

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ОЦЕНКА ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС, ПСОРИАЗОМ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ

Егоренкова Л.В., Баранов А.П., Бузин А.Г., Корсунская И.М.*

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; Российский Государственный медицинский университет МЗ и СР РФ*

Взаимосвязь таких базисных патофизиологических процессов, как воспаление и атеросклероз, является предметом научных исследований последних лет. В настоящее время накоплено большое число экспериментальных и клинических доказательств, подтверждающих важную роль воспалительного процесса в патогенезе атеросклероза и его осложнений [1-5]). Хронический воспалительный ответ в сосудистой стенке вызывает формирование повреждения, которое сужает просвет артерии и способствует развитию в них атеросклеротических изменений [2].

Для лучшего понимания взаимосвязи атеросклероза и воспаления, Титов В. Н. предложил рассматривать атеросклероз не как нозологическую форму заболевания, а как синдром, имеющий единые с воспалением механизмы патогенеза. С этих позиций автор продемонстрировал единство воспаления и атеросклероза [6].

Ключевую роль в обоих патологических процессах играют клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные, гладкомышечные, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и, в меньшей степени, Т- и В-лимфоциты. В обоих случаях адгезию моноцитов и нейтрофилов на поверхности эндотелия активируют одни и те же белки клеточных взаимодействий: интегрины на мембране нейтрофилов и моноцитов, Е-селектин на мембране эндотелия и Р-селектин тромбоцитов. При обоих синдромах происходит активная инфильтрация тканей циркулирующими в крови моноцитами и нейтрофилами. Как при воспалении, так и при атеросклерозе активированные нейтрофилы в реакции «респираторного взрыва» усиливают образование супероксидантов и активируют перекисное окисление белков и липидов, причем одновременно с белками перекисному окислению подвергаются поли-ЖК кислоты в составе поли-ЭХ ЛПНП.

Кроме того, при обоих синдромах гибель функциональных фагоцитов путем некроза приводит к активации синтеза клетками хемиаттрактантов и секреции интерлейкинов. И при воспалении, и при атеросклерозе в ответ на секрецию клетками рыхлой соединительной ткани интерлейкина-6, гепатоциты усиливают синтез и секрецию в кровь позитивных белков острой фазы (С-реактивного протеина (CRP), сывороточного амилоида А (САА), гаптоглобина, альфа-1 ингибитора протеиназа, липопротеида и фибриногена). Также Титов В.Н.

обращает внимание на клиническое сходство данных синдромов, включающее продолжительное течение процессов с чередованием периодов обострения и ремиссии.

Синдром воспаления, согласно современным представлениям, лежит в основе патогенеза псориаза. Псориаз представляет собой генетически детерминированное иммунологическое воспалительное заболевание, характеризующееся патологической гиперпролиферацией и дифференциацией кератиноцитов, внутриэпидермальной аккумуляцией нейтрофильных гранулоцитов и дермальным воспалительным инфильтратом, состоящим, главным образом, из Т-клеток [7, 8]. Участие Т-клеток в развитии псориаза многие авторы рассматривают как проявление воспалительного процесса [9, 10, 7, 8]. Инфильтрация Т-клеток представляется предшественником гиперпролиферации кератиноцитов [7]. Активированные Т-лимфоциты секретируют цитокины и хемокины 2003 [11]. Эти молекулы выполняют ключевую роль в реализации механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток, в процессах регуляции, пролиферации, дифференцировки и миграции соматических клеток. Цитокины секретируют медиаторы, способные увеличивать репликацию кератиноцитов [11]. Репликация кератиноцитов способствует их пролиферации и приводит к неполной дифференциации [8]. На кератиноцитах наблюдается выраженность рецепторов, которые повышают их чувствительность к стимуляции, а также запускают продукцию цитокинов. Все эти факторы способствуют поддержанию воспаления [8].

