

# Состояние факторов системного воспалительного ответа и иммуновоспалительного гомеостаза у больных ишемической болезнью сердца с нормобиоценозом и дисбиозом кишечника

О.С. Бусыгина

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Цель исследования:** оценивание иммуновоспалительного гомеостаза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от состояния кишечного биоценоза.

**Материалы и методы.** Были обследованы 145 пациентов, которых распределили на три группы. В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц с нормальным биоценозом кишечника. Группу сравнения составили 23 пациента с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II функционального класса (ФК) (NYHA) без признаков дисбиоза кишечника. В основную группу были включены 102 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, хронической ХСН II ФК и дисбиозом кишечника 1 и 2 степени. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу и возрасту. Были использованы антропометрические, общеклинические, биохимические, иммуноферментные, ферментативные методы исследования.

**Результаты.** Установлено, что наличие дисбиоза кишечника ассоциируется с более выраженной активацией системного воспалительного ответа и гуморального звена иммунной системы при больших снижениях активности клеточного звена иммунной системы и фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов.

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали более выраженные изменения в иммуновоспалительном гомеостазе у больных ИБС в условиях сопутствующего ДБ кишечника по сравнению с иммуновоспалительным статусом больных ИБС с нормобиоценозом кишечника.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, нормобиоценоз, дисбиоз кишечника, системный воспалительный ответ, иммуновоспалительный гомеостаз.

Участие иммунной системы и факторов воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза, а следовательно и его основной клинической формы – ишемической болезни сердца, сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Активация иммунной системы и факторов системного воспалительного ответа (СВО) выступают маркерами высокого кардиоваскулярного риска и неблагоприятного прогноза [1]. Известно, что приоритетность воспаления в процессах атерогенеза общепризнана, причины, приводящие к развитию хронического воспалительного процесса не уточнены. Обсуждается роль большого количества традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемии, гипергликемии, гиперинсулинемии, активации гормонов жировой ткани при ожирении и других), приводящих в первую очередь к формированию дисфункции эндотелия. В развитии последней наиболее изучена роль модифицированных (окисленных) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), стимулирующих иммунокомпетентные клетки к

синтезу биологически активных веществ [2].

Основными эффекторами клеточного иммунитета являются макрофаги (МФ), Т-лимфоциты (CD3+) и полиморфноядерные гранулоциты, реакции гуморального иммунитета обеспечивают В-лимфоциты (CD19+). МФ – источники большого количества биологических веществ, называемых цитокинами (ЦТ). ЦТ – это соединения, которые синтезируются активированными клетками иммунной системы и являются медиаторами межклеточных взаимодействий, в том числе при иммунном ответе и воспалении [3, 4]. ЦТ, инициирующие воспалительный ответ, называются провоспалительными [3]. Провоспалительные ЦТ – важнейшие факторы иммунной системы, вовлеченные в процессы ремоделирования миокарда, лежащего в основе прогрессирования поражения сердца. К ним относятся интерлейкин-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей альфа и многие другие [4–8]. ЦТ регулируют активацию самих эффекторов (МФ, нейтрофильных гранулоцитов и др.), их амплификацию в иммунном ответе, координацию направления последующих иммунных реакций [9].

Воспалительные реакции включают ряд взаимосвязанных событий – адгезию моноцитов к эндотелию, их миграцию внутрь сосудистой стенки с последующей активацией и превращением в макрофаги, а затем – в пенистые клетки (в них и накапливаются атерогенные липопротеиды). Кроме этого моноциты-макрофаги продуцируют не только как локальные, так и системные эффекты, цитокины, а и факторы роста, прокоагулянты, фибринолитические вещества, вызывают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке с формированием атеросклеротической бляшки [10–12].

Описанные выше события сопровождаются активацией эндотелиальных клеток и развитием эндотелиальной дисфункции, играющей ключевую роль в процессах атерогенеза. Если в норме эндотелиальные клетки образуют сохраняющие взаимный баланс вазодилататоры и вазоконстрикторы, про- и антитромбогенные факторы, про- и антипролиферативные вещества, про- и противовоспалительные молекулы, то в условиях активации они начинают экспрессировать ИЛ-1, фактор некроза опухолей альфа, хемокины, факторы роста и другие биоактивные вещества. Провоспалительные цитокины способствуют большему связыванию эндотелия с атерогенными ЛПНП и в целом изменяют его биологический гомеостаз, приводя к формированию атерогенного провоспалительного, вазоконстрикторного, протромботического и пролиферативного эндотелиального статуса [13].

