

УДК:616.12-008.46-036.12:616.153.96

¹Воронина Л.П., ¹Полунина Е.А., ²Шварц Ю.Г.**УРОВЕНЬ ФРАКТАЛКИНА И НЕОПТЕРИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия*² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия*

Цель исследования. Проанализировать уровень фракталкина и неоптерина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса.

Материалы и методы. Все пациенты с ХСН (n=280) были разделены на две основные группы: пациенты с сохраненной фракцией выброса (n=148) и пациенты с низкой фракцией выброса (n=132). Каждая основная группа была разделена на 4 подгруппы в зависимости от функционального класса (с I по IV функциональный класс). В качестве группы контроля было обследовано 60 соматически здоровых лиц. Уровень фракталкина и неоптерина определялся в образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлено увеличение уровня фракталкина и неоптерина у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса по сравнению с группой контроля. Уровень изучаемых маркеров воспаления увеличивался с утяжелением функционального класса у всех пациентов с ХСН, за исключением группы пациентов с сохраненной фракцией выброса IV функционального класса. Уровень фракталкина и неоптерина был выше в группе пациентов с низкой фракцией выброса по сравнению с группой пациентов с сохраненной фракцией выброса. Полученные данные подтверждали результаты корреляционного анализа.

Заключение. Увеличение уровня фракталкина и неоптерина у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса по сравнению с группой контроля указывает на роль системной воспалительной активации в патогенезе ХСН и свидетельствует о возможности изучения уровня фракталкина и неоптерина для расчета риска прогрессирования ХСН и использования в качестве терапевтической мишени для предотвращения прогрессирования ХСН, в особенности у пациентов с низкой фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фракталкин, неоптерин.

¹Voronina L.P., ¹Polunina E.A., ²Shvarts Yu.G.**LEVEL FRACTALKINE AND NEOPTERIN IN CHRONIC HEART FAILURE**¹Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

The aim of the research. To analyze the level fractalkine and neopterin in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved and reduced ejection fraction of the left ventricle depending on functional class.

Materials and methods. All patients with CHF (n=280) were divided into two main groups: patients with preserved ejection fraction (n=148) and patients with reduced ejection fraction (n=132). Each main group was divided into 4 subgroups depending on the functional class (from I to IV functional class). In the control group were examined in 60 somatically healthy individuals. Level fractalkine and neopterin were determined in plasma samples using enzyme immunoassay.

Results. Revealed an increase in the level of fractalkine and neopterin in patients with CHF with preserved and reduced ejection fraction compared with the control group. The level of the studied markers of inflammation increased with functional class in all patients with CHF, except for the group of patients with preserved fraction IV functional class. Level fractalkine and neopterin were higher in patients with reduced ejection fraction compared with patients with preserved ejection fraction. The data obtained confirmed the results of the correlation analysis

Conclusion. *An increase in the level fractalkine and neopterin patients with CHF with preserved and reduced ejection fraction compared with the control group indicates the role of systemic inflammatory activation in the pathogenesis of CHF, and suggests the possibility of studying the level of neopterin and fractalkine to calculate the risk of progression of CHF and use as therapeutic target to prevent progression of CHF, particularly in patients with reduced ejection fraction.*

Key words: *chronic heart failure, fractalkine, neopterin.*

В настоящее время, несмотря на значительные достижения в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, во всем мире наблюдается неуклонный рост пациентов с ХСН [1-2], что делает ХСН одним из приоритетных направлений для современной медицины.

Несмотря на меняющиеся год от года взгляды на основы патогенеза ХСН, изучение иммуно-воспалительных реакций как ведущего механизма развития и прогрессирования ХСН, не утратило, а, наоборот, приобретает все большее значение. Анализ уровня воспалительных биомаркеров у пациентов с ХСН вызывает интерес у исследователей не только для изучения сложных механизмов патогенеза и разработки прогностических моделей, но и в качестве терапевтической мишени [3-4].

Изучение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН является одним из приоритетных направлений еще с тех пор, когда впервые была предложена цитокиновая гипотеза ХСН [5]. Позднее всех среди цитокинов была открыта группа небольших по размеру белков “хемокинов”, одним из представителей семейства которых является CX3CL1, или фракталкин. Вырабатывается фракталкин во многих клетках, но больше всего в активированных эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах [6-7]. К настоящему времени доказана роль данного хемокина в развитии сердечно-сосудистой патологии [8-10], в том числе и у пациентов с ХСН. Доказано, что у пациентов с ХСН фракталкин является независимым предиктором риска смертности, так же установлено увеличение уровня фракталкина при прогрессировании ХСН. При этом большая часть исследований принадлежит иностранным авторам [11-13].