В процессе воспаления, как при атеросклерозе, так и при псориазе, принимают участие цитокины — молекулы, являющиеся посредниками межклеточных взаимодействий. Одним из ключевых цитокинов в патогенезе обоих заболеваний является IL-6. Значение IL-6 в развитии атеросклероза и его осложнений широко освещается в литературе последних десятилетий. Так, Buechler С. [12], сообщает о положительной корреляции уровней липопротеинов крови и этого провоспалительного цитокина. Результаты исследования Glowinska В. [4], проводимые у детей и подростков с факторами риска развития атеросклероза (ожирение, гипертензия, диабет), показали, что повышенный уровень IL-6 у детей с наличием одного или нескольких

факторов риска атеросклероза может представлять собой имеющийся в организме воспалительный процесс, относящийся к ранней стадии атеросклероза. В исследовании Hillis G.S. [13], оценивающим раннюю прогностическую ценность провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с загрудинной болью, характерной для ИБС, среди обследованных пациентов наиболее высокие уровни IL-6 были ассоциированы с высоким риском серьезных кардиоваскулярных событий в течение трех последующих месяцев. Многие авторы отмечают повышение концентрации IL-6 в крови по мере нарастания тяжести течения заболеваний сердца [14, 15]). Более того, провоспалительный цитокин IL-6, как подтверждает ряд исследований, является маркером высокого риска смерти от инфаркта миокарда [16]. Таким образом, плазменная концентрация IL-6 у пациентов с ИБС может давать важную информацию о риске развития осложнений заболевания; ориентируясь на этот показатель, можно судить о краткосрочном и долгосрочном прогнозе ИБС.

Роль IL-6 в патогенезе псориаза, а также псориатического артрита, отмечают многие современные исследователи, обращая внимание на увеличение экспрессии этого провоспалительного цитокина по мере нарастания тяжести псориатического поражения [17-19]). Так, результаты, полученные Sparado A. et al. [18], в ходе исследования уровней IL-6 и IL-2 у больных псориатическим артритом, выявили высокий уровень экспрессии этих цитокинов у больных этим заболеванием, а также корреляцию уровня IL-6 с количеством пораженных суставов и индекса тяжести заболевания (PASI), что подтверждают данные Yasumoto S., об увеличении сывороточного уровня IL-6 параллельно нарастанию тяжести заболевания [19].

Провоспалительный цитокин IL-2, продуцируемый Т-лимфоцитами, играет важную роль в патогенетических механизмах развития описываемых синдромов. Данные некоторых авторов указывают на прямое участие IL-2 в провоцирующем механизме развития острого коронарного синдрома [20]. Увеличение концентрации растворимых рецепторов IL-2 в крови является независимым прогностическим фактором агрессивного клинического течения дилатационной кардиомиопатии.

Работы, посвященные изучению роли IL-2 в развитии псориаза, представляют системную аппликацию Т-клеточного фактора роста IL-2 триггером псориатического воспаления и указывают на ключевую роль этого цитокина в инициации и поддержании повреждения при псориазе [21]. Высокий уровень продукции IL-2, являющегося митогенным по отношению к кератиноцитам, подтверждается многими исследователями [3, 15, 17].

Среди цитокинов, играющих важную роль в патогенезе псориаза и атеросклероза, одно из центральных

мест занимает интерферон- γ (IFN- γ). Интерферон- γ — один из трех типов интерферона человека, обладающий наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами, и в меньшей степени — противовирусной активностью; он способен повышать поверхностную экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах [11] и является митогенным по отношению к кератиноцитам. Как полагает Voorhees J.J. [21], высвобождение IFN- γ из псориатических Т-клеток является основным фактором, запускающим и поддерживающим повреждение при псориазе. Многие авторы однозначно указывают на значительное повышение сывороточной концентрации интерферонов, в частности, при псориазе, и корреляции его уровня с тяжестью заболевания [22]. Более того, как указывают многие современные литературные источники, интерферон- γ уменьшает синтез коллагена гладкомышечными клетками и активирует макрофаги, разрушающие коллаген и эластин, стимулирует систему свертывания крови и нарушает продукцию оксида азота клетками эндотелия [2]. Эти свойства IFN- γ , как считают Adler A. et al., подтверждают ключевое значение интерферона- γ в развитии коронарной болезни сердца (в частности — нестабильной стенокардии).