К ЦТ системного действия относится ИЛ-6 [3], являющийся одним из наиболее активных ЦТ, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительных реакций [14]. Его источниками могут быть моноциты-макрофаги, гепатоциты,

эндотелиальные клетки, фибробласты и другие. К числу биологических эффектов IL-6 относят стимуляцию продукции антител, пролиферации эндотелиальных клеток и фибробластов, дифференцировки В-лимфоцитов, усиление секреции белков острой фазы клетками печени, прежде всего С-реактивного протеина (CRP) и фибриногена (ФГ) [3, 15, 16].

Для оценки активности воспалительных процессов в клинической практике широко используют определение уровня в крови классического острофазного белка – CRP, являющегося высокочувствительным маркером не только системного воспаления, а и риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий [17–19]. По уровню концентрации CRP можно судить об уровне IL-6, который выполняет роль основного медиатора синтеза острофазных белков. Концентрация в крови IL-6 коррелирует с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС), развитием ИМ и стенокардии, то есть маркирует тяжесть течения ИБС [20].

Учитывая, что подавляющее большинство больных ИБС имеют сопутствующую артериальную гипертензию (АГ), важно помнить, что результаты изучения механизмов прогрессирования атеросклероза у больных АГ также указывают на важную проатерогенную роль факторов системного воспаления. Так, у лиц с АГ установлена отчетливая связь повышения уровней артериального давления с концентрациями в крови растворимых молекул адгезии и IL-6 [21]. При АГ инициирующую роль в развитии дисфункции эндотелия играет гемодинамический фактор – повреждение эндотелия и отложение липопротеидов, в первую очередь в местах бифуркаций артерий и турбулентного тока крови, что связано с давлением столба крови на стенки сосудов [22].

Процессы синтеза и секреции ЦТ тесно связаны с реализацией функции фагоцитоза у мононуклеарных фагоцитов – макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. Они мигрируют в очаг повреждения, очищают его от продуктов деструкции клеток и тканей и способствуют восстановлению нарушенной структуры ткани путем регуляции функциональной активности фибробластов. Последовательность этих процессов регулируется ЦТ, а сама система фагоцитоза является мощным регулятором гомеостаза [23–26].

Таким образом, воспалительный процесс при атеросклерозе является следствием универсальной ответной реакции клеток, прежде всего эндотелия, на действие различных факторов риска. У больных ИБС он характеризуется дисбалансом иммунной системы и активацией факторов системного воспалительного ответа. Известно также, что в поддержании гомеостаза иммунной системы немаловажную роль играет кишечная микрофлора, в первую очередь лакто- и бифидобактерии, являющиеся частью генерации иммунокомпетентных клеток. Кроме того, пищеварительный тракт густо колонизирован дендритными клетками, контролирующими баланс между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета [27, 28]. Состояние факторов системного воспалительного ответа и иммунного воспаления при дисбиозе кишечника, особенно на его начальных стадиях, остается мало изученным.

**Цель исследования:** оценивание иммуновоспалительного гомеостаза у больных ИБС в зависимости от состояния кишечного биоценоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 145 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет, из них 29 (20%) женщин. В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц с нормальным биоценозом кишечника. Группу сравнения составили 23 пациента с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью II функционального класса (NYHA) без признаков дисбиоза кишечника. В основную группу были включены 102 больных ИБС с постин-

фарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II функционального класса (ФК) и дисбиозом кишечника 1 и 2 степени. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу и возрасту, уровням АД, ФК ХСН. Диагноз ИБС документирован данными о перенесенном инфаркте миокарда, диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению сердечной недостаточности [29], диагноз дисбиоза кишечника 1 и 2 степени – в соответствии с классификацией И.Б. Куваевой и К.С. Ладодо (1991) [30].

*Критерии включения в исследование:*

- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 50 до 65 лет;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- наличие признаков хронической сердечной недостаточности II функционального класса (NYHA);
- сохраненная фракция выброса левого желудочка сердца с признаками его диастолической дисфункции;
- отсутствие или наличие дисбиоза кишечника по данным бактериологического посева кала.

*Критерии исключения из исследования:*

- наличие острых и обострений хронических заболеваний пищеварительного тракта (ПТ);
- наличие паразитарных инфекций;
- болезни органов дыхания, почек;
- системные заболевания соединительной ткани и другие аутоиммунные болезни;
- пороки сердца;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания.