Менее изучена роль неоптерина в патогенезе ХСН. Неоптерин – это стабильный метаболит, образующийся в результате биосинтеза биоптерина, который участвует в патогенезе многих заболеваний, связанных с активацией клеточного звена иммунитета. Доказано, что гиперпродукция неоптерина напрямую сопряжена с активаторным влиянием ряда цитокинов (ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-6, ИФН- γ) на метаболизм иммунных клеток [14]. У пациентов кардиологического профиля установлено повышение уровня неоптерина при ишемической болезни сердца, остром инфаркте миокарда, атеросклерозе аорты и периферических артерий [15-16]. Рядом авторов установлено увеличение уровня неоптерина у пациентов с ХСН и наличие корреляционных связей с изменением структуры левого желудочка и с утяжелением функционального класса [17-19].

Цель исследования: Проанализировать уровень фракталкина и неоптерина у пациентов с ХСН с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от функционального класса.

Материалы и методы исследования. В данное исследование вошли пациенты с ХСН, которые были разделены на группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (пациенты с сохраненной фракцией выброса и с низкой (ФВ 50% и >и ФВ < 40%, соответственно)) и от функционального класса (ФК). Дизайн исследования и характеристика больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования и характеристика пациентов с ХСН

Пациенты с ХСН, n=280							
Диагноз ХСН выставлялся на основании клинических рекомендаций 2017 года. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС) и тест 6-минутный ходьбы.							
С сохраненной фракцией выброса, (СНсФВ), n=148				С низкой фракцией выброса, (СНнФВ), n=132			
<i>Пол</i>							
мужчины, n=50 женщины, n=98				мужчины, n=64 женщины, n=68			
<i>Возраст, лет</i>							
53 [49; 60]				56 [55; 60]			
<i>Длительность основного заболевания, лет</i>							
24 [15; 31]				26 [14; 32]			
<i>Длительность симптомов ХСН, лет</i>							
6 [2; 12]				8 [3; 18]			
<i>Тест 6 минутной ходьбы, м</i>							
399 [137;541]				259[78;459]			
<i>Баллы по ШОКС</i>							
7 [2;17]				8 [4;16]			
<i>Критерии включения:</i> наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения 2-3 функциональный класс, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия 2-3 степени							
<i>Критерии исключения:</i> перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, острые и злокачественные заболевания, индекс массы тела >30 кг/м ²							
<i>Функциональный класс</i>							
IФК n=25	IIФК n=53	IIIФК n=58	IVФК n=12	IФК n=17	IIФК n=42	IIIФК n=54	IVФК n=19

Группу контроля составили 60 соматически здоровых добровольцев. Все обследуемые лица группы контроля были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 года, протокол № 2). Все обследуемые лица подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканере «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах и в режиме доплерэхокардиоскопии (частота датчика 3,5 МГц).

Определение уровня фракталиина и неоптерина в образцах плазмы крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем («RayBiotech, Inc.», США и «Innovation Beyond Limits International», Германия).

Для обработки данных использовалась программа STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде Me (5 и 95 процентиля). Отличия были статистически значимы при значении $p < 0,05$. Поскольку в большинстве групп признаки имели распределение отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена

Результаты и их обсуждения. В группе пациентов с СНсФВ было выявлено статистически значимое увеличение уровня фракталиина и неоптерина у пациентов I, II, III и IV ФК по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Уровень фракталкина и неоптерина у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса

Маркер	Группа контроля	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Фракталкин, нг/мл	327 [226; 452]	412 [316; 458] p_1^*	497 [411; 509] p_1^* p_2^*	762 [462; 808] p_1^* p_2^* p_3^*	501 [464; 522] p_1^* $p_2=0,001$ $p_3=0,361$ p_4^*
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	3,12 [0,18; 4,93] $p_1=0,041$	5,1 [0,95; 6,15] p_1^* p_2^*	6,98 [1,07; 13,22] p_1^* p_2^* $p_3=0,001$	4,12 [0,18; 9,33] p_1^* $p_2=0,033$ $p_3=0,405$ p_4^*

Примечание: *различия статистически значимы ($p<0,001$); p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами I ФК; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами II ФК; p_4 – уровень статистической значимости различий с пациентами III ФК.