Среди цитокинов, имеющих значение в инициации патологического процесса при псориазе [23-26] и в патогенезе атеросклероза [1, 4, 5] современными исследователями отводится немалая роль фактору некроза опухоли- α (TNF- α) [27].

Фактор некроза опухоли (TNF- α) человека относится к группе цитокинов и является, в основном, эндогенным медиатором воспалительной реакции организма. TNF- α оказывает множественное действие на разные типы клеток, благодаря модуляции экспрессии генов ростковых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и острофазовых белков, участвует в воспалении и апоптозе [25]. В настоящее время считается признанным ключевое значение TNF- α в инициации воспаления и развитии иммунных реакций.

Многие авторы считают TNF- α ключевым цитокином иммунных механизмов, лежащих в основе псориатического повреждения [23]. TNF- α усиливает продукцию провоспалительных молекул, в частности, IL-1, IL-6, IL-8, NF- κ B, вазоактивного интестинального пептида и молекул адгезии — таких, как интерцеллюлярные адгезивные молекулы-1, Р-селектин, Е-селектин, увеличивает экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах, типичных для псориатического повреждения и усиливает продукцию кератиноцитами IL-6, который, в свою очередь, еще более увеличивает пролиферацию кератиноцитов, и IL-8, который содействует аккумуляции гранулоцитов [11]. Усиление секреции TNF- α при псориазе демонстрируется многими исследователями. Так, Chodorowska G. с соавт., выявили зна-

чительное повышение плазматического уровня TNF- α в активной фазе заболевания и значительное его снижение в фазу ремиссии [24].

Подобно другим цитокинам, количественное содержание TNF- α в сосудистом русле существенно зависит от особенностей развития патологического процесса. Увеличение сывороточного уровня TNF- α у больных атеросклерозом на начальных этапах развития заболевания с прогрессирующим нарастанием его уровня по мере утяжеления процесса доказывают результаты многочисленных исследований. Так, результаты исследования Glowinska В. подтверждают наличие воспалительного процесса в организме детей и подростков, имеющих факторы риска атеросклероза (ожирение, гипертензия, диабет) [4]. Таким образом, концентрация TNF- α в крови положительно коррелирует с уровнем IL-6, а также с индексом массы тела человека и его артериальным давлением, что позволяет рассматривать TNF- α как важный предиктор риска развития атеросклероза и его осложнений на ранних этапах развития заболевания. При изучении влияния различных видов гиперлипидемии, как важного фактора в патогенезе атеросклероза на уровень TNF- α у пациентов со стабильной стенокардией, у всех пациентов отмечалась негативная корреляция TNF- α с ХС ЛПВП ($p < 0,001$), и позитивная корреляция с уровнем ТГ крови ($p < 0,001$) [5]. Также для всех больных ИБС был характерен высокий уровень TNF- α в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми. Эти данные подтверждают непосредственное участие провоспалительных цитокинов, наряду с липидами крови, в развитии атеросклероза. Волков В.И., Condraas V.M. также представляют сходные данные и отмечают значительное повышение уровня общего ХС и ХС ЛПНП и снижение уровня ЛПВП по мере нарастания концентрации TNF- α в крови [1, 27]. Исходя из вышеуказанных данных, можно сделать вывод о том, что атерогенный липидный профиль благоприятствует воспалительному процессу у пациентов с ИБС. Как мы отмечали ранее, подобно IL-6, сывороточный уровень TNF- α нарастает с утяжелением патологического процесса.

Среди других цитокинов, участвующих в развитии воспалительной реакции при атеросклерозе и псориазе современные авторы выделяют IL-18, IL-1, IL-8 и IL-10 [5, 14, 17, 22].

Таким образом, анализ значительного объема научной литературы последних лет приводит к выводу, что большинство исследователей получают сходные данные о повышении уровня основных провоспалительных цитокинов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также повышение различных классов TNF у пациентов с псориатической болезнью. Вместе с тем, состояние системы цитокинового ответа у пациентов с комбинацией атеросклеротического поражения

сердечно-сосудистой системы и распространенного псориаза еще недостаточно изучено.

