

Abstract

Fedorov S.V.*

*Ivano-Frankivsk National Medical University**2, Galician St., Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine***THE EFFECT OF IVABRADINE AND OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH HEART FAILURE**

Introduction. Heart failure (HF) is the end stage of most diseases of the cardiovascular system and is a major cause of morbidity and mortality. About 26 million adults worldwide are living with HF, leading some to describe it as a global pandemic. This syndrome caused of 5% of acute hospital admissions, 10% of hospital bed occupancy, and accounts for approximately 2% of national expenditure on health, mostly due to the cost of hospital admissions. Across the globe, 17-45% of patients hospitalized with HF die within 1 year of admission and the majority die within 5 years of admission.

An inflammatory activation in CHF patients has long been recognized. Indeed, immune mechanisms modulate interstitial fibrosis, cardiomyocyte apoptosis, and hypertrophy, all of which are central processes leading to maladaptive remodeling in response to a variety of stimuli (ischemia, glucose intolerance, obesity, pressure overload etc.). Especially for heart failure evolving from large myocardial infarction there is substantial evidence for a causal contribution of immunity early in the course of the disease.

Pharmacological therapy of HF including administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor II blocker (ARB), beta-blocker (BB), and aldosterone receptor antagonist (AA) can reduce morbidity and mortality in patients with HF. Ivabradine is a new therapeutic agent designed to reduce heart rate at rest and during exercise by selective inhibition of a novel receptor (I_f channel) located on the pacemaker-cell membrane within the sinoatrial node. As such, ivabradine joins a list of rate-limiting medications already available to prescribers for the control of heart rate in coronary artery disease (CAD) and HF with systolic dysfunction. The ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA), such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), are known as anti-inflammatory factors, and are using for HF treatment.

The aim of study was to investigate the possible influence of ivabradine and ω -3 polyunsaturated fatty acids for immunity values in patients with ischemic heart failure.

Material and Methods. 357 patients with ischemic HF and sinus rhythm were observed. In accordance to treatment all patients were divided into four groups: I group – basic treatment (89 patients); II group - basic treatment and Ivabradine (Coraxan, Les Laboratoires Servier Industrie, France) – 5 or 7,5 mg twice a day (depends of heart rate); III group - basic treatment and PUFA (Omacor, Abbott Laboratories GmbH, USA-Germany) – 1000 mg per day; IV group – basic treatment with Ivabradine and PUFA in similar doses. All patients

were examined before and after 6 months of treatment. Control group – 30 practically healthy persons. The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice Guideline. The study was approved by the local ethics committee and written informed consent was obtained from all patients.

We investigated of lymphocyte's populations count by indirect immunofluorescence method and immunoglobulin's level by ELISA. All analyses were undertaken using the Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

Results and Discussion. The average age of observed patients with HF was $(67,98 \pm 12,06)$ years. Among all patients 278 persons (77.82 %) were males. HF FC II (NYHA) was verified in 63 patients (17.65 %); III – in 238 (66.67 %); IV – in 56 (15.68 %). The averageduration of HF was $(10.0 [5.0; 15.0])$ years.

No influences for CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ cells count were observed in all groups. Usage of ω -3 PUFA caused of stronger decline of CD19+, CD25+ and CD95+ lymphocytes levels for 9.5%, 16.5% and 50.9% respectively ($p < 0,05$).

Conclusion. Thus, omega-3 polyunsaturated fatty acids have immunomodulative effect for normalization of of CD19+, CD25+ and CD95+ lymphocytes.

Key words: placenta, fetus, full-term newborn.

Corresponding author: * serfed@i.ua

Резюме

Федоров С. В.

*Івано-Франківський національний
медичний університет
Вул. Галицька, 2, Івано-
Франківськ, 76000, Україна*

ВПЛИВ ІВАБРАДИНУ ТА ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОГРАМИ В ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Метою дослідження було вивчення впливу івабрадину та омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники імунітету в хворих із синдромом серцевої недостатності.

Матеріали і методи дослідження: обстежені 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженим синусовим ритмом. Проводили визначення основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів непрямим імуофлюоресцентним методом і рівня основних класів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) методом імуоферментного аналізу.

Результати: додаткове призначення препарату ω -3 ПНЖК призвело до зменшення рівня CD25+ лімфоцитів на 16,5% ($p < 0,05$) та на 28,8% - при поєднанні з івабрадином ($p < 0,05$). Усі терапевтичні схеми спричинили зменшення сироваткових рівнів CD95+ лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор і готові вступити в апоптоз, у хворих із СН наприкінці періоду спостереження, проте, найбільш виразним воно було при використанні ω -3 ПНЖК.