Также было установлено, что уровень изучаемых маркеров был статистически значимо выше у пациентов II ФК по сравнению с пациентами I ФК, у пациентов III ФК по сравнению с пациентами II ФК. У пациентов IV ФК уровень фракталкина и неоптерина был статистически значимо ниже, чем у пациентов III ФК, и выше, чем у пациентов II ФК, но не достигал уровня статистически значимых различий.

В группе пациентов с СНФВ было так же выявлено статистически значимое увеличение уровня фракталкина и неоптерина у пациентов I, II, III и IV ФК по сравнению с группой контроля (таб.3).

Таблица 3

Уровень фракталкина и неоптерина у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса

Маркер	Группа контроля	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Фракталкин, нг/мл	327 [226; 452]	434 [379; 511] p_1^* $p_5=0,213$	524 [403; 588] p_1^* p_2^* $p_5=0,115$	864 [522; 1431] p_1^* p_2^* p_3^* p_5^*	1944 [1212; 2089] p_1^* p_2^* p_3^* p_5^*
Неоптерин, нг/мл	1,95 [0,18; 2,92]	3,83 [1,5; 5,12] p_1^* $p_5=0,664$	5,2 [2,34; 5,8] p_1^* $p_2=0,045$ $p_4=0,731$	7,94 [5,2; 10,24] p_1^* p_2^* p_3^* $p_5=0,068$	9,81 [7,77; 12,61] p_1^* p_2^* p_3^* $p_4=0,021$ p_5^*

Примечание: *различия статистически значимы ($p<0,001$); p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами I ФК; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами II ФК; p_4 – уровень статистической значимости различий с пациентами III ФК; p_5 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов СНФВ соответствующего ФК.

Уровень фракталкина и неоптерина был статистически значимо выше у пациентов II ФК по сравнению с пациентами I ФК, у пациентов III ФК по сравнению с пациентами II ФК и у пациентов IV ФК по сравнению с пациентами III ФК.

При сравнении уровня изучаемых маркеров у группы пациентов с СНсФВ и СНнФВ было выявлено, что в группе пациентов СНнФВ I и II ФК уровень фракталкина и неоптерина был выше, чем в группе пациентов СНсФВ соответствующих ФК, но не достигал уровня статистически значимых различий. У пациентов СНнФВ III и IV ФК уровень фракталкина и неоптерина был статистически значимо выше, чем в группе пациентов СНсФВ соответствующих ФК.

Таким образом, в группе пациентов с СНсФВ и СНнФВ наблюдалась гиперфракталкинемия и гипернеоптеринемия у пациентов с I по IV ФК, что свидетельствует о системной воспалительной активации, выраженность которой преобладала в группе пациентов с СНнФВ. При этом была обнаружена тенденция к статистически значимому уменьшению изучаемых маркеров в группе пациентов с СНсФВ IV ФК по сравнению с пациентами III ФК, что, на наш взгляд, связано с уменьшением роли иммунного воспаления в патогенезе прогрессирования ХСН с сохраненной фракцией выброса у пациентов IV ФК. Причины данной динамики требуют дальнейшего изучения.

По результатам корреляционного анализа нами было обнаружено наличие положительных статистически значимых корреляционных связей между уровнем изучаемых маркеров воспаления и функциональным классом в группе пациентов с СНсФВ и СНнФВ (рис. 1).

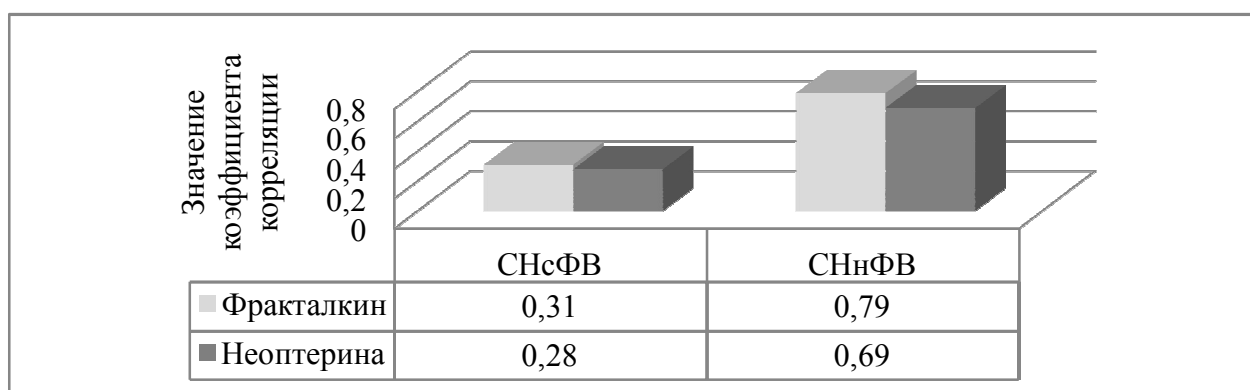


Рис. 1. Корреляционные связи между маркерами воспаления и функциональным классом.

