<https://doi.org/10.36396/MS.2019.14.03.009>

Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности

Е.В. САМОЙЛОВА¹, Д.Р. МИНДЗАЕВ¹, Д.А. ЧЕПУРНОВА¹, Т.В. ГОРЮНОВА¹,
И.В. ЖИРОВ^{1,2}, С.Н. НАСОНОВА¹, А.А. КОРОТАЕВА¹, С.Н. ТЕРЕШЕНКО^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

Аннотация. Растворимая форма гликопротеина 130 (sgp130) является ингибитором транссигнального пути передачи сигнала ИЛ-6 (интерлейкина-6). Препятствуя проведению сигнала, sgp130 может оказывать влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий. **Цель исследования.** Оценить циркулирующие уровни sgp130 у пациентов с различной этиологией и степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Материал и методы.** В исследование были включены 61 пациент с ХСН и 14 здоровых доноров. Причиной сердечной недостаточности у 29 пациентов была ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 19 пациентов артериальная гипертензия (АГ) и у 13 пациентов дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). В зависимости от выраженности симптомов ХСН пациенты были отнесены к II (n = 20) и III (n = 41) функциональным классам (ФК). **Результаты.** У пациентов с ХСН циркулирующие уровни sgp130 значительно выше, чем у здоровых доноров. В группах пациентов, сформированных в соответствии с этиологией ХСН, концентрации sgp130 достоверно не различались. В группах пациентов, сформированных в зависимости от выраженности симптомов заболевания, уровни sgp130 были значительно выше у пациентов III ФК по сравнению с пациентами II ФК. Логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста, пола, показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), АГ, ИБС, сахарного диабета, диастолической дисфункции, статинов, NT-proBNP (N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона), креатинина подтвердил статистически значимую связь между уровнями sgp130 и выраженностью симптомов заболевания (ОШ = 1,019 (ДИ 1,006–1,0031), p = 0.003). Между уровнями sgp130 и NT-pro-BNP у всех исследуемых пациентов с ХСН выявлена положительная корреляционная связь. **Выводы.** Циркулирующие уровни sgp130 повышаются при прогрессировании ХСН вне зависимости от этиологии заболевания.

Ключевые слова: растворимый гликопротеин 130, хроническая сердечная недостаточность, выраженность симптомов заболевания, этиология.

Circulating glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure of varying symptom degrees

E.V. SAMOILOVA¹, D.R. MINDZAEV¹, D.A. CHEPURNOVA¹, T.V. GORUNOVA¹,
I.V. ZHIROV^{1,2}, S.N. NASONOVA¹, A.A. KOROTAEVA¹, S.N. TERESCHENKO^{1,2}

¹Federal State budget organization «National medical research center of cardiology» of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; ²FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract. The soluble form of glycoprotein 130 (sgp130) is an inhibitor of IL-6 trans-signaling pathway. Sgp130 can affect the development of the IL-6-associated pathologies by preventing the IL-6 signal transduction. **Aim.** We examined circulating levels of sgp130 in patients with chronic heart failure (CHF) of different etiologies and varying severity of symptoms. **Material and methods.** The study included 61 patients with CHF and 14 healthy donors. The cause of heart failure was coronary heart disease (CHD) in 29 patients, arterial hypertension (AH) in 19 patients and dilated cardiomyopathy (DCMP) in 13 patients. The patients were assigned to II (n = 20) and III (n = 41) functional classes (FC) depending on the severity of the CHF symptoms. **Results.** The circulating levels in patients with CHF were significantly higher than in healthy donors. The levels of sgp130 did not differ significantly in the groups of patients formed according to CHF etiology. Sgp130 levels were significantly higher in patients with III FC compared with those in patients with II FC. The multivariate linear regression analysis including sex, age, left ventricular ejection fraction, diabetes status, statins, arterial hypertension, coronary artery disease, NT-proBNP has revealed the association between sgp130 levels and disease severity: OR = 1.019 (95% CI: 1.006–1.0031), p = 0.003. The positive correlation between sgp130 and NT-proBNP levels (r = 0.324, p = 0.011) was established in all patients. **Conclusion.** The circulating levels of sgp130 increase with the progression of CHF regardless of the disease etiology.