Висновок: Таким чином, омега-3 поліненасичені жирні кислоти володіють імуномодельючими ефектами та обумовлюють нормалізацію рівня у крові В-лімфоцитів та активованих популяцій лімфоцитів: CD25+ і CD95+ клітин.

Ключові слова: *серцева недостатність, лікування, івабрадин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, імунітет.*

Резюме**Федоров С.В.***Ивано-Франковский национальный медицинский университет**Ул. Галицкая, 2, Ивано-**Франковск, 76000, Украина***ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА И ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ В БОЛЬНЫХ ИЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Целью исследования было изучение влияния ивабрадина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели иммунитета у больных из сердечной недостаточностью.

Материал и методы исследования: наблюдали 357 больных из СН на фоне ИБС из сохраненным синусовым ритмом. Определяли количество основных и активированных популяций и субпопуляций лимфоцитов непрямым иммунофлюоресцентным методом и уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) методом иммуноферментного анализа.

Результаты: дополнительное назначение препарата ω -3 ПНЖК привело к уменьшению уровня CD25+ лимфоцитов на 16,5% ($p < 0,05$) и на 28,8% - при комбинации с ивабрадином ($p < 0,05$). Все использованные лечебные схемы привели к уменьшению количества CD95+ клеток, экспрессирующих FAS-рецептор и готовых вступить в апоптоз, но более выражено при использовании ω -3 ПНЖК.

Вывод: таким образом, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты характеризуются иммуномодулирующим эффектом и обуславливают нормализацию уровней активированных лимфоцитов: CD25+ и CD95+ клеток.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, лечение, ивабрадин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, иммунитет*

Автор, відповідальний за листування: * serfed@i.ua**Вступ**

Відомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) надалі залишаються лідерами захворюваності та смертності в світі. Результати дослідження Global Burden of Disease study свідчать, що 29,6% усіх світових випадків смерті (15616,1 мільйонів) спричинені ССЗ, - це більше, ніж поєднання всіх інфекційних, материнських, неонатальних недуг чи розладів живлення, та вдвічі більше числа смертельних випадків внаслідок злоякісних новотворів [1].

Серцева недостатність (СН) – кінцева стадія більшості захворювань серцево-судинної системи та провідна причина захворюваності і смертності. Відповідно до даних Європейського кардіологічного товариства (ESC), щонайменше 15 мільйонів населення континенту страждає на СН, у США даний показник складає 6 мільйонів [2]. СН обумовлює 5% ургентних госпіталізацій, 10% зайнятості ліжка та 2% від загальних витрат на охорону здоров'я в розвинутих країнах світу, головним чином, на покриття поступлень у стаціонар [3].

Найбільш частою причиною, що призводить до виникнення СН, є ішемічна хвороба серця (ІХС). Відповідно до результатів проспективного обсерваційного дослідження EURObservational research programme, роль вінцевого атеросклерозу в етіології СН встановлена в 51% випадків за даними анамнезу та у 64% - за даними коронарної ангиографії (при госпіталізації з приводу гострої СН), та в 40% і 85% випадків, відповідно, в амбулаторних пацієнтів із хронічною СН [4].

СН – прогресивний мультисистемний розлад, який запускається первинним ушкодженням чи погіршенням функціонування міокарда (зокрема, припиненням вінцевого кровоплину чи посиленого навантаження внаслідок гіпертензії). Незважаючи на окремі спірні факти, роль імунної системи в формуванні СН є беззаперечною. Відомо, що імунні механізми модулюють інтерстиціальний фіброз, апоптоз кардіоміоцитів та їхню гіпертрофію, які є провідними складовими елементами неадекватного ремоделювання міокарда у відповідь на численні стимули (ішемія, порушення толе-

рантності до глюкози, ожиріння, перевантаження об'ємом тощо) [5].

Можливість вплинути на різні ланки імунно-запальних змін при СН із використанням імунотропних препаратів зазнали невдачі в багатьох клінічних дослідженнях, незважаючи на обнадійливі результати, отримані в експерименті. Зокрема, результати великих (RENEWAL, RENAISSANCE, RECOVER, ACCLAIM, ATTACH) та незначної кількості невеликих за обсягом досліджень не показали переваг у застосуванні антицитокінових препаратів чи імуноглобулінів щодо покращення перебігу СН та майбутнього прогнозу [6, 7, 8]. Тому, перспективним напрямком досліджень є вивчення впливу на імунну систему рекомендованих для лікування синдрому СН препаратів.

