

УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИЛ-8, ФНО α И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА ИЛ-4 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА СО СТЕНТИРОВАННЫМИ КОРОНАРНЫМИ АРТЕРИЯМИ

© Владимир Станиславович Василенко¹, Елена Анатольевна Курникова²,
Вадим Александрович Гостимский¹, Сергей Валерьевич Шендеров²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Городская больница № 26. 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

Контактная информация: Вадим Александрович Гостимский — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Поступила: 02.06.2021

Одобрена: 04.12.2021

Принята к печати: 28.12.2021

РЕЗЮМЕ: В настоящее время установлено, что воспалительные цитокины участвуют во всех стадиях развития ишемической болезни сердца. Научно доказано, что тяжесть ишемической болезни сердца напрямую коррелирует с повышением уровня провоспалительных цитокинов, при этом данные о роли провоспалительного интерлейкина ИЛ-8 и противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 противоречивы. **Цель исследования** — оценить уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО α) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4) у больных, страдающих различными формами ишемической болезни сердца, которым было выполнено первичное и повторное стентирование коронарных артерий. **Материалы и методы:** методом твердофазного иммуноферментного анализа определены уровни цитокинов у 30 больных, поступивших в клинику в связи с развитием острого коронарного синдрома, развившегося в нестабильную стенокардию, которым выполнялось первичное стентирование коронарных артерий, и у 28 больных, ранее перенесших инфаркт миокарда со стентированием инфаркт-связанной артерии, повторно поступивших в связи с развитием острого коронарного синдрома, которым было выполнено повторное стентирование коронарных артерий. **Результаты.** Уровень ИЛ-4 у всех больных с острым коронарным синдромом с повторным стентированием коронарных артерий и у большинства больных с первичным стентированием коронарных артерий находился в повышенном показателе — $359,80 \pm 66,94$ пг/мл и $240,85 \pm 49,25$ пг/мл, при $p < 0,08$. Уровень ИЛ-8 у всех больных с острым коронарным синдромом с повторным стентированием коронарных артерий и у большинства больных с первичным стентированием коронарных артерий также находился в повышенном показателе — $69,7 \pm 18,25$ пг/мл и $110,33 \pm 27,67$, при $p > 0,01$. **Заключение.** Повышение уровня ИЛ-4 имеет компенсаторный характер и может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром; хронический коронарный синдром; инфаркт миокарда; стентирование коронарных артерий; цитокины; интерлейкин-4; интерлейкин-8; фактор некроза опухоли альфа.

LEVELS INFLAMMATORY CYTOKINES (IL-8, TNF α) AND ANTI-INFLAMMATORY INTERLEUKIN (IL-4) IN MIDDLE-AGED MEN WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND STENTED CORONARY ARTERIES

© Vladimir S. Vasilenko¹, Elena A. Kournikova², Vadim A. Gostimsky¹, Sergey V. Shenderov²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² City hospital № 26. 196247, St. Petersburg, st. Kosciuszko, 2

Contact information: Vadim A. Gostimsky — post-graduate student of the Department of Hospital Therapy with a course in endocrinology. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Received: 02.06.2021

Revised: 14.12.2021

Accepted: 28.12.2021

ABSTRACT: It has now been established that inflammatory cytokines are involved in all the stages of the development of coronary heart disease. It has been scientifically proved that the severity of coronary heart disease directly correlates with the increase in the level of proinflammatory cytokines, while data on the role of proinflammatory interleukin IL-8 and anti-inflammatory interleukin IL-4 are contradictory. *The aim of the study* is to evaluate the levels of proinflammatory cytokines (IL-8, TNF α) and anti-inflammatory interleukin (IL-4) in patients with various forms of coronary heart disease who underwent stenting and re-stenting of the coronary arteries. *Materials and methods.* By the method of enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of cytokines have been determined in 30 patients with acute coronary syndrome underwent primary stenting of the coronary arteries and in 28 patients who had previously undergone myocardial infarction with stenting of an infarct-related artery, re-admitted due to the development of acute coronary syndrome, who some time later underwent repeated stenting of coronary arteries. *Results.* The IL-4 level in patients with acute coronary syndrome with repeated stenting of coronary arteries and majority of patients with primary stenting of coronary arteries has been registered to be at a higher — 359,80 \pm 66,94 pg/ml and 240,85 \pm 49,25 pg/ml while $p < 0,08$. The IL-8 level associated with patients with coronary arteries and majority of patients with primary stenting of coronary arteries has also been registered to be at high level — 69,75 \pm 18,25 pg/ml и 110,33 \pm 27,67 pg/ml while $p > 0,01$. *Conclusion.* The increase in the level of IL-4 has a compensatory character and can be considered as a positive factor stabilizing the course of the disease.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; myocardial infarction; stenting of coronary arteries; cytokines, interleukin-4; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди взрослого населения Российской Федерации (РФ) болезни сердечно-сосудистой системы наблюдаются чаще всего среди всех заболеваний [2]. В период с 2004 по 2020 год в РФ отмечалась положительная динамика по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но, тем не менее, по сравнению с экономически развитыми странами, она все еще находится на более высоком уровне [12].

