

**ЦИТОКИНОВЫЕ    МАРКЕРЫ    КЛИНИЧЕСКИХ    ВАРИАНТОВ  
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**

Самойленко Е.С.<sup>1,2</sup>,

Колесникова Н.В.<sup>1</sup>,

Подсадняя А.А.<sup>3</sup>,

Братова А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

**CYTOKINE MARKERS OF CLINICAL VARIANTS OF INFECTIVE  
ENDOCARDITIS**

Samoylenko E.S.<sup>a,b</sup>,

Kolesnikova N.V.<sup>a</sup>,

Podsadnyaya A.A.<sup>c</sup>,

Bratova A.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russian Federation

ЦИТОКИНЫ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

CYTOKINES AND INFECTIVE ENDOCARDITIS

10.15789/2220-7619-CMO-1851

<sup>c</sup> Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russian Federation

**Резюме. Введение.** Инфекционный эндокардит является заболеванием бактериальной природы, при котором возбудитель локализован преимущественно на клапанах сердца и эндокарде. Такое состояние сопровождается иммунопатологическими проявлениями и возможной генерализацией септического процесса, что является неблагоприятным прогнозом исхода. В настоящее время причинами смерти пациентов с эндокардитом всё чаще являются тромбоэмболические осложнения, выраженность которых зависит от варианта течения заболевания. Важное значение в нарушении баланса иммунной системы при инфекционном процессе отводят нарушениям межклеточного взаимодействия, осуществляемого посредством цитокиновой сети. Активированные иммунные клетки синтезируют цитокины, изучение которых важно с точки зрения интерпретации изменений функциональности иммунной системы, оценки степени тяжести заболеваний и контроля эффективности проводимой терапии. Несмотря на современные успехи диагностики и лечения, инфекционный эндокардит остается тяжелым заболеванием, ассоциированным с высокой смертностью. Своевременный диагностический процесс и раннее начало лечения являются главными факторами для успешного ведения пациента. Это обуславливает необходимость совершенствования диагностики различных клинических вариантов течения эндокардита с учетом патогенетически значимых цитокинов. *Цель исследования* – сравнительная оценка значимости сывороточных концентраций цитокинов пациентов с неосложненным течением инфекционного эндокардита, а также при его тромбоэмболических осложнениях с определением цитокиновых маркеров вариантов течения эндокардита. *Материалы и методы.* Проведено иммунологическое обследование 119 образцов сыворотки крови пациентов с подтверждённым диагнозом – инфекционный эндокардит и 20 образцов – относительно здоровых лиц. В зависимости от клинической формы заболевания, пациенты

были разделены на 4 группы: 1 группа - первичный инфекционный эндокардит с тромбоэмболическими осложнениями (n=24), 2 – первичный, без тромбоэмболических осложнений (n=34), 3 – вторичный, с тромбоэмболическими осложнениями (n=27), 4 – вторичный, без тромбоэмболических осложнений (n=34). Контрольная группа составила 20 условно здоровых субъектов. Во всех группах было проведено иммунологическое исследование концентраций сывороточных уровней цитокинов. *Результаты.* Выявили статистически значимое увеличение сывороточной концентрации IL-10, IL-6, VEGF-A, IL-18, IL-1Ra и IL-8 во всех клинических группах пациентов от таковых в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Методом корреляционного анализа обнаружили значимую положительную связь IL-10 с IL-18 и IL-6, при которой увеличение концентрации IL-10 приводит к соответствующему увеличению уровня провоспалительных IL-18 и IL-6. Маркером вторичного эндокардита явилось увеличение уровня сывороточных концентраций IFN- $\gamma$ . Выявлена характерная особенность первичного инфекционного эндокардита с тромбоэмболическими осложнениями – значительное возрастание содержания концентраций IL-8, IL-1Ra и IL-6 в сыворотке крови; а маркеры вторичного осложненного эндокардита – увеличение концентрации IL-6, VEGF-A и IL-18.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, цитокины, интерлейкины, патогенез, диагностика, тромбоэмболические осложнения.

**Abstract. Introduction.** Infective endocarditis is a bacterial disease. Pathogen is localized mainly on heart valves and endocardium. This condition is accompanied by immunopathological manifestations and potential generation of septic process being unfavorable prognosis for disease outcome. Currently, the

causes of death of patients with endocarditis have been increasingly presented as thromboembolic complications, which severity depends on variant of the disease course. An important role in imbalanced immune system in the infectious process is assigned to altered intercellular interaction mediated via cytokine network. Activated immune cells produce cytokines, which investigating is important in terms of interpreting changes in immune system functionality, assessing the severity of diseases and controlling therapeutic effectiveness. Infective endocarditis remains a severe disease associated with high mortality despite current advances in diagnostics and treatment. A timely diagnostic process and early initiation of treatment are major factors for successful patient management necessitating to improve diagnostics of various clinical variants of endocarditis course, taking into account pathogenetically relevant cytokines. *Objective* – to comparatively evaluate importance of serum cytokine concentrations in patients with uncomplicated course of infective endocarditis and its thromboembolic complications and determine cytokine markers of various variants of endocarditis course. *Materials and methods*. An immunological examination of 119 blood serum samples from patients with confirmed diagnosis of infectious endocarditis and 20 samples from apparently healthy persons was carried out. Depending on the clinical disease form, the patients were divided into 4 groups: group 1 – primary infective endocarditis (PIE) with thromboembolic complications (n=24), 2 – PIE without thromboembolic complications (n=34), 3 – secondary IE with thromboembolic complications (n=27), 4 – secondary IE without thromboembolic complications (n=34). The control group consisted of 20 apparently healthy subjects. Immunological studies of serum cytokine concentrations were conducted in all groups. *Results*. Statistically significant increase in serum concentration of IL-10, IL-6, VEGF-A, IL-18, IL-1Ra and IL-8 was revealed in all clinical groups of patients compared to those in control group ( $p < 0,05$ ). By correlation analysis, we found a significant positive relationship between IL-10 and IL-18 or IL-6. An increase in the concentration of IL-10 leads

to increased level of pro-inflammatory IL-18 and IL-6. The marker of secondary endocarditis was observed as increased level of serum concentrations of IFN- $\gamma$ . A characteristic feature of primary infective endocarditis with thromboembolic complications was revealed as significantly increased serum concentration of IL-8, IL-1Ra and IL-6. Markers of secondary complicated endocarditis were identified as increased level of IL-6, VEGF-A and IL-18.