Івабрадин – представник нового класу ліків, блокаторів I_f -каналів синусового вузла, із редуруючим впливом на ЧСС, який ухвалений для лікування СН та ІХС. Невивченими залишаються плейотропні ефекти препарату та його можливий вплив на імунітет. Незважаючи на той факт, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ω -3 ПНЖК) включені до європейських та національних рекомендацій по лікуванню СН як ухвалені ліки, проведені в останні роки мета-аналізи клінічних досліджень часто ставлять під сумнів ефективність поліненасичених жирних кислот у хворих зі згаданим синдромом.

Метою дослідження було вивчення впливу івабрадину та омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники імунітету в хворих із синдромом серцевої недостатності.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 357 пацієнтів із СН на тлі ІХС та зі збереженим синусовим ритмом. За лікувальними схемами хворі були рандомізовані наступним чином: I група – базова терапія (89 хворих); II група (91 хворих) – базова терапія + івабрадин («Кораксан», виробництво LesLaboratoiresServier Industrie, Франція) – по 5 мг або 7,5 мг двічі на добу (залежно від ЧСС); III група (90 осіб) – базова терапія + ω -3 ПНЖК («Омакор», виробництво "AbbottLaboratoriesGmbH", США-ФРН) – по 1 капсулі (1000 мг) раз на добу; IV група (87 хворих) – базова терапія + івабрадин + ω -3 ПНЖК – у наведених вище дозах. Між хворими всіх груп не було суттєвих відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах та коморбідній патології. Усі хворі з синдромом СН, яким провадилось лікування, були обстежені перед по-

чатком лікувальних заходів та через 6 місяців. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Проведення дослідження ґрунтувалось на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсинська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – goodclinicalpractice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду.

Імунологічне обстеження включало визначення основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів непрямим імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Росія); визначення рівня основних класів сироваткових імуноглобулінів IgG, IgA, IgM методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів "IgA, G, M" (НВЛ "Гранум", Україна). Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакету програм "StatisticaforWindows 12.0" (StatSoft, Tulsa, OK, USA). З метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу визначали середнє арифметичне (M) та похибку середнього (m); при розподілі, відмінному від нормального, визначали медіану та 25 – 75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]). Для порівняння параметричних даних застосовували метод t-критерію Стьюдента для залежних чи незалежних величин. При порівнянні непараметричних даних застосовували U-критерій Манна-Уїтні (незалежні величини); при аналізі залежних величин – T - критерій Вілкоксона. Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Середній вік обстежених пацієнтів із СН склав $(67,98 \pm 12,06)$ років. Серед когорти хворих 278 осіб (77,82 %) були чоловічої статі. II клас СН (NYHA) був верифікований у 63 пацієнтів (17,65 %); III – у 238 (66,67 %); IV – у 56 (15,68 %). Середня тривалість синдрому СН в обстежених осіб була $(10,0 [5,0; 15,0])$ років.

При вивченні динамки субпопуляцій лімфоцитів крові в процесі лікування відмітили (табл. 1), що загальна кількість CD3+ лімфоцитів не змінювалася при використанні базової терапії ($p > 0,05$), ав усіх інших групах спостерігали тенденцію до незначного зростання числа вказаних клітин ($p > 0,05$). Подібно, не було різниці

в показниках рівня CD4+ та CD8+лімфоцитів у обстежених хворих до та після лікування.

Зменшення кількості зрілих В-лімфоцитів відмічали тільки за умови використання препарату ω -3 ПНЖК самостійно - на 9,5% ($p < 0,05$), чи в комбінації з івабрадином - на 29,8% ($p < 0,01$). Причому, в четвертій групі спостерігали внормування даного показника. Вміст CD16+ лімфоцитів у крові хворих із СН в процесі лікування не змінювався та залишався подібним до контрольних показників.

В групах хворих, які отримували базову терапію та поєднання базової терапії з івабрадином, рівень активованих CD25+ лімфоцитів, що експресують α -ланцюг рецептора ІЛ-2, залишався стабільним і вищим за нормативне значення. Зокрема, в першій групі: (14,51 \pm 0,65)% - до лікування, (13,90 \pm 0,53) - після лікування ($p > 0,05$); у другій: відповідно, (14,49 \pm 0,71)% та (13,80 \pm 0,56)%, $p > 0,05$. Проте, додаткове призначення препарату ω -3 ПНЖК призвело до зменшення даного показника на 16,5%: із (14,50 \pm 0,69)% до (12,11 \pm 0,41)% у третій групі ($p < 0,05$) та на 28,8%: із (14,52 \pm 0,72)% до (10,34 \pm 0,42)% у четвертій групі ($p < 0,05$). Причому, поєднане використання обох досліджуваних препаратів обумовило внормування рівня CD25+ лімфоцитів у крові.