Keywords: soluble glycoprotein 130, chronic heart failure, disease severity, etiology.

Сведения об авторах:

Е.В. Самойлова — к. м. н., в. н. с. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, erihter@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Д.Р. Миндзаев — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Д.А. Чепурнова — м. н. с. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Т.В. Горюнова — врач-кардиолог 8-го кардиологического отделения ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

С.Н. Насонова — к. м. н., с. н. с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

И.В. Жиров — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

А.А. Коротаева — д. б. н., рук. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552

С.Н. Терешенко — заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных проблем общественного здоровья и здравоохранения. ХСН характеризуется клиническими симптомами, связанными с нарушением функции сердца. В оценке ХСН важную роль играют биомаркеры, такие как мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник, N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) [1]. Однако, несмотря на свою значимость, данные биомаркеры имеют ограничения в диагностике ХСН[2]. В этой связи в клинической практике необходимы новые биомаркеры, которые будут способствовать выявлению субклинических стадий ХСН, выбору и контролю лечения, мониторингу лечения и стратификации рисков.

Как известно, в патогенез ХСН вовлечено воспаление. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является одним из наиболее важных медиаторов воспаления и рассматривается в качестве прогностического предиктора у пациентов с сердечной недостаточностью [3–6]. Провоспалительные эффекты ИЛ-6 реализуются трансигнальным путем [7]. Естественным ингибитором трансигнального пути, циркулирующим в плазме крови, является растворимый гликопротеин gp130 (sgr130), представляющий собой растворимую форму одной из субъединиц рецептора ИЛ-6 [8]. Предотвращая проведение сигнала, sgr130 может оказывать влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий. Показано, что уровень sgr130 меняется в зависимости от интенсивности воспалительного процесса [9]. Следовательно, можно предположить, что концентрация sgr130 меняется у пациентов с ХСН, отражая степень тяжести заболевания.

В настоящем исследовании оценивали циркулирующие уровни sgr130 у пациентов с различной этиологией и функциональными классами ХСН.

Методы

Исследование включало 61 пациента (56 мужчин и 5 женщин) с острой декомпенсацией ХСН и 14 здоровых добровольцев. Все участники исследования подписали информированное согласие. В соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA),

пациенты с ХСН были отнесены к II (n = 20) и III (n = 41) ФК (табл. 1).

Основными заболеваниями, явившимися причиной сердечной недостаточности у данных пациентов, были ИБС (n = 29), АГ (n = 19) и ДКМП (n = 13). У 15% пациентов II ФК (n = 3) и у 20% пациентов III ФК (n = 8) среди сопутствующих заболеваний имелся СД. Критериями исключения являлись острые и хронические воспалительные заболевания, требовавшие проведения специфической противовоспалительной терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры, выраженные нарушения функции печени и/или почек, наличие злокачественных новообразований, а также наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	II ФК (n = 20)	III ФК (n = 41)	p
Возраст	50,5 (42,75–58,25)	62 (53–67)	0,003
Мужчины/женщины, абс. (%)	95/5	85/15	0,409
ФВ ЛЖ, абс. (%)	27,5 (25–31,75)	30 (23,5–35)	0,595
Диастолическая дисфункция, абс. (%)	75	80	0,741
Статины, абс. (%)	50	54	1,00
АГ, абс. (%)	60	83	0,064
ИБС, абс. (%)	25	61	0,013
NT-proBNP (пг/мл)	395,5 (224,5–825)	793 (408,5–1746,5)	0,009
Креатинин (мкмоль/л)	88 (74–130)	101 (72,5–112,25)	0,432
Sgr130 (нг/мл)	333 (309–359)	415 (355–469)	0,001
СД, абс. (%)	3 (15)	8 (20)	0,350

Примечание. Данные представлены как медиана (25 процентиль — 75 процентиль) или абсолютное число (%). ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; NT-proBNP — N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона, СД — сахарный диабет.