**Key words:** infective endocarditis, cytokines, interleukins, pathogenesis, diagnosis, thromboembolic complications.

**Введение**

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание бактериальной природы с преимущественной локализацией возбудителей на поверхности эндокарда, клапанах сердца, эндотелия начальных отделов крупных сосудов и характеризующееся быстрым развитием клапанной недостаточности и системными эмболическими осложнениями. Частота эндокардита в общей популяции колеблется в диапазоне 1,5-11,6 случаев на 100 тыс. населения [14, 18, 21]. Внутригоспитальная летальность при этом составляет 6,9-20%, а годовая смертность до 40% [7, 12, 15]. Причинами смерти пациентов с инфекционным эндокардитом часто являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО), это инфаркты, инсульты, тромбоэмболии артерий и др., выраженность которых зависит от клинического варианта ИЭ [1, 12].

Современные теоретические знания и опыт клиницистов, указывают на то, что скорость, с которой инфекционный процесс будет распространяться зависит и от бактериального агента, и от состояния организма индивидуума — от комплекса реакций их взаимодействия, а особенности формирования и течения инфекционного процесса определены, с одной стороны, чужеродностью самого возбудителя, а с другой — состоянием иммунной системы (ИС) человека [4]. ИЭ часто сопровождается генерализацией септического процесса и иммунопатологическими проявлениями. Важное значение в нарушении баланса ИС при инфекционном заболевании отводят нарушениям межклеточного взаимодействия, реализуемого посредством цитокин-рецепторной сети [5]. Активированные клетки иммунной системы выделяют цитокины, изучение которых важно с точки зрения интерпретации нарушений функциональной жизнеспособности иммунной системы организма, оценки степени тяжести, контроля эффективности проводимой терапии, прогнозирования течения и исхода заболеваний. Цитокины участвуют в различных воспалительных процессах, провоцируя изменения в гемодинамике, нарушения микроциркуляции, образование отёков, развитие

гипоксии и нарушение метаболизма тканей, а баланс про- и противовоспалительных цитокинов при воспалении во многом определяет направленность, тяжесть и исход заболеваний [4, 16]. В условиях постоянной бактериемии происходит непрерывная стимуляция иммунитета с увеличением концентрации в крови цитокинов, играющих важную роль в координации и поддержании воспаления на всех его стадиях, что обосновывает целесообразность исследования их для выявления основ патогенеза различных заболеваний [3].

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка значимости некоторых цитокинов периферической крови пациентов с неосложненным течением ИЭ, а также при его ТЭО с определением цитокиновых маркеров вариантов течения ИЭ.

### **Материалы и методы**

Проведено иммунологическое обследование 119 пациентов, поступивших в ГБУЗ «НИИ-ККБ№1» г. Краснодара, по поводу инфекционного эндокардита. В зависимости от клинико-морфологической формы и отсутствия/наличия ТЭО, все пациенты были разделены на 4 группы: 1 группа - первичный ИЭ с ТЭО (n=24), 2 - первичный ИЭ без ТЭО (n=34), 3 - вторичный ИЭ с ТЭО (n=27), 4 - вторичный ИЭ без ТЭО (n=34). В группу контроля вошли 20 условно здоровых субъектов. Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, получено разрешение Независимого Этического Комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Все участники были ознакомлены с целью и содержанием исследования и дали письменное информированное согласие. Все группы обследуемых были сопоставимы по возрасту (медиана возраста пациентов 52±11 лет, против группы контроля - 53±10 лет), по клапанной локализации возбудителя, по сопутствующей патологии и этиологическому инфекционному фактору. Критериями исключения из исследования явились хронические инфекционно-воспалительные состояния, аутоиммунные



заболевания, сопутствующая острая патология, аллергические заболевания в стадии обострения, беременность, отсутствие письменного информированного согласия, возраст <18 лет или >70 лет.

Лабораторное исследование цитокинов венозной крови было проведено во всех группах, в том числе у пациентов основной клинической группы цитокины периферической крови определяли в первый день их поступления в стационар. Сывороточную концентрацию интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-17А (IL-17А), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-4 (IL-4), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-18 (IL-18), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) оценивали методом иммуноферментного анализа с помощью оборудования: Thermo Scientific Multiscan FC (Финляндия), ELMI Shaker-Thermostat ST-3L (Латвия), Tecan HydroFlex (Австрия) и наборов соответствующих моноклональных антител к IL-10, IL-18, VEGF, IL-1 $\beta$  (ООО «Вектор-Бест», Россия) и к IL-8, IL-17А, TNF- $\alpha$ , IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-6 (ООО «Цитокин», Россия).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась посредством критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (C<sub>25</sub> и C<sub>75</sub>) – Me(C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>). Независимые группы сравнивали попарно с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Корреляционную связь между цитокинами оценивали с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение вероятности (p)<0,05 являлось пороговым уровнем статистической значимости.

## Результаты

Исследование уровней сывороточных цитокинов проводилось в первый день поступления пациентов, после верификации диагноза (инфекционный

эндокардит) в соответствии с разработанными для ИЭ диагностическими критериями Duke [13]. Целесообразность исследования концентрации цитокинов до начала лечения пациентов с различными клиническими вариантами течения ИЭ обусловлена их дальнейшей продолжительной антибиотикотерапией (таблица №1).