Был проведен анализ жалоб, данных анамнеза и общеклинических методов исследования, тест с шестиминутной ходьбой, исследовали кал на дисбактериоз, определяли уровни в крови С-реактивного белка (CRP), ФГ и интерлейкина-6 (ИЛ6), показателей иммунологического статуса – уровней в крови моноцитов (МО), Т-лимфоцитов (ТЛ), Т-супрессоров (ТС), В-лимфоцитов (ВЛ), циркулирующих иммунных комплексов (СІС), иммуноглобулинов (ІG) А, М и G, фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (ФАН, %), фагоцитарного числа (ФЧ, усл.ед.) и бактерицидной активности нейтрофильных гранулоцитов (БАН, %). Функцию фагоцитоза изучали путем исследования поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов (ФАН и ФЧ) и их переваривающей активности (БАН).

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с использованием пакета программы обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты всех групп были обследованы по общему плану изучения иммуновоспалительного профиля. При этом наибольший интерес представляла его сравнительная оценка у больных ИБС с различным состоянием биоценоза кишечника. Большинство показателей иммуновоспалительного статуса в группе пациентов с ИБС и нормобиоценозом кишечника статистически значимо отличалось от таковых группы контроля ( $p < 0,05$ ). Исключение составили только значения ФГ и БАН. Отсутствие значительных изменений концентрации в крови ФГ у больных ИБС с нормобиоценозом кишечника можно связать со стабильностью течения ИБС и невысоким ФК ХСН [5, 7, 8]. В группе больных ИБС с дисбиозом кишечника значения всех изучаемых параметров статистически значимо отличались от контрольных ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная характеристика медиан показателей иммуновоспалительного статуса у больных ИБС и лиц контрольной группы представлена в таблице.

**Сравнительная характеристика медиан показателей иммуновоспалительного статуса у больных ИБС и лиц контрольной группы**

Показатель	Контрольная группа, n=20	Больные ИБС без ДБ, n=23	Больные ИБС с ДБ, n=102
CRB, мг/л	1,90	7,15*	9,38**
IL6, пг/мл	3,22	12,37*	19,91**
ФГ, г/л	2,90	2,90	3,65**
МО, %	7,00	6,00*	5,00*
TL, %	62,50	50,00*	44,00**
TS, %	26,00	20,00*	12,00**
BL, %	11,50	19,00*	19,00*
CIC, %	67,50	93,00*	117,00**
IG G, г/л	10,50	14,80*	18,00**
ФАН, %	65,50	43,70*	35,00**
ФЧ, усл. ед.	7,00	5,40*	3,55**
БАН, %	44,00	41,00	25,00**

Примечания: \* – статистически значимые отличия от показателя группы контроля (p<0,05);

+ – статистически значимые отличия от показателя в группе больных ИБС без ДБ (p<0,05)

При анализе различий содержания в крови факторов системного воспалительного ответа (CRB, IL-6 и ФГ) наиболее демонстративно вели себя CRB и IL-6 – их различия в группах были очевидными и статистически значимыми (p<0,05). Содержание в крови IL-6 у пациентов различных групп представлено на рис. 1.

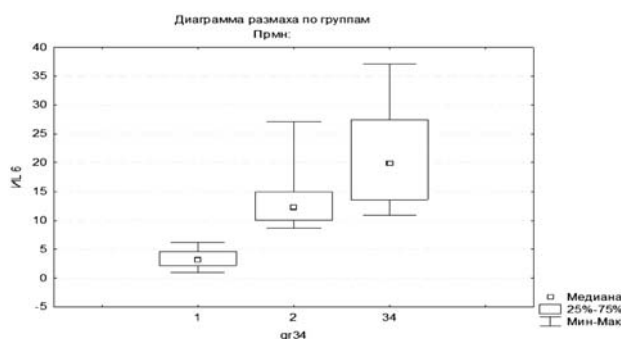
Статистически значимо большие медианы содержания в крови больных ИБС с ДБ кишечника CRB и IL-6 (p<0,05). Статистически незначимо большая медиана содержания в крови ФГ (p>0,05) свидетельствовала о более выраженном, чем у пациентов без ДБ, уровне активности системного воспалительного ответа. У пациентов с ДБ кишечника также отмечали более выраженное, чем в группе больных без ДБ, уменьшение содержания в крови МО (p>0,05), TL (p<0,05) и TS (p<0,05), что могло свидетельствовать о большем угнетении у них активности клеточного звена иммунной системы на фоне более выраженного воспалительного ответа [24–26]. Содержание в крови CRB у пациентов различных групп представлено на рис. 2.