Сила корреляционной связи была больше в группе пациентов СНнФВ по сравнению с группой пациентов СНсФВ.

Заключение. В результате проведенного анализа, было установлено увеличение уровня фракталкина и неоптерина у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и низкой фракцией выброса по сравнению с группой контроля. Выраженность гиперфракталкинемии и гипернеоптеринемии была больше у пациентов с низкой фракцией выброса и увеличивалась с утяжелением функционального класса. Полученные данные подтверждали результаты корреляционного анализа.

Увеличение уровня изучаемых маркеров воспаления указывает на роль системной воспалительной активации в патогенезе ХСН и отражает роль иммунного воспаления в процессах ремоделирования и снижения сократительной функции миокарда. Данный факт свидетельствует о возможности изучения уровня фракталкина и неоптерина для расчета риска прогрессирования ХСН и использования в качестве терапевтической мишени для предотвращения прогрессирования ХСН, в особенности у пациентов с низкой фракцией выброса.

Литература:

1. McDonagh T.A., Gardner R.S., Lainscak M., Nielsen O.W., Parissis J., Filippatos G., Anker S.D. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Specialist Heart Failure Curriculum. Journal of Heart Failure. 2014. 16(2). 151-162. DOI: 10.1002/ejhf.41.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Гле-

- зер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017. 18(1). 3–40. DOI: 10.18087 / rhfj.2017.1.2346.
3. Dick S.A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circulation Research*. 2016. 119. 159-76. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
 4. Цой Л.Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2017. Т. 17. № 7. 72-75.
 5. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л., Серова М.К. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006. Т.2. № 4. 63-70.
 6. Kim K-W., Vallon-Eberhard A., Zigmond E., Farache J., Shezen E., Shakhar G., Ludwig A., Lira S.A., Jung S. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *Blood*. 2011. 118(22). e156—e167. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348946.
 7. Севостьянова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Перова Н.Ю., Белякова И.С., Полунина Е.А. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме. Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 3. 56-62.
 8. Gu X., Xu J., Yang X.P., Peterson E., Harding P. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction. *Experimental Physiology*. 2015. 100(7). 805-817. DOI: 10.1113/EP085104.
 9. Guo Y., Apostolakis S., Blann A.D., Lip G.Y. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Cerebrovasc Dis*. 2014. 38 (3). 204-211. DOI: 10.1159/000365841.
 10. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 1 (143). 31-33.
 11. Xuan W., Liao Y., Chen B., Huang Q., Xu D., Liu Y. Bin J., Kitakaze M. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2011. 92 (3). 385-393. DOI: 10.1093/cvr/cvr221.
 12. Richter B., Koller L., Hohensinner P.J. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012. 108 (6). 1220-1227. DOI: 10.1160/TH12-03-0195.
 13. Koller L., Blum S., Korpak M., Richter B., Goliash G., Zorn G., Brekaló M., Maurer G., Wojta J., Pacher R., Hülsmann M., Niessner A. Predictive power of the fractalkine receptor CX3CR1 on CD4 T cells in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014. 171 (1). 96-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.082.
 14. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И. В. Неоптерин как современный маркер воспаления. Детские инфекции. 2016. № 2. 19-23.
 15. Саидов М.З., Алиева М.Г., Абдуллаев А.А., Хасаев А.Ш., Адуева С.М. Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронарного синдрома. Иммунология. 2015. № 2. 110-115.
 16. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Сароянц Л.В., Полунина О.С. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 2. 121-126.
 17. Орлова О.В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца. Вестник российского государственного медицинского университета. 2010. № 1. 48—53.
 18. Shao Z., Zhang R., Shrestha K., Borowski A.G., Schuster A., Thakur A., Hazen S.L., Tang W.H. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exer-

cise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2014. 113 (11). 1839-1843. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.016.

19. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T., Kusaka H., Tabata N., Tsujita K., Yamamuro M., Kaikita K., Watanabe H., Hokimoto S., Maruyama T., Ogawa H. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2016. 1. 53-59. DOI: 10.1002/ehf2.12070.