**Таблица 1. Исходный цитокиновый профиль периферической крови пациентов с различными клиническими вариантами ИЭ [Ме (С<sub>25</sub>–С<sub>75</sub>)]**

Анализ полученных данных позволил выявить статистически значимое увеличение сывороточной концентрации IL-10, IL-6, VEGF-A, IL-18, IL-1Ra и IL-8 во всех группах пациентов с ИЭ от таковой в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), тогда как уровень содержания IFN- $\gamma$  достоверно превышал контрольные значения лишь у пациентов со вторичным ИЭ, причем наиболее выражено – при отсутствии ТЭО. Сравнительная оценка межгрупповых различий в основной клинической группе выявила статистически значимое увеличение уровня содержания IL-1 $\beta$  и VEGF-A в 3 группе и содержания IFN- $\gamma$  в 4 группе по сравнению с таковыми у пациентов 1 группы. Также при анализе 1 группы обнаружены значимое увеличение концентраций IL-8, IL-1Ra и IL-6 относительно 2 группы; IL-1Ra – относительно 3 группы и IL-6 – относительно четвертой. Кроме того выявили увеличение концентрации IL-1 $\beta$ , VEGF-A и IL-6 у пациентов 3 группы (вторичный ИЭ с ТЭО) относительно таковой при первичном ИЭ без ТЭО (2 группа); увеличения концентрации VEGF-A – при первичном неосложненном ИЭ (2 группа) относительно вторичного неосложненного ИЭ (4 группа). В то же время наличие ТЭО у пациентов со вторичным ИЭ сопровождается статистически значимым увеличением IL-18, VEGF-A и IL-6, а также снижением IFN- $\gamma$  относительно таковых показателей в 4 группе.

При анализе диаграмм (рисунок №1-4) («ящичков с усами»), наглядно демонстрирующих различия между медианами различных групп и

расположение квартилей 25 и 75), обращают на себя внимание значения IL-6, VEGF-A и IL-18, которые при ИЭ отличаются не только от контрольных, но и имеют отчетливые межгрупповые различия. В частности, распределение медиан фактора роста эндотелия сосудов (рисунок №2) показало статистически значимую разницу между всеми группами сравнения ( $p < 0,05$ ).

### **Рисунок 1. Распределение концентрации IL-18**

### **Рисунок 2. Распределение концентрации VEGF-A**

### **Рисунок 3. Распределение концентрации IL-6**

### **Рисунок 4. Распределение концентрации IL-10**

Для оценки корреляционной связи между различным цитокинами был проведен тест ранговой корреляции Спирмена (таблица №2).

### **Таблица 2. Тест ранговой корреляции Спирмена**

Несмотря на то, что по уровню значимости ( $p < 0,01$ ) корреляция обнаружена для многих пар тестов, это вовсе не указывает на ее выраженность: наиболее сильная связь выявлена для пары «IL18-IL10» (коэффициент корреляции 0,657), а более умеренная - для пары «IL6-IL10» (коэффициент корреляции 0,571). В обоих случаях связь положительная, то есть с ростом одного показателя, увеличивается значение другого. Наглядно хорошо прослеживается эта связь на диаграммах рассеяния с линией регрессии (рисунок №5, 6).

### **Рисунок 5. Диаграмма рассеяния IL18 – IL10**

### **Рисунок 6. Диаграмма рассеяния IL6 – IL10**

### **Обсуждение**

Среди исследуемых сывороточных цитокинов у пациентов с различными клиническими вариантами ИЭ привлекает внимание VEGF-A, показавший значительные отличия от показателей контрольной группы, а также статистически значимые межгрупповые различия. Уровни его концентрации варьировали от 166,05 (68,68-203,55) pg/mL в контрольной группе, до 1010,08 (333,40-1226,66) pg/mL - при вторичном ИЭ с ТЭО, что

было статистически значимо выше такового у пациентов 1, 2 и 4 группы. Потребность дополнительной выработки VEGF-A клетками организма необходима для усиления ангиогенеза [9], и, как следствие, питания уже и без того повреждённых тканей не только эндокарда, но и других систем, затронутых ТЭО [19]. С другой стороны, именно в эндотелиальных клетках, контролирующих гомеостаз и сосудисто-тканевую проницаемость, разворачиваются типичные патогистологические изменения – деструктивные и некробиотические, приводящие к плазморее, гиповолемии, и прогрессирующему расстройству гемодинамики [6, 10].

Согласно результатам проведенного исследования медиана IL-8 (провоспалительного хемокина CXCL8) была статистически выше физиологической у пациентов с ИЭ, однако наибольшее увеличение его концентрации наблюдалось при вторичном ИЭ – до 5 раз. Наряду с моноцитами/макрофагами и эпителиоцитами, продуцентами IL-8 являются эндотелиальные клетки, активируемые как прямыми контактами с патогенами, так и с провоспалительными цитокинами - IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17A и др. [8]. Известная способность отдельных цитокинов контролировать синтез других подтверждается, в частности, эффектами моноцитарных TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , способных индуцировать синтез моноцитами IL-10, который, в свою очередь, угнетает выработку провоспалительных цитокинов [17].

Между тем, проведенное нами исследование сывороточной концентрации TNF- $\alpha$  у пациентов с ИЭ различных клинических форм не выявило значимых межгрупповых различий и отличий от контроля, что может быть обусловлено значимым повышением уровня противовоспалительного IL-10 (в среднем в 3 раза) у пациентов с различными вариантами течения ИЭ. Что также касается провоспалительного IL-1 $\beta$ , его уровень оказался выше контрольного лишь в группе пациентов со вторичным ИЭ с ТЭО, тогда как в других клинических подгруппах при

общей тенденции к снижению уровня IL-1 $\beta$  относительно возрастной нормы, имели место некоторые межгрупповые различия.

Кроме того, проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить положительную корреляцию IL-10 с IL-6 и IL-18, выражающуюся в том, что увеличение концентрации IL-10 приводит к соответствующему увеличению уровня содержания в сыворотке провоспалительных IL-6 и IL-18. При этом важно отметить, что эффекты IL-10 могут быть существенно усилены за счет другого противовоспалительного цитокина – IL-1Ra, уровень которого был более высоким у пациентов как с первичным (в 6,1 раза), так и со вторичным (в 6,6 раз) ИЭ.