О более выраженной активности гуморального звена иммунной системы у больных ИБС с ДБ кишечника свидетельствовали статистически значимо большие концентрации в крови CIC и IGG (p<0,05 для обоих показателей). Одновременно у пациентов с ИБС и ДБ кишечника наблюдали угнетение поглотительной и переваривающей способности нейтрофильных гранулоцитов, что свидетельствовало о снижении фагоцитарной активности у этой группы больных в целом [24, 26].

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали более выраженные изменения в иммуновоспалительном гомеостазе у больных ИБС в условиях сопутствующего ДБ кишечника по сравнению с иммуновоспалительным статусом больных ИБС с нормобиоценозом кишечника.

**ВЫВОДЫ**

1. Больные ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II функционального класса и сопутствующим дисбиозом кишечника 1 и 2 степени отличаются от больных с нормобиоценозом кишечника в 1,3 раза большей концентрацией в крови CRB и соответственно в 1,6 и 1,3 раза большими концентрациями IL-6 и ФГ (p<0,05), что свидетельствует о большей активации у них системного воспалительного ответа.



**Рис. 1. Содержание IL6 в крови здоровых и больных ИБС**



**Рис. 2. Содержание CRB в крови здоровых и больных ИБС**

2. Больные ИБС с дисбиозом кишечника 1 и 2 степени характеризуются более выраженными по сравнению с больными ИБС с нормобиоценозом кишечника нарушениями иммуно-воспалительного гомеостаза – большей депрессией клеточного звена иммунитета (соответственно в 1,1 и 1,7 раза меньшим содержанием в крови TL и TS (p<0,05), большим снижением фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (p<0,05 для ФАН, ФЧ и БАН) и большей активностью гуморальных факторов (p<0,05 для CIC и IG G).

## Стан чинників системної запальної відповіді та імунзапального гомеостазу у хворих на ішемічну хворобу серця з нормобіоценозом і дисбіозом кишечника

О. С. Бусигіна

**Мета дослідження:** оцінювання імунзапального гомеостазу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від стану кишкового біоценозу.

**Матеріали та методи.** Були обстежені 145 пацієнтів, яких розподілили на три групи. До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб з нормальним біоценозом кишечника. Групу порівняння склали 23 пацієнта з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II функціонального класу (ФК) (NYHA) без ознак дисбіозу кишечника. До основної групи увійшли 102 хворих на ІХС з постінфарктним кардіосклерозом, ХСН II ФК і дисбіозом кишечника I і 2 ступеня. Пацієнти усіх груп були порівнянні за статтю та віком. Були використані антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, ферментативні методи дослідження.

**Результати.** Встановлено, що наявність дисбіозу кишечника асоціюється з більш вираженою активацією системної запальної відповіді і гуморального ланки імунної системи при великих зниженнях активності клітинної ланки імунної системи і фагоцитарної функції нейтрофілних гранулоцитів.

**Заключення.** Результати дослідження продемонстрували більш виражені зміни в імунзапальному гомеостазі у хворих на ІХС в умовах супутнього ДБ кишечника у порівнянні з імунзапальним статусом хворих на ІХС з нормобіоценозом кишечника.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, нормобіоценоз, дисбіоз кишечника, системна запальна відповідь, імунзапальний гомеостаз.

## Condition factors of systemic inflammatory response and monospacing homeostasis in patients with ischemic heart disease with normaliens and intestinal dysbiosis

O. S. Busygina

**The aim of the research:** assessment of monospacing homeostasis in patients with coronary heart disease (CHD) depending on the state of intestinal biocenosis.

**Materials and methods.** There were examined 145 patients, who were divided into three groups. The control group included 20 practically healthy persons with normal intestinal biocenosis. The comparison group consisted of 23 patients with ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis, chronic heart failure (CHF) II functional class (FC) (NYHA), without signs of intestinal dysbiosis. The main group included 102 patients with CHD and postinfarction cardiosclerosis, chronic heart failure II FC and intestinal dysbiosis of 1-st and 2-nd degrees. Patients in all groups were comparable for age and sex. Was used the anthropometric, clinical, biochemical, immunoassay, enzymatic methods.

**Results.** It was found that the presence of intestinal dysbiosis is associated with more pronounced activation of the systemic inflammatory response and humoral immune response in large decreases of the activity of the cellular component of the immune system and phagocytic function of neutrophils.

**Conclusion.** The results of the study demonstrated more distinct changes in monospacing homeostasis in CHD patients in conditions associated DB intestine compared monospines status of CHD patients with normaliens the intestine.

**Key words:** coronary heart disease, normalizes, intestinal dysbiosis, systemic inflammatory response, immune inflammatory homeostasis.