Цель которого явилось выявление особенностей цитокинового ответа у пациентов с дислипидемиями, с ИБС и псориазом.

В исследование отбирали лиц мужского пола с верифицированными диагнозами псориаза и/или ИБС и нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия). Всего в исследование было включено 75 пациентов дерматологического отделения ГКБ №14 им. В.Г. Короленко и кардиологического отделения МСЧ №47. Из них: в первую группу вошли 15 пациентов — с ишемической болезнью сердца, во второй группе было 15 пациентов с различными формами псориаза и третью группу составили 45 пациентов, страдающих ИБС и псориазом. Средний возраст пациентов составил, соответственно: в первой группе (ИБС) — $65,0 \pm 2,2$ лет, во второй группе (псориаз) — $60,2 \pm 1,5$ лет, и в третьей группе (сочетание псориаза и ИБС) — $63,0 \pm 2,4$ года. Длительность анамнеза заболевания составила: в первой группе — $9,6 \pm 1,5$ лет, во второй группе — $16,3 \pm 3,2$ лет, и в третьей группе — $10,7 \pm 1,2$ года и $18,8 \pm 2,4$ года, соответственно, для ИБС и псориаза.

Верификацию диагноза псориаза проводили анамнестически, клинически и с применением скарификационного теста. Диагноз ИБС верифицировали анамнестически, клинически и с помощью стресс-эхокардиографии по стандартному протоколу на аппарате производства GE Medical Systems, США.

Кровь для определения биохимических показателей и содержания цитокинов забиралась утром натощак и обрабатывалась в соответствии с требуемым протоколом. Биохимические исследования выполнялись на калиброванном автоматическом анализаторе производства Cobas Mira (Япония) в биохимической лаборатории МСЧ № 47 (Госпиталь Главмосстроя).

Определение уровня интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли α (TNF- α) и уровня γ -интерферона (γ -IF) проводили с использованием твердофазного варианта иммуноферментного анализа ELISA на калиброванной тест-системе производства "Immunotech", Франция, в лаборатории иммунохимии Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского.

Результаты определения основных показателей липидного обмена у обследованных пациентов приведены в табл. 1, из которой следует, что существенных различий по основным показателям липидного обмена между выделенными группами не было. Пациенты всех групп имели сходные повышенные уровни общего холестерина и триглицеридов.

Полученные результаты исследования уровней основных провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6,

Таблица 1

Основные показатели липидного обмена у пациентов 3 групп

Показатель	Группа 1 (ИБС)	Группа 2 (псориаз)	Группа 3 (псориаз и ИБС)
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±0,41	4,4±0,30	5,1±0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,61±0,17	1,64±0,14	1,6±0,12

TNF- α и γ -IF) в группах обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Анализ уровней основных провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- α и γ -IF) у пациентов, страдающих ИБС (группа 1), дал следующие результаты. Уровень IL-2 составил 66,04±3,85 пг/мл (при референтном интервале 30,0-60,0 пг/мл, $p<0,05$). Для IL-6 средний уровень был 5,38±0,83 пг/мл (референтные значения 1,20-3,7 пг/мл, $p<0,05$). Среднее значение TNF- α составило 12,89±1,43 пг/мл (при референтных значениях 6,9-9,7 пг/мл, $p<0,05$). Уровень γ -IF у обследованных составил 29,56±2,08 пг/мл (референтный интервал – 18,1-31,2 пг/мл).

Результаты исследования основных провоспалительных цитокинов у пациентов группы 2, страдающих псориазом: уровень IL-2 составил 71,14±1,95 пг/мл (при референтном интервале 30,0-60,0 пг/мл, $p<0,05$). Для IL-6 средний уровень был 5,75±0,43 пг/мл (референтные значения – 1,20-3,7 пг/мл, $p<0,05$). Среднее значение TNF- α составило 11,08±0,53 пг/мл (при референтных значениях 6,9-9,7 пг/мл, $p<0,05$). Уровень γ -IF у обследованных составил 34,91±1,42 пг/мл (референтный интервал – 18,1-31,2 пг/мл).