References:

- McDonagh T.A., Gardner R.S., Lainscak M., Nielsen O.W., Parissis J., Filippatos G., Anker S.D. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Specialist Heart Failure Curriculum. *Journal of Heart Failure.* 2014. 16(2). 151-162. DOI: 10.1002/ejhf.41.
- Mareev V.YU., Fomin I.V., Ageev F.T., Artyunov G.P., Begrambekova YU.L., Belenkov YU.N., Vasyuk YU.A., Galyavich A.S., Garganeyeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevskiy S.R., Glezer M.G., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Kobalava ZH.D., Koziolova N.A., Lopatin YU.M., Mareev YU.V., Moiseev V.S., Nedoshivin A.O., Perepech N.B., Sitnikova M.YU., Skibitskiy V.V., Tarlovskaya E.I., CHesnikova A.I., SHlyakhto E.V. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2017. 18(1). 3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346. in Russian.
- Dick S.A., Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circulation Research.* 2016. 119. 159-76. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
- TSoy L.G. Cytokines and chronic heart failure. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta.* 2017. 17(7). 72-75. in Russian.
- Vasyuk YU.A., Dudarenko O.P., YUshchuk E.N., SHkol'nik E.L., Serova M.K. "Cytokine" model of the pathogenesis of chronic heart failure and the possibility of a new therapeutic approach in the treatment of decompensated patients *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2006. 2(4). 63-70. in Russian.
- Kim K-W., Vallon-Eberhard A., Zigmond E., Farache J., Shezen E., Shakhar G., Ludwig A., Lira S.A., Jung S. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *Blood.* 2011. 118(22). e156—e167. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348946.
- Sevost'yanova I.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Perova N.YU., Belyakova I.S., Polunina E.A. Effect of cytokines with chemotactic properties on the state of vascular endothelium in bronchial asthma. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014. 9(3). 56-62. in Russian.
- Gu X., Xu J., Yang X.P., Peterson E., Harding P. Fractalkine neutralization improves cardiac function after myocardial infarction. *Experimental Physiology.* 2015. 100(7). 805-817. DOI: 10.1113/EP085104.
- Guo Y., Apostalakis S., Blann A.D., Lip G.Y. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Cerebrovasc Dis.* 2014. 38(3). 204-211. DOI: 10.1159/000365841.
- Akhmineyeva A.KH., Polunina O.S., Sevost'yanova I.V., Voronina L.P. The role of fractalkine as a marker of inflammatory activation in combined respiratory-cardiac pathology. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2014. 1(143). 31-33. in Russian.
- Xuan W., Liao Y., Chen B., Huang Q., Xu D., Liu Y. Bin J., Kitakaze M. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. *Cardiovasc Res.* 2011. 92 (3). 385-393. DOI: 10.1093/cvr/cvr221.
- Richter B., Koller L., Hohensinner P.J. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. *Thrombosis and Haemostasis.* 2012. 108 (6). 1220-1227. DOI: 10.1160/TH12-03-0195.
- Koller L., Blum S., Korpak M., Richter B., Goliash G., Zorn G., Brekalo M., Maurer G., Wojta J., Pacher R., Hülsmann M., Niessner A. Predictive power of the fractalkine receptor CX3CR1 on CD4 T cells in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014. 171(1). 96-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.082.

14. Gladkikh R.A, Molochnyy V.P., Polesko I.V. Neopterin as a modern marker of inflammation. *Detskiye infektsii*. 2016. 2. 19-23. in Russian.
15. Saidov M.Z., Alieva M.G., Abdullaev A.A., KHasaev A.SH., Adueva S.M. Prognostic value of cardiospecific changes in the immune system in clinical outcomes of acute coronary syndrome. *Immunologiya*. 2015. 2. 110-115. in Russian.
16. Naumov A.V., Prokof'yeva T.V., Saroyants L.V., Polunina O.S. Clinical and diagnostic significance of neopterin research in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018. 25(2). 121-126. in Russian.
17. Orlova O.V. Neopterin in patients with heart failure and heart transplant recipients. *Vestnik rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2010. 1. 48-53. in Russian.
18. Shao Z., Zhang R., Shrestha K., Borowski A.G., Schuster A., Thakur A., Hazen S.L., Tang W.H. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014. 113(11). 1839-1843. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.016.
19. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T., Kusaka H., Tabata N., Tsujita K., Yamamuro M., Kaikita K., Watanabe H., Hokimoto S., Maruyama T., Ogawa H. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2016. 1. 53-59. DOI: 10.1002/ehf2.12070.