Биохимические методы

Венозную кровь отбирали в пробирки с ЭДТА. Плазму для исследований получали путем центрифугирования при 1000 g в течение 20 мин. Образцы плазмы крови хранили при –70 °C С до исследования.

Концентрации sgr130 в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы R&D Systems, USA. Чувствительность метода составляла 80 pg/ml. Определение концентрации NT-proBNP в крови проводили электрохемилюминесцентным способом на анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов. Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35 000 пг/мл.

Статистические методы

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics 19. Результаты представлены в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (25-й процентиль; 75-й процентиль) для параметров, имеющих распределение, отличное от нормального. При сравнении групп по количественному признаку использовались непараметрические (критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса) методы. При оценке достоверности различий частоты качественных показателей применяли двухсторонний точный критерий Фишера. Для выявления зависимости между показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение циркулирующих уровней sgr130 у всех исследуемых пациентов с ХСН и здоровых доноров показало, что у пациентов с ХСН концентрации sgr130 были значительно выше (374 (328,5–438,5) нг/мл, чем у здоровых доноров 326,52 (296,56–360,82) нг/мл, $p = 0,007$) (рис. 1).

В соответствии с причинами развития сердечной недостаточности пациенты были поделены на три груп-

Рисунок 1. Уровни sgr130 у пациентов с ХСН и здоровых доноров

Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sgr130; p — значение приведено для критерия Манна — Уитни.

Рисунок 2. Уровни sgr130 у пациентов в зависимости от этиологии ХСН

Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sgr130 у пациентов с различной этиологией ХСН; p — значение приведено для критерия Краскела — Уоллиса.

пы: группа ИБС, группа АГ и группа ДКМП. Результаты сравнений исследуемых групп, выполненных с помощью критерия Краскела — Уоллиса, не выявили достоверных различий уровней sgr130 между группами (рис. 2).

Концентрации NT-proBNP в группах с различной этиологией ХСН также значительно не различались между собой. В группе ИБС его значение составило 822 (318–1615) пг/мл, в группе АГ — 703 (353–1496) пг/мл, в группе ДКМП — 422 (184,5–804) пг/мл.

Сравнительный анализ sgr130 и NT-proBNP в зависимости от выраженности симптомов заболевания показал, что уровни sgr130 и NT-proBNP были значительно выше у пациентов III ФК по сравнению с пациентами II ФК (рис. 3).

Логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста, пола, показателя ФВ ЛЖ, АГ, ИБС, СД, диастолической дисфункции, статинов, NT-proBNP, креатинина подтвердил статистически значимую связь между уровнями sgr130 и выраженностью симптомов заболевания (ОШ = 1,019 (ДИ 1,006–1,0031)), $p = 0,003$).

Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнями sgr130 и NT-proBNP у всех исследованных пациентов с ХСН (рис. 4.).

Обсуждение

В данном исследовании наблюдалось повышение уровней sgr130 у пациентов с ХСН. В литературе есть данные об изменении уровней sgr130 при различных патологиях. Показано, что концентрации sgr130 положительно коррелировали с артериальным давлением у пациентов с АГ [10]. Показано, что уровни sgr130 снижаются у пациентов со стабильной ИБС при прогрессировании атеросклероза [11] и во время течения острого инфаркта миокарда [12]. Hirotag с соавт. наблюдали увеличение уровней sgr130 у пациентов с застойной хронической недостаточностью [13].

Таким образом, циркулирующие уровни sgr130 изменяются в зависимости от патофизиологического состояния организма.