Сывороточная концентрация таких провоспалительных цитокинов, как IFN- $\gamma$ , IL-6 у пациентов с ИЭ наиболее выражено отличалась от таковой у практически здоровых лиц и имела существенные межгрупповые различия. При этом наиболее высокий уровень содержания IL-6 отмечен в группе пациентов с осложненным вариантом течения ИЭ (1 и 3 группы), а IFN- $\gamma$  – у пациентов с ИЭ без тромбоэмболических осложнений. Тем не менее, адекватный иммунный ответ, обеспечивающий благоприятное течение ИЭ, сопровождается повышением уровней как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, которые благодаря своему взаимодействию способны изменять базальные уровни концентраций в разные периоды воспаления, но при осложнённом течении наблюдается усиление стимуляции и секреции цитокинов [2].

## **Заключение**

Несмотря на использование новейших диагностических технологий, даже в странах с высокоразвитой экономикой, в 38,2% случаев ИЭ обнаруживается только на этапах аутопсии [11, 20]. Высокий уровень осложнений при ИЭ во многом обусловлен недостаточностью ранней диагностики заболевания, изменениями возрастного состава контингента пациентов, растущей устойчивостью возбудителей к антибиотикам [22]. Это

обуславливает необходимость совершенствования диагностики различных клинических вариантов течения ИЭ с учетом патогенетически значимых цитокинов. Индивидуальная оценка риска, основанная не только на клинических характеристиках, но и на цитокиновых маркерах, является примером нового подхода к диагностике и ведению больных с ИЭ, позволяющего оптимизировать своевременный прогноз неблагоприятных вариантов его течения. Анализ полученных в исследовании результатов позволяет заключить, что статистически значимое увеличение сывороточной концентрации IL-8, IL-18, IL-1Ra, VEGF-A, IL-6 и IL-10 подтверждает диагноз «инфекционный эндокардит», маркерами вторичного ИЭ является увеличение уровня содержания IFN- $\gamma$ . Наряду с этим характерной особенностью осложненного (ТЭО) течения первичного ИЭ можно считать значительное возрастание сывороточной концентрации IL-8, IL-1Ra и IL-6 не только относительно контроля, но и таковой в группе пациентов с первичным неосложненным течением (2 группа), а маркерами вторичного осложненного ИЭ – увеличение концентрации IL-6, VEGF-A и IL-18. Таким образом оценку сывороточной концентрации IL-8, IL-18, VEGF-A, IL-6, IL-10, IL-1Ra и IFN- $\gamma$  можно считать целесообразной при лабораторном обследовании пациентов с ИЭ и для дифференциальной диагностики клинических вариантов его течения.

**РИСУНКИ**

Рисунок 1. Распределение концентрации IL-18

Figure 1. Distribution of IL-18 concentration

IL-18, pg/mL

Группа

Group

0 - группа контроля

0 - control group

1 - первичный ИЭ с ТЭО

1 - primary IE with TEC

2 - первичный ИЭ без ТЭО

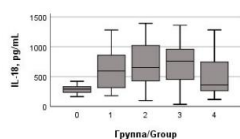
2 - primary IE with TEC

3 - вторичный ИЭ с ТЭО

3 - secondary IE with TEC

4 - вторичный ИЭ без ТЭО

4 - secondary IE without TEC



0 - группа контроля 1 - первичный ИЭ с ТЭО 2 - первичный ИЭ без ТЭО 3 - вторичный ИЭ с ТЭО 4 - вторичный ИЭ без ТЭО  
 0 - control group 1 - primary IE with TEC 2 - primary IE without TEC 3 - secondary IE with TEC 4 - secondary IE without TEC

Рисунок 2. Распределение концентрации VEGF-A

Figure 2. Distribution of VEGF-A concentration

VEGF-A, pg/mL

Группа

Group

0 - группа контроля

0 - control group

1 - первичный ИЭ с ТЭО

1 - primary IE with TEC

2 - первичный ИЭ без ТЭО

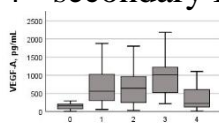
2 - primary IE without TEC

3 - вторичный ИЭ с ТЭО

3 - secondary IE with TEC

4 - вторичный ИЭ без ТЭО

4 - secondary IE without TEC



Группа/Group  
 0 - группа контроля; 1 - первичный ИЭ с ТЭО; 2 - первичный ИЭ без ТЭО; 3 - вторичный ИЭ с ТЭО; 4 - вторичный ИЭ без ТЭО  
 0 - control group; 1 - primary IE with TEC; 2 - primary IE without TEC; 3 - secondary IE with TEC; 4 - secondary IE without TEC



Рисунок 3. Распределение концентрации ИЛ-6

Figure 3. Distribution of IL-6 concentration

IL-6, pg/mL

Группа

Group

0 - группа контроля

0 - control group

1 - первичный ИЭ с ТЭО

1 - primary IE with TEC

2 - первичный ИЭ без ТЭО

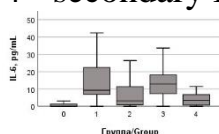
2 - primary IE with TEC

3 - вторичный ИЭ с ТЭО

3 - secondary IE with TEC

4 - вторичный ИЭ без ТЭО

4 - secondary IE without TEC



0 - группа контроля; 1 - первичный ИЭ с ТЭО; 2 - первичный ИЭ без ТЭО; 3 - вторичный ИЭ с ТЭО; 4 - вторичный ИЭ без ТЭО  
 0 - control group; 1 - primary IE with TEC; 2 - primary IE without TEC; 3 - secondary IE with TEC; 4 - secondary IE without TEC