Анализ уровней цитокинов у 45 пациентов, страдающих ИБС и псориазом, дал следующие результаты. Уровень IL-2 составил 70,47±2,64 пг/мл (при референтном интервале 30,0-60,0 пг/мл, $p<0,05$). Для IL-6 средний уровень был 5,85±0,34 пг/мл (референтные значения – 1,20-3,7 пг/мл, $p<0,05$). Среднее значение TNF- α составило 10,64±0,21 пг/мл (при референтных значениях 6,9-9,7 пг/мл, $p<0,05$). Уровень γ -IF у обследованных составил 37,98±0,97 пг/мл (референтный интервал 18,1-31,2 пг/мл, $p<0,05$).

Как следует из представленных данных, пациенты, всех групп имели статистически достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с референтными значениями, за исключением γ -IF в группе пациентов с ИБС. Существенных различий

между группами по показателям интерлейкинов и фактора некроза опухоли не выявлено. Следует отметить тенденцию к значительному росту уровня γ -интерферона у пациентов с псориазом – так, в группе 2 и группе 3 он значительно превышал референтные значения и был достоверно выше среднего значения в группе пациентов с ИБС (группа 1), находящегося в пределах границ референтного интервала.

Таким образом, можно констатировать, что у больных ИБС и псориазом, имеет место активация системы цитокинов по воспалительному типу, что манифестирует подъемом сывороточных провоспалительных цитокинов – IL-2, IL-6, TNF- α и иллюстрирует литературные данные об имеющем место воспалительном процессе, протекающем как на уровне сосудистой стенки – в случае ИБС – и в дерме и эпидермисе – в случае псориаза.

Значительно большие уровни γ -интерферона в сыворотке пациентов с псориазом и сочетанием псориаза и ИБС, по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС, свидетельствует о вовлечении в провоспалительный ответ модифицированных Т-клеток, синтезирующих γ -IF, потенцирующего повреждающее действие клеток, участвующих в воспалительном процессе.

Приведенные данные свидетельствуют об однонаправленных сдвигах, возникающих в системе цитокинов при наличии атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой стенки и псориазической болезни. Эти сдвиги отражают сходство – патогенетических механизмов поражения сосудистой стенки при ишемической болезни сердца и кожи – при псориазе. Таким образом, как литературные данные, так и полученные нами собственные результаты приводят к выводу о необходимости разработки и оценки объединенных патогенетических подходов к ведению больных, как с изолированными ИБС и псориазом, так и при сочетании этих двух заболеваний.

Таблица 2

Результаты исследования уровня цитокинов

Показатель	Группа 1 (ИБС)	Группа 2 (псориаз)	Группа 3 (псориаз и ИБС)
Интерлейкин-2, пг/мл	66,04±3,85	71,14±1,95	70,47±2,64
Интерлейкин-6, пг/мл	5,38±0,83	5,75±0,43	5,85±0,34
Фактор некроза опухоли α , пг/мл	12,89±1,43	11,08±0,53	10,64±0,21
γ -интерферон, пг/мл	29,56±2,08	34,91±1,42*	37,98±0,97*

Примечание: * – различия с группой 1 достоверны ($p<0,05$).