Сердечная недостаточность может быть проявлением практически всех болезней сердца. Лечение сердечной не-

Рисунок 3. Уровни sgp130 и NT-proBNP у пациентов с ХСН II и III ФК

Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sgp130 и NT-proBNP; p — значение приведено для критерия Манна — Уитни.

достаточности направлено на устранение тех факторов, которые привели к снижению насосной функции миокарда. Наиболее частыми причинами развития ХСН являются ИБС, АГ и ДКМП. При всех этих заболеваниях в крови пациентов отмечается изменение уровней провоспалительного ИЛ-6, и, следовательно, могут меняться уровни sgp130, влияющего на проведение сигнала ИЛ-6 по транссигнальному пути.

В настоящем исследовании в группах пациентов, сформированных в соответствии с этиологией ХСН (ИБС, АГ и ДКМП), достоверных различий между показателями sgp130 не обнаружено. Возможно, исследованные причины ХСН схожим образом влияют на уровни sgp130.

ХСН является прогрессирующим заболеванием. Для описания степени тяжести заболевания традиционно используют ФК. Мы оценили уровни sgp130 у пациентов II и III ФК. Циркулирующие уровни sgp130 повышались при прогрессировании ХСН.

Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей. В частности, средние уровни sgp130 были выше у пациентов, у которых развилось ухудшение сердечной недостаточности, требующее госпитализации, внутривенной терапии или срочной трансплантации сердца по сравнению со стабильными пациентами [14].

В исследовании Ritschel с соавт. показано, что повышенные уровни sgp130 в крови пациентов с ХСН

Рисунок 4. Корреляция между уровнями sgp130 и NT-proBNP у пациентов с ХСН. R — коэффициент корреляции Спирмена, p — значимость

ассоциированы с сердечно-сосудистым повреждением и смертностью, вызванными ухудшением течения заболевания [15].

Многоцентровое исследование CORONA, анализирующее связь sgp130 с рисками сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов (≥ 60 лет) с ХСН ишемической природы, выявило ассоциацию повышенного уровня sgp130 с различными причинами смертности, в том числе от сердечно-сосудистых событий [16].

Неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН, а также чувствительность пациентов к проводимой терапии оцениваются с помощью определения уровней NT-proBNP [17]. NT-proBNP продуцируется в миокарде желудочков сердца в ответ на растяжение и нагрузку давлением. Показано, что у пациентов с ХСН уровни sgp130 в перикардиальной жидкости положительно коррелировали с уровнями NT-proBNP [18]. В настоящем исследовании выявлена положительная корреляция между уровнями sgp130 и NT-proBNP в крови пациентов с ХСН.

Заключение

Таким образом, циркулирующие уровни sgp130 повышаются при прогрессировании ХСН вне зависимости от этиологии заболевания. Установлена прямая зависимость между уровнями sgp130 и NT-proBNP. Рассмотрение sgp130 в качестве дополнительного показателя выраженности симптомов ХСН требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

Сбор и обработка материала: Т.В. Горюнова, С.Н. Насонова, Д.А. Чепурнова, Д.Р. Миндзаев

Статистическая обработка: Е.В. Самойлова

Написание текста: Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева, Д.Р. Миндзаев, Д.А. Чепурнова