Рисунок 4. Распределение концентрации IL-10

Figure 4. Distribution of IL-10 concentration

IL-10, pg/mL

Группа

Group

0 - группа контроля

0 - control group

1 - первичный ИЭ с ТЭО

1 - primary IE with TEC

2 - первичный ИЭ без ТЭО

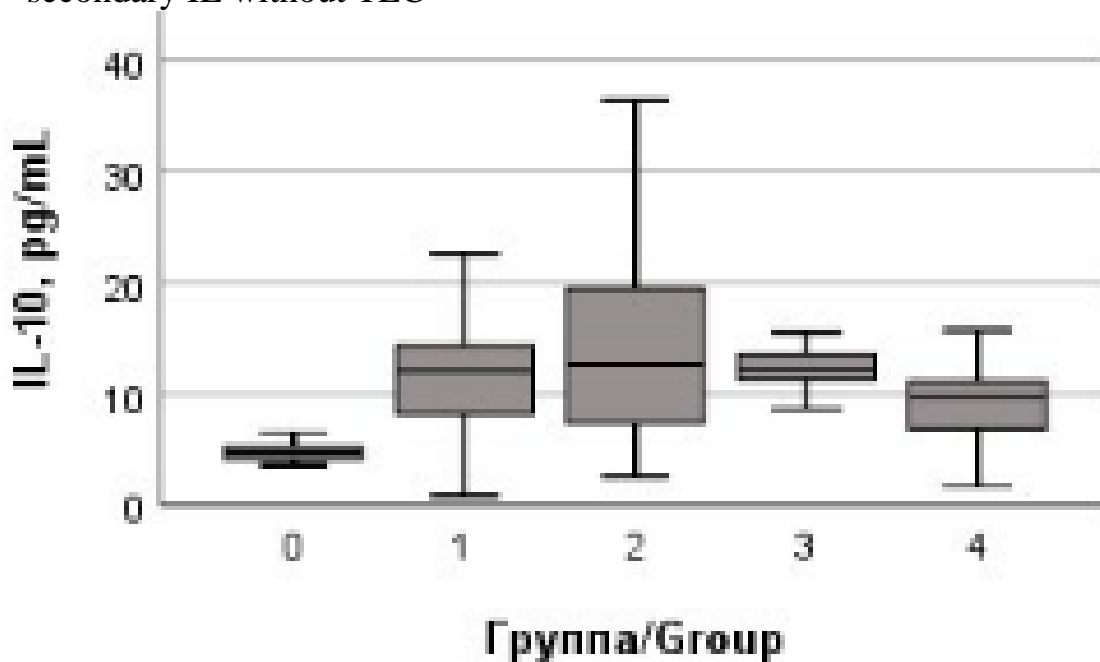
2 - primary IE without TEC

3 - вторичный ИЭ с ТЭО

3 - secondary IE with TEC

4 - вторичный ИЭ без ТЭО

4 - secondary IE without TEC



0 - группа контроля; 1 - первичный ИЭ с ТЭО; 2 - первичный ИЭ без ТЭО; 3 - вторичный ИЭ с ТЭО; 4 - вторичный ИЭ без ТЭО.

0 - control group; 1 - primary IE with TEC; 2 - primary IE without TEC; 3 - secondary IE with TEC; 4 - secondary IE without TEC.

Рисунок 5. Диаграмма рассеяния IL18 – IL10

Figure 5. Scattering diagram IL18 – IL10

IL18, pg/mL

IL10, pg/mL

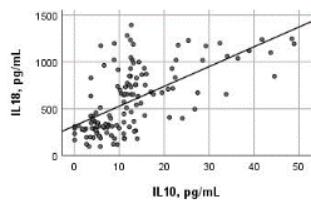
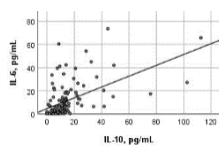


Рисунок 6. Диаграмма рассеяния IL6 – IL10

Figure 6. Scattering diagram IL6 – IL10

IL6, pg/mL

IL10, pg/mL



## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1. Исходный цитокиновый профиль периферической крови пациентов с различными клиническими вариантами ИЭ [Ме (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>)]**

Table 1. Baseline cytokine profile of peripheral blood of patients with different clinical IE variants [Ме (C<sub>25</sub>–C<sub>75</sub>)]

Группы/ цитокины Groups/ cytokines	Основная клиническая группа (ИЭ, n=119) main clinical group (IE, n=119)				Группа контроля control group n=20
	1 группа 1 group	2 группа 2 group	3 группа 3 group	4 группа 4 group	
	Первичный ИЭ с ТЭО Primary IE with TEC n=24	Первичный ИЭ без ТЭО Primary IE without TEC n=34	Вторичный ИЭ с ТЭО Secondary IE with TEC n=27	Вторичный ИЭ без ТЭО Secondary IE without TEC n=34	
IL-8 pg/mL	190,49 (121,52- 292,1)	87,87 (46,54- 284,57)	157,30 (86,16- 256,52)	227,0 (87,44- 262,30)	42,37 (5,62- 54,88)
	p <sub>0</sub> <0,01 p <sub>1</sub> =0,039	p <sub>0</sub> <0,01	p <sub>0</sub> <0,01	p <sub>0</sub> <0,01	
IL-17A pg/mL	0,00 (0,00- 3,22)	0,00 (0,00- 1,17)	0,00 (0,00- 1,18)	0,00 (0,00- 1,17)	0,00 (0,00- 0,00)
TNF-α pg/mL	0,00 (0,00- 0,21)	0,00 (0,00- 0,36)	0,07 (0,00- 0,15)	0,00 (0,00- 0,72)	0,00 (0,00- 0,13)
IL-4	6,40 (5,24- 7,56)	7,15 (3,62- 10,78)	8,18 (3,81- 12,55)	7,80 (4,70- 10,90)	5,56