Усі терапевтичні схеми спричинили зменшення сироваткових рівнів CD95+ лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор і готові вступити в апоптоз, у хворих із СН наприкінці періоду спостереження, проте, найбільш виразним воно було при використанні ω -3 ПНЖК. Зокрема, в третій групі відмічали редукцію даного показника на 50,9%: із (11,85 \pm 0,37)% до (5,81 \pm 0,23)%, $p < 0,01$, у четвертій - на 56,8%: із (11,82 \pm 0,47)% до (5,11 \pm 0,17)%, $p < 0,01$. Водночас, у хворих першої групи вміст у крові CD95+ лімфоцитів зменшився на 39,7%: із (11,83 \pm 0,42)% до (7,13 \pm 0,27)%, $p < 0,05$, у другій - на 39,6%: із (11,84 \pm 0,39)% до (7,15 \pm 0,31)%, $p < 0,05$.

В динаміці лікування при використанні різних схем комбінованої терапії вміст IgG, IgM та

IgA в сироватці крові обстежених хворих залишився збереженим і відповідав нормативним значенням (табл. 2). Даний факт є безумовно свідченням позитивної дії запропонованих схем лікування, які мають протизапальну дію та не викликають стимуляцію окремих ланок імунної системи.

В той час як наявний брак даних експериментальних та клінічних досліджень щодо впливу івабрадину на показники імунограми, роль препаратів ω -3 ПНЖК у імунно-запальній відповіді вивчена достатньо. Головний протизапальний ефект ПНЖК реалізується через їх здатність впливати на обмін ейкозаноїдів, головним чином, пригнічення продукції простагландину E₂, тромбоксану B₂, 5-гідроксиейкозотетраєнової кислота та лейкотрієну B₄ [9]. Invitro згадані жирні кислоти зменшують активність та експресію в ендотеліальних клітинах ЦОГ-2, яка, поряд із участю в запаленні, важлива для розвитку та стабільності атеросклеротичної бляшки [10]. Зниження активності зазначеного ферменту здійснюється через зниження медіованої ІЛ-1 α активацією NF- κ B та пригніченням субодиниці p65 NF- κ B ядерної транслокації [11].

Результати нашого дослідження свідчать про виразний вплив ω -3 ПНЖК на зменшення рівня активованих лімфоцитів: CD25+ та CD95+ клітин. Водночас, базова терапія теж мала вплив на вміст зазначених клітин у крові обстежених хворих, очевидно, за рахунок дії статинів. Відомо, що одним із плейотропних ефектів даної групи препаратів є протизапальна дія. Окрім того, показаний їхній пригнічуючий вплив на надмірну активацію імунної системи [12, 13].

Висновки

Таким чином, омега-3 поліненасичені жирні кислоти володіють імуномодельючими ефектами та обумовлюють нормалізацію рівня у крові В-лімфоцитів та активованих популяцій лімфоцитів: CD25+ та CD95+ клітин.

Таблиця 1

Динаміка субпопуляцій лімфоцитів у хворих із СН у процесі лікування

Показник	Хворі зі СН, n=357			
	I група, n=89	II група, n=91	III група, n=90	IV група, n=87
1	2	3	4	5
CD3+ лімфоцити, %				
- До лікування	58,31±2,18	59,33±2,17	58,35±2,41	58,78±2,39
- Після лікування	58,11±2,16	62,11±1,76	60,80±1,84	62,41±2,11
Δ	-0,2 (0,3%)	2,78 (4,5%)	2,45 (4,0%)	3,63 (5,8%)
CD4+ лімфоцити, %				
- До лікування	31,21±1,15	31,76±1,19	31,47±1,21	32,11±1,17
- Після лікування	32,61±1,21	31,81±1,31	32,41±1,22	32,74±1,14
Δ	1,4 (4,3%)	0,05 (0,2%)	0,94 (2,9%)	0,63 (1,9%)
CD8+ лімфоцити, %				
- До лікування	14,91±1,06	14,87±1,04	14,93±1,05	14,92±1,06
- Після лікування	15,24±1,03	14,84±1,01	15,11±1,08	15,51±1,08
Δ	0,33 (2,2%)	-0,03 (0,2%)	0,18 (1,2%)	0,59 (3,8%)
CD4 / CD8				
- До лікування	2,09±0,04	2,10±0,05	2,11±0,04	2,08±0,05
- Після лікування	2,11±0,08	2,16±0,06	2,13±0,05	2,09±0,05
Δ	0,02 (0,9%)	0,06 (2,8%)	0,02 (0,9%)	0,01 (0,5%)
CD19+ лімфоцити, %				
- До лікування	11,81±0,21	11,83±0,23	11,81±0,27	11,84±0,21
- Після лікування	12,21±0,36	12,13±0,28	10,69±0,30*	8,31±0,22**
Δ	0,4 (3,3%)	0,3 (2,5%)	-1,12 (9,5%) ^o	-3,53 (29,8%) ^{oo}
CD16+ лімфоцити, %				
- До лікування	17,11±0,98	17,13±1,01	17,11±1,11	17,12±0,87
- Після лікування	17,51±1,03	17,40±0,73	17,61±0,82	18,19±0,83
Δ	0,4 (2,3%)	0,27 (1,6%)	0,5 (2,8%)	1,07 (5,9%)