Литература

1. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца// Кардиология — 2002; 42(9): 12-6.
2. Adler A, George J, Keren G. The role of cytokines secreted by T cells in the pathogenesis of angina pectoris [Article in Hebrew]// Harefuah. 2003 Sep; 142(8-9): 612-5; 645.
3. Auer J, Weber T, Berent R et al. Genetic polymorphisms in cytokine and adhesion molecule genes in coronary artery disease // Am. J. Pharmacogenomics. 2003;3(5): 317-28.
4. Glovinska B., Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes// [Article in Polish] Wiad. Lek., 2003; (56) (3-4): 109-16.
5. Misia-Stek K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T. et al. Hyperlipidaemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease//Acta. Cardiol. 2003 Feb; 58(1): 9-15.
6. Титов В.Н., Лисицин Д.М., Творогова М.Г., Корреляция гиперхолестеринемии и содержание в крови двойных связей полиеновых жирных кислот//Клин. Лаб. Диагн. 1999. 9: 28.
7. Kastelan M, Prpic Massari L, Paris A, Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis// Acta. Dermatovenereol. Croat. 2004 Mar; 12(1): 26-9.
8. Ortiz-Urda S, Rappersberger K. New immunosuppressive agents for treating psoriasis// Hantarzt., 2003 Mar; 54(3): 360-6. Epub. 2003 Feb 18.
9. Assadulah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy — review of a new approach//Pharmacol. Rev. 2003 Jun; 55(2): 241-69.
10. Gudjohnsson J E, Johnston A, Sigmundsdottir H, et al. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis//Clin. Exp. Immunol. 2004 Jan; 135(1): 1-8.
11. Prinz J.C. The role of T-cells in psoriasis// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2003 May;17(3): 257-70.
12. Buechler C, Vllrich H, Aslanidis C et al. Lipoprotein (a) down-regulates lysosomal acid lipase and induces interleukine-6 in human blood monocytes//Biochim. Biophys. Acta. 2003Sep 23; 1642(1-2): 25-31.
13. Hillis G S, Terregino C A, Toggart P et al. Inflammatory cytokines provide limited early prognostic information in emergency department patients with suspected myocardial ischemia//Ann. Emerg. Med. 2003 Sep; 42(3): 337-42.
14. Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al. Concentrations of interleukins, interferon and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris// Am. J. Cardiol. 2003 Jan 15;91(2): 133-6.
15. Marchiniak A, Gerblinski I, Stefanski R et al. Predictive value of plasma interleukine-1, interleukine-6, interleukine-8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction// J. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003 Jan; 109(1): 15-22.
16. Luc G, Bard J M, Juhan-Vague I et al. C-reactive protein, interleukine-6, and fibrogenes as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003 Jul 1; 23(7): 1255-61. Epub. 2003 May 29.
17. Assadulah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy — review of a new approach// Pharmacol. Rev. 2003 Jun; 55(2): 241-69.
18. Sparado A, Taccari E, Riccieri V et al. Interleukine-6 and soluble interleukine-2-receptor in psoriatic arthritis: correlation with clinical and laboratory parameters// Clin. Exp. Rheumatol. 1996 Jul-Aug; 14(4): 413-6.
19. Yasumoto S, Imayama S, Hori Y. Increased serum level of interleukine-6 in patients with psoriatic arthritis and thrombocytosis// J. Dermatol. 1995 Oct; 22(10): 718-22.
20. Tokac M. Ozeren A, Aktan M et al. The role of inflammation markers in triggering acute coronary events// Heart Vessels. 2003 Sep; 18(4): 171-6.
21. Voorhees J.J. Immunopathogenesis of psoriasis// Dermatology at the millennium. 2000: p. 481-482..
22. Jacob S. E., Nassiri M, Kerdel F. A. et al. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 strum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity// Mediators Inflammat. 2003 Oct; 12(5): 309-13.
23. Баринов Э.Ф., Романенко В.Н., Баринова М.Э. Роль тромбоцитарных факторов в регуляции псориагической воспалительной реакции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002 №5 с 70-74.
24. Chodorovska G, Wojnowska D, Juskiewicz-borowiec M. C-reactive protein and alfa2-macroglobulin plasma activity in medium severe and severe psoriasis// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2004 Mar; 18(2): 180-3.
25. Victor F C, Gottlieb A B. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis//J. Drugs Dermatol. 2002 Dec; 1(3): 264-75.
26. Krueger G, Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitor in psoriasis and psoriatic arthritis//Arch. Dermatol. 2004 Feb; 140(2): 218-25.
27. Condraas Vm, Bosmans JM, Schuerwegh A. et al. Association of lipoproteins with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients. Differences between ischaemic versus idiopathic cardiomyopathy // Eur. heart. J. 2003 Dec; 24(24): 2221-6.

Поступила 15/07-2004