pg/mL	19,66)	15,31)	9,37)	15,32)	(2,53- 12,66)
IFN- $\gamma$ pg/mL	7,96 (0,90- 38,24)	19,06 (3,89- 40,32)	15,33 (8,69- 21,20)	24,88 (16,76- 39,13)	7,55 (0,00- 12,40)
			$p_0=0,014$ $p_6=0,001$	$p_0<0,01$ $p_3=0,032$	
IL-1Ra pg/mL	2002,10 (1170,35- 4462,14)	915,22 (394,77- 4189,44)	1129,45 (829,03- 1841,32)	2173,55 (721,55- 4752,10)	326,15 (300,13- 420,07)
	$p_0<0,01$ $p_1=0,048$	$p_0<0,01$	$p_0<0,01$ $p_2=0,027$	$p_0<0,01$	
IL-1 $\beta$ pg/mL	1,55 (0,83- 2,57)	1,99 (1,42- 3,21)	3,13 (2,40- 5,11)	1,81 (1,56- 4,45)	2,05 (1,77- 2,44)
	$p_2=0,001$	$p_4=0,004$	$p_0<0,01$	$p_3=0,022$	
IL-18 pg/mL	596,90 (314,59- 865,06)	655,49 (429,10- 1026,34)	759,33 (445,75- 988,08)	357,65 (261,00- 751,85)	293,91 (234,10- 341,93)
	$p_0=0,001$	$p_0=0,001$	$p_0<0,01$ $p_6=0,035$	$p_0=0,049$	
VEGF-A pg/mL	558,40 (268,74- 1032,06)	648,60 (249,94- 985,39)	1010,08 (333,40- 1226,66)	226,00 (112,04- 612,50)	166,05 (68,68- 203,55)
	$p_0<0,01$ $p_2=0,018$	$p_0<0,01$ $p_4=0,039$ $p_5=0,002$	$p_0<0,01$ $p_6<0,01$	$p_0=0,014$ $p_3=0,014$	
IL-6 pg/mL	10,58 (6,86-	3,35 (2,03- 20,04)	14,97 (7,77- 33,60)	6,42 (1,50- 12,32)	0,00 (0,00-

	32,91)				1,35)
	$p_0 < 0,01$ $p_1 = 0,048$	$p_0 < 0,01$ $p_4 = 0,006$	$p_0 < 0,01$ $p_6 = 0,001$	$p_0 < 0,01$ $p_3 = 0,013$	
IL-10 pg/mL	12,56 (8,28-15,37)	12,60 (7,37- 19,50)	12,47 (11,01-20,8)	11,08 (8,50- 23,63)	4,53 (3,77- 5,11)
	$p_0 < 0,01$	$p_0 < 0,01$	$p_0 < 0,01$	$p_0 < 0,01$	

**Примечание:** В таблице представлены только статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ );  $p_0$  - статистически значимые различия с контрольными значениями;  $p_1$  - статистически значимые различия между 1 и 2 группами;  $p_2$  - между 1 и 3 группами;  $p_3$  - между 1 и 4 группами;  $p_4$  - между 2 и 3 группами;  $p_5$  - между 2 и 4 группами;  $p_6$  - между 3 и 4 группами.

Note: only statistically significant differences between groups ( $p < 0,05$ ) are shown;  $p_0$  - a significant difference from the control values;  $p_1$  - significant differences between groups 1 and 2;  $p_2$  - between groups 1 and 3;  $p_3$  - between groups 1 and 4;  $p_4$  - between 2 and 3 groups;  $p_5$  - between 2 and 4 groups;  $p_6$  - between 3 and 4 groups.

**Таблица 2. Тест ранговой корреляции Спирмена**

Table 2. Spearman rank correlation test

Цитокины Cytokines		IL-8	IL-10	IL-18	VEGF- A	IL-6	IL-1Ra
IL-8,	$r_s$	—	0,544*	0,297*	0,049	0,426*	0,404*
IL-10	$r_s$	0,544*	—	<b>0,657*</b>	0,244*	<b>0,571*</b>	0,346*
IL-18	$r_s$	0,297*	<b>0,657*</b>	—	0,262*	0,498*	0,134
VEGF-A	$r_s$	0,049	0,244*	0,262*	—	0,547*	0,065
IL-6	$r_s$	0,426*	<b>0,571*</b>	0,498*	0,547*	—	0,356*
IL-1Ra	$r_s$	0,404*	0,346*	0,134	0,065	0,356*	—

**Примечания:**  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена; \* – корреляция значима на уровне  $p < 0,01$ .

Note:  $r_s$  – Spearman correlation coefficient; \* – correlation is significant at  $p < 0,01$ .



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ  
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**

**CYTOKINE MARKERS OF CLINICAL VARIANTS OF INFECTIVE  
ENDOCARDITIS**

**Блок 1. Информация об авторе, ответственном за переписку**

Самойленко Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС; врач клинической лабораторной диагностики. (Samoylenko Ekaterina Sergeevna – PhD student, Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics of FPS and PPS; doctor of clinical laboratory diagnostics).

1) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия; (Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation)

2) ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия (Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russian Federation)

Адрес для переписки: «Кубанский государственный медицинский университет», ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия (Address for correspondence: Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation)

Телефон: 8(918)-969-71-42, e-mail: [kondrenko.ekaterina@yandex.ru](mailto:kondrenko.ekaterina@yandex.ru)

**Блок 2. Информация об авторах**

Самойленко Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС; врач клинической лабораторной диагностики (Samoylenko Ekaterina Sergeevna – PhD student, Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics of FPS and PPS; doctor of clinical laboratory diagnostics).

e-mail: [kondrenko.ekaterina@yandex.ru](mailto:kondrenko.ekaterina@yandex.ru)

[ORCID: 0000-0003-3147-0286](https://orcid.org/0000-0003-3147-0286) \_\_\_\_\_ / Самойленко Е.С./

Колесникова Наталья Владиславовна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС (Kolesnikova Nataliya Vladislavovna, PhD, MD (Biology), Professor, Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics of FPS and PPS).

e-mail: [nvk24071954@mail.com](mailto:nvk24071954@mail.com)

[ORCID: 0000-0002-9773-3408](https://orcid.org/0000-0002-9773-3408) \_\_\_\_\_ /Колесникова Н.В./