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой группу болезней сердца и сосудов, в которой различают:

- ишемическую болезнь сердца (ИБС) — заболевание кровеносных сосудов, снабжающих сердечную мышцу; в свою очередь ИБС можно разделить на состояния, вызванные острой и хронической патологией:
 - острые коронарные синдромы (ОКС);
 - хронические коронарные синдромы (ХКС);
- болезни сосудов головного мозга;
- болезни периферических артерий;

- ревмокардит;
- врожденные пороки сердца;
- тромбоз глубоких вен и эмболия легких.

Согласно статистике ВОЗ, ИБС в настоящее время является наиболее частой причиной смерти среди взрослого населения в мире. В 2019 году зафиксировано 8,9 млн случаев смерти от ИБС, что на 2 млн больше, чем в 2000 году [20].

На фоне повсеместного внедрения инвазивного лечения ИБС в РФ отмечается снижение смертности от острого инфаркта миокарда, однако по сравнению с данными Европы и Северной Америки она все еще остается на достаточно высоком уровне [8, 14].

У больных с острым инфарктом миокарда прогноз определяется следующими факторами: уровень маркеров повреждения миокарда в крови, сопутствующие нарушения ритма работы сердца, нарушения систолической и диастолической функций сердца, ранее перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), а также предшествующая реваскуляризация миокарда, сахарный диабет 2-го типа, возраст и многие другие [5, 16, 17].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или нестабильную стенокардию (НС).

ОКС без подъема сегмента *ST* — наиболее распространенная форма ИБС [3]. По данным коронароангиографии у пациентов с различными формами ИБС частота многососудистого поражения (двух венечных артерий и более) коронарного русла наблюдается в 20–80% от всех наблюдений.

Согласно регистру GRACE, смертность у пациентов после ОКС достигает 20% в пятилетнем периоде наблюдения [18].

Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (ХКС) от 2019 года определяют последний как хронический патологический процесс, характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардальных артериях. Заболеванию имеет длительное стабильное течение, но в любой момент может стать нестабильным из-за острого атеротромботического события, вызванного разрывом бляшки или ее эрозии.

Основной причиной развития ОКС и ХКС является атеросклероз, который представляет собой полиэтиологическое системное хроническое воспалительное заболевание, поражающее интиму артерий [15]. Основной патологический процесс, приводящий к атерогенезу, — это воспаление [4, 6, 10].

В процессе атерогенеза принимают участие врожденные и адаптивные иммуновоспалительные процессы. Цитокины как маркеры межклеточного взаимодействия играют одну из ключевых ролей в патологическом процессе атеросклероза [21].

На ранних стадиях атерогенеза происходит миграция моноцитов в интиму сосуда, где происходит их дифференцировка в макрофаги. В интиме происходит поглощение последними окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к развитию клеточного атерогенного ответа. Макрофаги с поглощенными липидами называют «пенистыми клетками», которые являются основным источником выработки хемокинов, пролиферативных и воспалительных цитокинов [19].

К воспалительным маркерам, ассоциированным с атеросклерозом, относят ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , к противовоспалительным цитокинам, снижающим цитотоксичность, уменьшающим активность макрофагов и подавляющим экспрессию молекул адгезии, относят ИЛ-4 и ИЛ-10 [7, 9, 13].