Редактирование: Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allen L.A., Stevenson L.W., Grady K.L., Goldstein N.E., Matlock D.D., Arnold R.M., Cook N.R., Felker G.M., Francis G.S., Hauptman P.J., Havranek E.P., Krumholz H.M., Mancini D., Riegel B., Spertus J.A. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125:1928-1952, <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31824f2173>
- Richards A.M., Troughton R.W. Use of natriuretic peptides to guide and monitor heart failure therapy. *Clin Chem*. 2012; 58:62-71, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.165704>
- Jug B., Salobir B.G., Vene N., Sebestjen M., Sabovic M., Keber I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. *Heart Vessels*. 2009;24(4):271-276, <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1111-4>
- Cainzos-Achirica M., Enjuanes C., Greenland P., McEvoy J.W., Cushman M., Dardari Z., Nasir K., Budoff M.J., Al-Mallah M.H., Yeboah J., Miedema M.D., Blumenthal R.S., Comin-Colet J., Blaha M.J. The prognostic value of interleukin 6 in multiple chronic diseases and all-cause death: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2018; 278:217-225, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.034>
- Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R.A., Felker G.M., Fonarow G.C., Greenberg B., Januzzi J.L. Jr., Kiernan M.S., Liu P.P., Wang T.J., Yancy C.W., Zile M.R. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2017;135: e1054-e1091, <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>
- Lyngbakken M.N., Myhre P.L., Rosjo H., Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(1):33-60, <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1525335>
- Morieri M.L., Passaro A., Zuliani G. Interleukin-6 (Trans-Signaling) and Ischemic Vascular Disease: The Important Role of Soluble gp130. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1396398, <https://doi.org/10.1155/2017/1396398>
- Jostock T., Mllberg J., Ozbek S., Atreya R., Blinn G., Voltz N., Fischer M., Neurath M.F., Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur. J. Biochem*. 2001;268(1):160-167, <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.01867>
- Чепурнова Д.А., Самойлова Е.В., Анисимов А.А., Верин А.Д., Коротаева А.А. Компоненты рецепторного комплекса интерлейкина 6 при остром повреждении легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(11):561-563, <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4042-9>
- Inta I., Weber D., Grundt C., Veltkamp R., Winteroll S., Auffarth G.U., Bettendorf M., Lemmer B., Schwaninger M., Correlation of soluble gp130 serum concentrations with arterial blood pressure. *J. Hypertens*. 2009;27: 527-534, <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3181e9948>
- Korotaeva A.A., Samoilova E.V., Chepurnova D.A., Zhitareva I.V., Shuvalova Y.A., Prokazova N.V. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers*. 2018; 23(6): 527-532, <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1458151>
- Ichiki T., Jougasaki M., Setoguchi M., Shimokawahara H., Nakashima H., Matsuoka T., Sonoda M., Nakamura K., Minagoe S., Tei C. Plasma levels of soluble glycoprotein 130 in acute myocardial infarction. *J. Cardiol*. 2007; 50(2):101-109, PMID:17802693.
- Hirota H., Izumi M., Hamaguchi T., Sugiyama S., Murakami E., Kunisada K., Fujio Y., Oshima Y., Nakaoka Y., Yamauchi-Takahara K. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2004; 19:237-241, <https://doi.org/10.1007/s00380-004-0770-z>
- M. Gwechenberger, R. Pacher, R. Berger et al. Comparison of soluble glycoprotein 130 and cardiac natriuretic peptides as long-term predictors of heart failure progression. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(12): 2190-2195, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.10.015>
- Ritschel V.N., Seljeflot I., Arnesen H., Halvorsen S., Weiss T., Eritsland J. and Andersen G.O. IL6 signalling in patients with acute STElevation myocardial infarction. *Results Immunol*. 2013; 4:813, <https://doi.org/10.1016/j.rinim.2013.11.002>
- Askevold E.T., Nymo S., Ueland T., Gravning J., Wergeland R., Kjekshus J., Yndestad A., Cleland J.G., McMurray J.J., Aukrust P., Gullestad L. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):91-98, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972653>
- Zhang J., Pellicori P., Pan D., Dierckx R., Clark A.L., Cleland J.G.F. Dynamic risk stratification using serial measurements of plasma concentrations of natriuretic peptides in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;15: 269:196-200, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.070>
- Iskandar R., Liu S., Xiang F., Chen W., Li L., Qin W., Huang F., Chen X. Expression of pericardial fluid T cells and related inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Exp. Ther. Med*. 2017;13(5):1850-1858, <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4202>

Поступила 18.03.2019
Принята в печать 24.07.2019