Подсадняя Ангелина Александровна, врач-инфекционист (Podsadnyaya Angelina Aleksandrovna, Infectiologist)

e-mail: [Podsadnyaya.lina@mail.ru](mailto:Podsadnyaya.lina@mail.ru) \_\_\_\_\_ /Подсадняя А.А./

Братова Алла Витальевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией (Bratova Alla Vital'evna, Head of Clinical Diagnostic Laboratory)

e-mail: [brat\\_allya@mail.ru](mailto:brat_allya@mail.ru)

[ORCID: 0000-0002-0711-7653](https://orcid.org/0000-0002-0711-7653) \_\_\_\_\_ /Братова

А.В./

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Samoylenko E.S.<sup>a,b</sup>, Kolesnikova N.V.<sup>a</sup>, Podsadnyaya A.A.<sup>c</sup>, Bratova A.V.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>b</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russian Federation

<sup>c</sup> Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russian Federation

### Блок 3. Метаданные статьи

#### ЦИТОКИНЫ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

#### CYTOKINES AND INFECTIVE ENDOCARDITIS

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, цитокины, интерлейкины, патогенез, диагностика, тромбоэмболические осложнения.

**Key words:** infective endocarditis, cytokines, interleukins, pathogenesis, diagnosis, thromboembolic complications.

Количество страниц текста – 8

Количество рисунков – 6

Количество таблиц – 2

Раздел журнала – оригинальная статья

Дата отправления работы: 22.12.2021г

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение // Клиницист, 2011. Т. 5, № 3. С. 4-9.	Vinogradova T.L. Infective endocarditis: modern course. <i>The Clinician</i> , 2011, vol. 5, no. 3, pp. 4-9. (In Russ.)	<a href="https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/93/108">https://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/93/108</a> [doi:10.17650/1818-8338-2011-3-4-9]
2	Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 1. С. 10-17.	Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. <i>Cytokines and Inflammation</i> , 2009, vol. 8, no. 1, pp. 10-17. (In Russ.)	<a href="https://www.citokines.ru/2009/1/Art2.php">https://www.citokines.ru/2009/1/Art2.php</a>
3	Лutfарахманов И.И., Миронов П.И., Тихонов А.С. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа с развитием гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2017. Т. 12, № 2. С. 145-148.	Lutfarakhmanov I.I., Mironov P.I., Tikhonov A.S. Relationship between tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and development of purulent septic complications of severe acute pancreatitis. <i>Medical News of North Caucasus</i> , 2017, vol. 12, no. 2, pp. 145-148. (In Russ.)	<a href="https://medvestnik.stgmu.ru/ru/articles/563-Vzaimosvyaz_polimorfizma_gena_faktora_nekroza_opuholi_Alfa_s_razvitiem_gnojno-septicheskikh_oslozhnenij_tyazhelogo_ostrog_o_pankreatita.html">https://medvestnik.stgmu.ru/ru/articles/563-Vzaimosvyaz_polimorfizma_gena_faktora_nekroza_opuholi_Alfa_s_razvitiem_gnojno-septicheskikh_oslozhnenij_tyazhelogo_ostrog_o_pankreatita.html</a>

			[doi:10.14300/mnnc.2017.12041]
4	Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) // Вестник КазНМУ, 2015. № 1. С. 357-360.	Oradova A.S., Kangigalina Z.K., Kasenova R.K. Laboratory diagnosis of cytokines. <i>Vestnik KazNMU</i> , 2015, no. 1, pp. 357-360. (In Russ.)	<a href="https://kaznmu.kz/pres/en/2018/03/01/%d0%bb%d0%b0%d0%b1%d0%be%d1%80%d0%b0%d1%82%d0%be%d1%80%d0%bd%d0%b0%d1%8f-%d0%b4%d0%b8%d0%b0%d0%b3%d0%bd%d0%be%d1%81%d1%82%d0%b8%d0%ba%d0%b0-%d1%86%d0%b8%d1%82%d0%be%d0%ba%d0%b8%d0%bd%d0%be%d0%b2-2/">https://kaznmu.kz/pres/en/2018/03/01/%d0%bb%d0%b0%d0%b1%d0%be%d1%80%d0%b0%d1%82%d0%be%d1%80%d0%bd%d0%b0%d1%8f-%d0%b4%d0%b8%d0%b0%d0%b3%d0%bd%d0%be%d1%81%d1%82%d0%b8%d0%ba%d0%b0-%d1%86%d0%b8%d1%82%d0%be%d0%ba%d0%b8%d0%bd%d0%be%d0%b2-2/</a>
5	Araújo I.R., Ferrari T.C., Teixeira-Carvalho A., Campi-Azevedo A.C., Rodrigues L.V., Guimarães Júnior M.H., Barros T.L., Gelape C.L., Sousa G.R., Nunes M.C. Cytokine signature in infective endocarditis. <i>PLoS One</i> , 2015, vol. 10, no. 7, e0133631.	—	<a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133631">https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133631</a> [doi:10.1371/journal.pone.0133631]
6	Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. <i>Nature</i> ,	—	<a href="https://www.nature.com/articles/nature10144">https://www.nature.com/articles/nature10144</a>

	2011, vol. 473, no. 7347, pp. 298-307.		[doi:10.1038/nature10144]
7	Cresti A., Chiavarelli M., Scalese M., Nencioni C., Valentini S., Guerrini F. D'Aiello I., Picchi A., De Sensi F., Habib G. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. <i>Cardiovasc Diagn and Ther.</i> , 2017, vol. 7, no. 1, pp. 27-35.	–	<a href="https://cdt.amegroups.com/article/view/11492/13644">https://cdt.amegroups.com/article/view/11492/13644</a> [doi: 10.21037/cdt.2016.08.09]
8	Ekdahl C., Broqvist M., Franzen S., Ljunghusen O., Mailer R., Sander B. IL-8 and tumor necrosis factor alpha in heart valves from patients with infective endocarditis. <i>Scand. J. Infect. Dis.</i> , 2002, vol. 34, no. 10, pp. 759-762.	–	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365540210147912">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365540210147912</a> [doi: 10.1080/00365540210147912]
9	Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> , 2009, vol. 29, no. 6, pp. 789-791.	–	<a href="https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.179663?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=crpub%20%200pubmed">https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.108.179663?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=crpub%20%200pubmed</a> [doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663]
10	Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood	–	<a href="https://www.jle.com/e">https://www.jle.com/e</a>