ФНО α является плеiotропным цитокином, индуцирующим экспрессию провоспалительных генов ИЛ-1 β , ИЛ-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 и MMPs в различных клетках (лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки и VSMC). Уровни ФНО α коррелируют с развитием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, что позволяет использовать его в качестве неинвазивного биомаркера в развитии атеросклероза [1, 23]. За счет индуцирования тканевого фактора и тромбогенного белка ФНО α влияет на вероятность разрыва бляшки.

ИЛ-8 представляет собой хемоаттрактант для лейкоцитов и гладкомышечных клеток [22]. ИЛ-8 присутствует в атеросклеротической бляшке и его уровень повышается у пациентов с гиперхолестеринемией. Экспрессия ИЛ-8 индуцируется в окисленных ЛПНП в эндотелиальных клетках и в гладкомышечных клетках при стимуляции ФНО α .

ИЛ-4 — это плеiotропный Th2-интерлейкин, который продуцируется активированными Т-клетками [11]. ИЛ-4 подавляет синтез ИЛ-1 β и ФНО α , увеличивает экстравазацию лейкоцитов и их задержку в стенке сосудов за счет экспрессии VCAM-1 в эндотелиальные клетки.

Таким образом, воспалительные биомаркеры, в частности про- и противовоспалительные цитокины, играют важную роль в инициации и развитии ИБС. Их изучение может помочь глубже понять механизм поражения сосудов и предложить наиболее объективные маркеры для прогноза результатов лечения ИБС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО α) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4) у больных, поступивших с клинической картиной острого коронарного синдрома в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», которым было выполнено стентирование коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех пациентов

было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены мужчины — 58 пациентов в возрасте 52–60 лет в группе с острым коронарным синдромом с первичным стентированием коронарных артерий и в возрасте 46–60 лет в группе с острым коронарным синдромом с повторным стентированием венечных артерий.

Критерии исключения — сахарный диабет 1-го и 2-го типа, хроническая болезнь почек, требующая проведения заместительной почечной терапии, текущие воспалительные заболевания, которые могли повлиять на дополнительное изменение цитокинового статуса, вазоспастический и некоронарогенный характер ИБС.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы.

1 группа — 30 (51,7%) мужчин, поступивших в клинику с диагнозом ОКС, который впоследствии развился в нестабильную стенокардию, без инфаркта миокарда в анамнезе, с односудистым поражением коронарного русла, которым выполнялось первичное стентирование коронарных артерий.

2 группа — 28 (48,3%) мужчин, поступивших в клинику с диагнозом ОКС, который впоследствии развился в ИС, имеющих в анамнезе в течение предшествующих 2–6 лет ОИМ с подъемом сегмента *ST* с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственными покрытиями. В данной группе проводилось повторное экстренное стентирование гемодинамически значимых стенозов.

Всем пациентам осуществлено комплексное клиническое обследование. В соответствии с задачами исследования перед выполнением коронароангиографии пациентам проводилось определение в крови провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-8) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4). Использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8» и «ИФА-TNF-alpha» фирмы ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, на аппарате «Униплан» фирмы «Пикон». Степень стенозирования коронарных артерий оценивалась с помощью стандартной программы Stenosis Analysis, установленной на ангиографе GE Healthcare. Фракцию выброса рассчитывали при двухмерной ЭхоКГ по методу Симпсона.

Полученные данные были обработаны на персональном компьютере с использованием программы для исследования статистических

данных IBM SPSS Statistics. Для оценки различий между двумя группами значений показателей, имеющих нормальное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в процентном соотношении и в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено разделение пациентов обеих групп по степени стенозирования и локализации поражения коронарных артерий. У пациентов 1-й группы с первичным стентированием коронарных артерий достоверно чаще наблюдался стеноз ПКА свыше 90%, чем у пациентов 2-й группы ($p \leq 0,001$). У пациентов 2-й группы значимо чаще наблюдался стеноз 80–90% ПКА, чем у пациентов 1-й группы ($p \leq 0,01$). Реже всего в обеих группах наблюдалось поражение ОА (в 10 и 25% всех случаев соответственно) (табл. 1).

Таким образом, как показано в таблице 1, среди всех пациентов с ОКС чаще наблюдалось поражение ПКА, а гемодинамически значимые стенозы ОА выявлялись реже всего. Стенозирование венечных артерий 70–80% выявлялись в обеих группах реже всего (20 и 17,9%, соответственно). В группе с первичным стентированием чаще наблюдались стенозы 90–95%, а в группе с повторным стентированием 80–90% (60 и 53,6%, соответственно).

