$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	Неосложненный	$0,15 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,03$
	Осложненный	$0,15 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,04$
СРБ, мг/л	Неосложненный	$2,7 \pm 1,4$	$45,9 \pm 7,3^*, **$	$33,9 \pm 9,1^*, **$
	Осложненный	$3,1 \pm 1,9$	$61,8 \pm 21,7^*$	$46,1 \pm 12,6^{**}$

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

Примечание \*  $p < 0,05$  – достоверность между 1 и 3 сутками; \*\* $p < 0,01$  – достоверность между 3 и 7 сутками; \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность между 1 и 7 сутками.

Кроме того, ИЛ 6 стимулирует повышение уровня кортизола, повышение количества циркулирующих нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов [14, 15, 17]. Исходный дооперационный уровень интерлейкина 6 у пациентов разных групп не различался и составлял  $1,9 \pm 0,9$  пг/мл при неосложненном системным воспалительным ответом и  $1,5 \pm 0,8$  пг/мл в случае дальнейшего развития осложненных форм системного воспаления. Традиционно интерлейкин 6 демонстрирует быстрое реагирование на повреждение с достаточно длительным сохранением повышенного уровня в сыворотке крови. В первые сутки послеоперационного периода при отсутствии явных клинических различий отмечалась достоверная ( $p < 0,05$ ) разница уровня ИЛ 6 у пациентов двух групп. При этом у пациентов с неосложненным течением он был выше -  $40,8 \pm 22,9$  пг/мл, чем у пациентов с осложненным системным воспалительным ответом -  $27,3 \pm 22,3$  пг/мл. К исходу седьмых суток уровень цитокина закономерно снижается. У пациентов с неосложненным системным воспалительным ответом до  $6,8 \pm 3,1$  пг/мл, а с осложненным – до  $2,6 \pm 1,8$  пг/мл. Характерной

особенностью динамического профиля ИЛ 6 у пациентов разных групп можно считать более слабый ответ одного из основных провоспалительных цитокинов у пациентов с осложненным течением системным воспалительным ответом. По-видимому, сниженное реагирование на операционный стресс и ишемию является одним из патогенетических звеньев перехода системного воспалительного ответа к его осложненным формам.

Исходный уровень СРБ у больных ИБС с СД 2 типа изначально не различался и в среднем составлял  $2,7 \pm 1,4$  мг/л при неосложненном течении, и  $3,1 \pm 1,9$  мг/л при осложненном. Характерно, как для неосложненного, так и для осложненного на 3 сутки отмечался резкий значимый подъем концентрации СРБ до  $45,9 \pm 7,3$  и  $61,8 \pm 21,7$  мг/л соответственно ( $p < 0,05$ ). На 7-ые сутки уровень СРБ снижался при неосложненном до  $33,9 \pm 9,1$  мг/л, а при осложненном -  $46,1 \pm 12,6$  мг/л.

Необходимо отметить, что уровень СРБ в обеих группах не достигал референсных значений. В то же время, мы отметили различия в скорости снижения концентрации СРБ после первичного повышения, вызванного проведением процедуры. По некоторым данным отсутствие нормализации концентрации СРБ до 6 месяцев после проведения стентирования может быть маркером развития рестеноза.