	vessel growth. Eur. Cytokine Netw., 2009, vol. 20, no. 4, pp. 158-163.		<a href="http://n/revues/ecn/e-docs/vegf_a_a_critical_regulator_of_blood_vessel_growth_282738/article.phtml">n/revues/ecn/e-docs/vegf a a critical regulator of blood vessel growth 282738/article.phtml</a> [doi:10.1684/ecn.2009.0170]
11	Guerrero M.L.F., Alvarez B., Manzarbeitia F., Manzarbeitia F., Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. Medicine (Baltimore), 2012, vol. 91, no. 3, pp. 152-164.	–	<a href="https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2012/05000/Infective_Endocarditis_at_Autopsy_A_Review_of.5.aspx">https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2012/05000/Infective_Endocarditis_at_Autopsy_A_Review_of.5.aspx</a> [doi:101097/MD.0b013e31825631ea]
12	Habib G., Erba P.A., Iung B., Donal E., Cosyns B., Laroche C., Popescu B.A., Prendergast B., Tornos P., Sadeghpour A., Oliver A., Vaskelyte J.J., Sow R., Axler O., Maggioni A.P., Lancellotti P. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J., 2019, vol. 40, no. 39, pp. 3222-3232.	–	<a href="https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/39/3222/5555677">https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/39/3222/5555677</a> [doi:10.1093/eurheartj/ehz620]



13	<p>Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorno M.G., Casalta J.P., Del Zotti F., Dulgheru R., El Khoury G., Erba P.A., Iung B., Miro J.M., Mulder B.J., Plonska-Gosciniak E., Price S., Roos-Hesselink J., Snygg-Martin U., Thuny F., Mas P.T., Vilacosta I., Zamorano J.L. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J., 2015, vol. 36, no. 44, pp. 3075-3128.</p>	—	<p><a href="https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384">https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/44/3075/2293384</a> [doi: 10.1093/eurheartj/ehv319]</p>
----	--	---	--

14	Hubers S.A., DeSimone D.C., Gersh B.J., Anavekar N.S. Infective endocarditis: a contemporary review. <i>Mayo Clin Proc.</i> , 2020, vol. 95, no. 5, pp. 982-997.	–	<a href="https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)31081-X/fulltext">https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)31081-X/fulltext</a> [doi:101016/j.mayocp.2019.12.008]
15	Marques A., Cruz I., Caldeira D., Alegria S., Gomes A., Broa A., João I., Pereira H. Risk factors for inhospital mortality in infective endocarditis. <i>Arq Bras Cardiol.</i> , 2020, vol. 114, no. 1, pp. 1-8.	–	<a href="https://www.scielo.br/j/abc/a/mWKfnsGJrSy6j9ygdjTbqw/?lang=en">https://www.scielo.br/j/abc/a/mWKfnsGJrSy6j9ygdjTbqw/?lang=en</a> [doi:10.36660/abc.20180194]
16	Martínez R., Menéndez R., Reyes S., Polverino E., Cillóniz C., Martínez A., Esquinas C., Filella X., Ramírez P., Torres A. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. <i>European Respiratory Journal</i> , 2011, vol. 37, no. 2, pp. 393-399.	–	<a href="https://erj.ersjournals.com/content/37/2/393.1">https://erj.ersjournals.com/content/37/2/393.1</a> ong [doi:10.1183/09031936.00040710]
17	Nunes M.C.P., Araujo I.R., Carvalho A.T., Andrade L.A., Resende M.H.L., Silva J.L.P., Ferrari T.C.A. Do cytokines play a role in predicting some features and outcome in infective endocarditis? <i>Adv Infect Dis.</i> , 2013, vol. 3, pp. 115-119.	–	<a href="https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=32830">https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=32830</a> [doi:10.4236/aid.2013.32018]
18	Rajani R., Klein J.L. Infective endocarditis: a	–	<a href="https://www.rcpjournals.org">https://www.rcpjournals.org</a>

	contemporary update. Clin Med (Lond.), 2020, vol. 20, no. 1, pp. 31-35.		<a href="https://www.clinmedcine.com/content/clinmedcine/20/1/31">s.org/content/clinmedcine/20/1/31</a> [doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1.]
19	Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J Biochemistry, 2013, vol. 153, no. 1, pp. 13-19.	—	<a href="https://academic.oup.com/jb/article/153/1/13/2182895">https://academic.oup.com/jb/article/153/1/13/2182895</a> [doi:10.1093/jb/mvs136]
20	Sun B.J., Choi S.W., Park K.H., Jang J.Y., Kim D.H., Song J.M., Kang D.H., Kim Y.S., Song J.K. Infective endocarditis involving apparently structurally normal valves in patients without previously recognized predisposing heart disease. J Am Coll Cardiol., 2015, vol. 65, no. 3, pp. 307-309.	—	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714069939?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714069939?via%3Dihub</a> [doi:10.1016/j.jacc.2014.10.046]
21	Toyoda N., Chikwe J., Itagaki S., Gelijns A.C., Adams D.H., Egorova N.N. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA, 2017, vol. 317, no. 16, pp. 1652-1660.	—	<a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2620088">https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2620088</a> [doi:10.1001/jama.2017.4287]
22	Yang E., Frazee B.W. Infective Endocarditis. Emerg Med Clin N Am., 2018, vol. 36, no. 4, pp. 645-663.	—	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733862718300543?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733862718300543?via%3Dihub</a>

ЦИТОКИНЫ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

CYTOKINES AND INFECTIVE ENDOCARDITIS

10.15789/2220-7619-CMO-1851

			[doi:10.1016/j.emc.2018.06.002]
--	--	--	---------------------------------

Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)  
ISSN 2313-7398 (Online)