Примітки: 1. СН – серцева недостатність; 2. Δ - динаміка показника в процесі лікування, у дужках вказані відносні значення; 3. Значення вказані в $M \pm m$ (параметричні дані); 4. Вірогідність різниці між показниками до та після лікування: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; 5. Вірогідність різниці між показниками в порівнянні з першою групою: ^o $p < 0,05$; ^{oo} $p < 0,01$.

Таблиця 2

Динаміка рівнів імуноглобулінів основних класів у хворих із СН у процесі лікування

Показник	Хворі зі СН, n=357			
	I група, n=89	II група, n=91	III група, n=90	IV група, n=87
1	2	3	4	5
IgG, г/л				
- До лікування	10,98±0,37	10,97±0,35	10,99±0,41	10,93±0,33
- Після лікування	11,07±0,24	11,13±0,17	11,09±0,31	11,15±0,21
Δ	0,09 (0,8%)	0,16 (1,4%)	0,10 (0,9%)	0,22 (2,0%)
IgA, г/л				
- До лікування	1,92±0,02	1,94±0,02	1,93±0,04	1,91±0,04
- Після лікування	1,95±0,02	1,98±0,03	1,97±0,02	1,99±0,02
Δ	0,03 (1,5%)	0,04 (2,0%)	0,04 (2,0%)	0,08 (4,0%)
IgM, г/л				
- До лікування	1,26±0,04	1,27±0,02	1,26±0,02	1,28±0,03
- Після лікування	1,28±0,06	1,30±0,03	1,29±0,02	1,31±0,04
Δ	0,02 (1,6%)	0,03 (2,2%)	0,03 (2,2%)	0,03 (2,2%)

Примітки: 1. СН – серцева недостатність; 2. Δ - динаміка показника в процесі лікування, у дужках вказані відносні значення; 3. Значення вказані в $M \pm m$ (параметричні дані); 4. Вірогідність різниці між показниками до та після лікування: $p > 0,05$.

References (список літератури)

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235

causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Bur-



- den of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Reger V.L. et al. Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: e6-e245.
 3. Ambrosy A.P., Fonarov G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from HHF registries *Am. Coll. Cardiol*. 2014;63:1123-1133.
 4. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational research programme: regional difference and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey. *Eur. J. Heart Fail*. 2013;15:808-817.
 5. Ionita M.G., Arslan F., de Kleijn D.P. et al. Endogenous inflammatory molecules engage Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Journal of Innate Immunity*. 2010; 2:307–315.
 6. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133–3140.
 7. Torre-Amione G., Anker S.D., Bourge R.C. et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008;371:228–236.
 8. Orea-Tejeda A., Arrieta-Rodriguez O., Castillo-Martinez L. et al. Effects of thalidomide treatment in heart failure patients. *Cardiology*. 2007;108:237–242.
 9. Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I. Effects of LC n-3 PUFA on inflammation and CHD/B. Roos. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 158: 413–428.
 10. den Ruijter H.M., Berecki G., Verkerk A.O. et al. Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure. *Circulation*. 2009; 117: 536–544.
 11. Daviglus M.L., Stamler J., Orenchia A.J. et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336:1046–1053.
 12. Hall C. Effects of two-lowering therapies on immune responses in hyperlipidemic subjects. *ACC14: Innovation and Intervention*. JACC, 2014, pp.1259.
 13. Weiss L., Assoumou L., Chevalier M.C. et al. A pilot study of the impact of rosuvastatin administration on residual chronic immune activation under antiretroviral therapy: the CESAR-IMEA trial. *20th International AIDS Conference*. Melbourne, 2014, p.p.095.

(received 23.11.2014, published online 23.12.2014)

(отримано 23.11.2014, опубліковано 23.12.2014)