### Сведения об авторе

Бусигіна Ольга Сергеевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (097) 213-17-15

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis / R. Kell, A. Haunstler, T.J. Dengler et al. // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 70–78.
2. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease 3rd Edition: The ILIB Lipid Handbook for clinical Practice – ILIB, New York's, 2003. – P. 242.
3. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30–43.
4. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
5. Хроническая сердечная недостаточность: Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения: Учебное пособие / В.В. Калюжин, О.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, А.В. Караулов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 288 с.
6. Визир В.А., Березин А.Е. Имуно-воспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Тер. архив. – 2000. – Т. 72, № 4. – С. 77–80.
7. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Тер. архив. – 2001. – № 18. – С. 82–84.
8. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\beta$  promote progression left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozkurt, S.B. Kribbs, F.J. Clubb et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.
9. Жиронкина Н.П., Олейникова Е.А. Нейроиммунные эффекты интерлейкинов // Междунар. мед. журнал. – 1999. – № 1. – С. 144–146.
10. Талаева Т.В., Ларіонов О.П., Крячок Т.В., Амброскіна В.В., Братусь В.В. Характер та механізми порушень обміну ліпопротеїнів крові при відтворенні системного запалення в умовах експерименту // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 15–19.
11. Chui P.C., Guan H.P., Lehrke M., Lazar M.A. PRARy regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1 // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 2244–2256.
12. Lopes-Virella M.F., Binzafar N., Rackley S. et al. The uptake of LDL-IC by human macrophages: predominant involvement of the Fc gamma RI receptor // Atherosclerosis. – 1997. – Vol. 135, № 7. – P. 161–170.
13. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 2 (52). – С. 26–31.
14. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D.J. Brull, S.E. Humphries, H.E. Montgomery // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–1583.
15. Система цитокинов, комплемент и современные методы иммунного анализа / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева, Е.В. Соколова – М., 2001. – 158 с.
16. Kawaguchi Y., Hara M., Wright T.M. Endogenous IL-1 $\alpha$  from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103 (9). – P. 1253–1260.
17. Гавриленко Т.І., Ломаковський О.М., Корніліна О.М., Якушко Л.В., Деяк С.І. Рівень С-реактивного протеїну та розчинних клітинних молекул адгезії у хворих на стабільну стенокардію // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 5. – С. 25–26.
18. Поляков А.Е., Шишкин В.В. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
19. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive on human endothelial cells // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2165–2168.
20. Серик С.А., Степанова С.В., Волков В.И. Про- и противовоспалительные цитокины у больных с ишемической болезнью сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 18–21.
21. Davis B.R., Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack (ALLHAT) // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 1967–1975.
22. Поливода С.Н., Черепок А.А. Оценка вазоактивного пула азота оксида у больных гипертонической болезнью и его изменений при меди-

каментозной терапии // Серце і судини. – 2006. – № 1. – С. 58–62.  
 23. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 5 (21). – С. 256–260.  
 24. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное вза-

имодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11–17.  
 25. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 7–13.  
 26. Фрейдлин И.С. Система моно-

нуклеарных фагоцитов. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.  
 27. Микробиология и иммунология для стоматологов / под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка / Пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. – М.: Практическая медицина, 2010. – С. 3–504.  
 28. Харченко О.Ф. Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях. Медицинские новости. – 2013. – № 6. – С. 50–56.

29. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal Advance Access published June 8, 2016 (Page 2 of 85).  
 30. Харченко Н.В., Черненко В.В., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта // Журнал практического врача. – 2003. – № 4. – С. 20–27.

Статья поступила в редакцию 31.10.2016

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
- в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок. Авторы несут ответственность за точность ссылок. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.

**Для регистрации статьи в наукометрических базах необходимо подготовить дополнительный список литературы на английском языке в виде отдельного файла в таком формате:**

ФИО авторов. год. Название статьи. Источник. Том (если есть); номер: страницы.

**Пример указан ниже.**

Пример цитированной литературы в соответствии с общепринятыми правилами оформления	Пример цитированной литературы для регистрации в наукометрических базах
Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // Alcohol Alcohol. – 2001. – V. 36. – P. 147–159.	<b>Astley SJ, Clarren SK. 2001. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: correlations with brain dysfunction. Alcohol Alcohol. 36:147–159.</b>
Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1328–32.	<b>Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A et al. 2012, Jun. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus. Diabetes Care. 35(6):1328–32.</b>

5. К статье следует прислать рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подписную подпись.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и ФИО. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

**Статьи просим присылать по адресу: 03039, Киев, а/я 4, Редакция журнала «Семейная медицина»; e-mail: alexandra@professional-event.com. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.**