Пациенты 1 группы с первичным стентированием КА имели сохраненную и промежуточную фракцию выброса ЛЖ (48–62%). Пациенты 2 группы с повторным стентированием КА также имели сохраненную и промежуточную фракцию выброса ЛЖ (46–67%). Среднегрупповой показатель фракции выброса в 1 группе пациентов с ОКС первичным стентированием КА оказался статистически значимо выше, чем у пациентов 2 группы с повторным стентированием КА — $50,5 \pm 0,8$ относительно $46,4 \pm 0,6$ ($p \leq 0,01$). Нарушение сократимости миокарда установлено у 21 (66,7%) пациента 1 группы с первичным стентированием КА и у 16 (57%) пациентов 2 группы с повторным стентированием КА ($p = 0,05$).

По данным анамнеза, как показано в таблице 2, установлены факторы риска ИБС в группах пациентов с острым коронарным синдромом.

В группе с повторным стентированием КА (2 группа) достоверно реже наблюдалась гиперхолестеринемия, что вероятнее всего связа-

Таблица 1

Степени стенозов коронарных артерий в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

Table 1

The degree of stenosis coronary arteries in different patients groups with acute coronary syndrome and chronic coronary syndrome

Артерии / Coronary arteries	Степень стеноза / The degree of stenosis						Всего / Total	
	70–80%		80–90%		90–95%		1 группа 1 group	2 группа 2 group
	1 группа / 1 group	2 группа / 2 group	1 группа 1 group	2 группа 2 group	1 группа 1 group	2 группа 2 group		
ПМЖА / LAD	3 (10%)	2 (7,1%)	3 (10%)	5 (17,9%)	6 (20%)	3 (10,7%)	12 (40%)	10 (35,7%)
ОА / LCx	0	0	3 (10%)	4 (14,3%)	0	3 (10,7%)	3 (10%)	3** (25%)
ПКА / RCA	3 (10%)	3 (10,8%)	0	6** (21,4%)	12 (40%)	2*** (7,1%)	15 (50%)	15 (39,3%)
Итого / Outcome	6 (20%)	5 (17,9%)	6 (20%)	15 (53,6%)	18 (60%)	8 (28,5%)	30 (100%)	28 (100%)

Примечание: ПКА — правая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ОА — огибающая артерия; LAD — Left anterior descending artery; LCx — Left circumflex artery; RCA — Right coronary artery; ** — различия относительно 1 группы статистически значимы при $p \leq 0,01$; *** — при $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Факторы риска ИБС в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

Table 2

Risk Factors CAD in different patients groups with acute coronary syndrome and chronic coronary syndrome

Показатели / Indication	1 группа (n=30) / 1 group (n=30)		2 группа (n=28) / 2 group (n=28)		Статистическая значимость различий (t) / Statistics significance of differences (t)
	n	%	n	%	
Гиперлипидемия (ЛПНП >1,8 ммоль/л) / Hyperlipidemia (LDL >1.8 mmol/L)	24	80	14	50	$p < 0,01$ (3,2)
Гипертоническая болезнь II и III стадии / Hypertensive disease II and III stage	5	16,7	28	100	$p < 0,01$ (2,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	7	23	5	19	$p > 0,05$ (0,9)
Табакокурение / Smoking	23	76,7	12	42,9	$p < 0,05$ (2,8)
Ожирение I–II степени / Obesity I–II stage	14	46,7	14	50	$p > 0,05$ (1,3)

но с тем, что все пациенты получали комплексную терапию после перенесенного инфаркта миокарда ($p < 0,01$) (табл. 2). Во второй группе также реже наблюдалось злоупотребление табакокурением.