## References:

1. Dutova, S.V., Saranchina, Yu.V., Karpova, M.R., et al. (2018). Citokiny i ateroskleroz - novye napravleniya issledovanij. *Bulletin of Siberian Medicine*, 17 (4): 199-207.
2. Tarasov, A.A., Slepuhina, E.A., Davydov, S.I. Bochkareva, O.I., Galchenko, O.E., & Babaeva, A.R. (2015). Prognosticheskoe znachenie ocenki markerov sistemnogo vospaleniya pri bessimptomnom ateroskleroze i ishemicheskoy bolezni serdca. *Citokiny i vospalenie*, 14 (4): 50-58.
3. Karagodin, V.P., Bobryshev, Yu.V., & Orehov, A.N. (2014). Vospalenie, immunokompetentnye kletki, citokiny - rol v aterogeneze. *Patogenez*, 1 (12): 21-35.
4. Ajmagambetova, A.O. (2016). Aterogenez i vospalenie. *Nauka i zdravoohranenie*, 1: 24-39.
5. Fatkhullina, A.R., Peshkova, I.O., & Koltsova, E.K. (2016). The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry* (Moscow), 81 (11): 1358-1370. DOI:10.1134/S0006297916110134.
6. Alexopoulos, N., & Kaggi, D. (2013). Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 233 (1): 104-112. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
7. Shalenkova, M.A., Muhametova, E.T., & Mihajlova, Z.D. (2013). Rol markerov nekroza i vospaleniya v prognozirovanii ostryh form ishemicheskoy bolezni serdca. *Klinicheskaya medicina*, 91 (11): 14-20.
8. Ait-Oufella, H., Taleb, S., Mallat, Z., & Tedgui, A. (2011). Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31 (5): 969-979. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207415.
9. Min, X, Lu, M., Tu, S., Wang, X., Zhou, Ch., Wang, S., Pang, S., Qian, J., Ge, Y., Guo, Y., Xu, D., & Cao, K. (2017). Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery



**Impact Factor:**

**ISRA (India) = 6.317**  
**ISI (Dubai, UAE) = 1.582**  
**GIF (Australia) = 0.564**  
**JIF = 1.500**

**SIS (USA) = 0.912**  
**ПИИИ (Russia) = 3.939**  
**ESJI (KZ) = 8.771**  
**SJIF (Morocco) = 7.184**

**ICV (Poland) = 6.630**  
**PIF (India) = 1.940**  
**IBI (India) = 4.260**  
**OAJI (USA) = 0.350**

- disease. *BioMed Research International*, Article ID 4013685, 9 pages. DOI: 10.1155/2017/4013685.
10. Ketlinskij, S.A. (2008). *Citokiny*. (p.552). SPb.: OOO «Izdatelstvo Foliant».
  11. Ragino, Yu.I., Chernyavskij, A.M., Polonskaya, Ya.V., et al. (2011). Soderzhanie provospalitelnyh citokinov, hemoattraktanov i destruktivnyh metalloproteinaz v raznyh tipah nestabilnyh ateroskleroticheskikh blyashek. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2011; 1: 23-27.
  12. Packard, R.R., & Libby, P. (2007). Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*, 54 (1): 24-38. DOI: 10.1373/clinchem.2007.097360.
  13. Ramji, D.P., & Davies, T.S. (2015). Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 26 (6): 673-685. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003.
  14. Steensberg, A., Fischer, C.P., Keller, C., et al. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Vol. 285, № 2, P. E433-E437.
  15. Tang, M., & Fang, J. (2017). TNF-alpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions. *Molecular Medicine Reports*, 15 (3): 1407-1411. DOI: 10.3892/mmr.2017.6106.
  16. Tedgui, A., & Mallat, Z. (2005). Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.*, 86 (2): 515-581. DOI: 10.1152/physrev.00024.2005.
  17. Yan, W., Song, Y., Zhou, L., Jiang, J., Yang, F., Duan, Q., Che, L., Shen, Y., Song, H., & Wang, L. (2017). Immune cell repertoire and their mediators in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Int. J. Med. Sci.*, 14 (2): 181-190. DOI: 10.7150/ijms.17119.

<b>Impact Factor:</b>	<b>ISRA (India) = 6.317</b>	<b>SIS (USA) = 0.912</b>	<b>ICV (Poland) = 6.630</b>
	<b>ISI (Dubai, UAE) = 1.582</b>	<b>РИИЦ (Russia) = 3.939</b>	<b>PIF (India) = 1.940</b>
	<b>GIF (Australia) = 0.564</b>	<b>ESJI (KZ) = 8.771</b>	<b>IBI (India) = 4.260</b>
	<b>JIF = 1.500</b>	<b>SJIF (Morocco) = 7.184</b>	<b>OAJI (USA) = 0.350</b>

---