У пациентов с ОКС в обеих группах отмечались очень высокие среднегрупповые показатели как провоспалительного ИЛ-8, так и противовоспалительного ИЛ-4 (табл. 3). Средний уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 наблюдался выше

Таблица 3

Уровень цитокинов в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

Table 3

Level of cytokine in different patients groups with acute coronary syndrome and chronic coronary syndrome

Группы пациентов / Groups of patients	ИЛ-4 / IL-4 (0–4 пг/мл)*	ИЛ-8 / IL-8 (0–10 пг/мл)*	ФНО α / TNF α (0–6 пг/мл)*
1 группа / 1 group n=30	240,85 \pm 49,25	110,33 \pm 27,67	0,81 \pm 0,45
2 группа / 2 group n=28	359,80 \pm 66,94	69,75 \pm 18,25	1,83 \pm 0,31
Статистическая значимость различий (t) / Statistics significance of differences (t)	p \leq 0,08 (1,4)	p > 0,1 (1,2)	p \leq 0,01 (2,6)

Примечание: * — референсный интервал по данным лаборатории.

в группе с повторным стентированием КА. Уровни ФНО α в обеих группах находились в пределах референсного интервала.

В результате различия между группами по ИЛ-8 и ИЛ-4 оказались статистически незначимыми. При этом у всех пациентов (100%) в группе с ОКС с повторным стентированием (2 группа) КА было установлено повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-8 выше референсных значений. У 9 пациентов (33,3%) из первой группы не наблюдалось повышения как ИЛ-4 (1,5–3,1 пг/мл), так и ИЛ-8 (0,1–6,8 пг/мл), также у этих пациентов не наблюдалось нарушения сократимости миокарда по данным ЭхоКГ. У пациентов 1 группы отмечено более высокое среднее значение показателей ИЛ-8 и более низкое ИЛ-4. Повышение уровня ИЛ-4, вероятно, имеет компенсаторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания.

Рассматривая группу пациентов с повышением уровня интерлейкинов, необходимо отметить, что степень стенозирования коронарных артерий не являлась значимой, т.к. вне зависимости от степени поражения венечных артерий отмечалось повышение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. В клиническом анализе крови у пациентов с повышенным уровнем интерлейкинов отмечалось повышение СОЭ по сравнению с 9 пациентами из 1 группы с нормальными показателями ИЛ-4 и ИЛ-8.

ВЫВОДЫ

1. У всех больных с ОКС с первично стентированными коронарными артериями, у которых наблюдались нарушения сократимости

миокарда, по данным ЭхоКГ отмечено повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, в то время как у пациентов с сохраненной фракцией левого желудочка про- и противовоспалительные цитокины находились в пределах референсных значений.

2. Отмечено повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у всех пациентов, которым в течение предшествующих 2–6 месяцев было выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии, которые повторно были оперированы в связи с возникновением клинической картины ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Бегун Д.Н., Морозова Т.А., Сурикова А.В. Болезни системы кровообращения как медико-социальная проблема. Молодой ученый. 2019; 8(246): 25–8.
- Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011.
- Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А. и др. Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда. Педиатр. 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50.
- Виноградов А.В., Журавлева И.А., Воеводина Н.Ю. Прогнозирование течения острого инфаркта миокарда по биохимическим маркерам. Кардиология. 1999; 2: 39–40.
- Гостимский А.В., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после

- стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12.
7. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н. и др. Справочник по лабораторным методам исследования. М.: Питер; 2003.
 8. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М.; 2017.
 9. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Кардиологический вестник. 2007; 2(14): 48–55.
 10. Моисеев В.С., Павликова А.П., Мерай И.А. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Врач. 2003; 3: 3–7.
 11. Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(10): 232–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4007.
 12. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. Терапевтический архив. 2013; 4: 4–10.
 13. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Российский кардиологический журнал. 2007; 9: 62–7.
 14. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ). Евразийский кардиологический журнал. 2020; 1: 4–77.
 15. Фатыхов Р.Г., Фадеев Г.А., Цибульский Н.А. и др. Перспективные направления неинвазивной диагностики и консервативного лечения и профилактики атеросклероза. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13(6): 43–9. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).43-49.
 16. Чернецов В.А. Раннее прогнозирование осложнений инфаркта миокарда. Врач. 2000; 2: 25–6.
 17. Щеглов Д., Василенко В., Авдеева М. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3): 3–7.
 18. Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). European Heart Journal. 2010; 31: 2755–64.
 19. Gu L., Okada Y., Clinton S.K. et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. Molecular Cell. 1998; 2(2): 275–81.
 20. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
 21. Mc Cullough P.A., Peacock F.W., O’Neil B. et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2010; 11(2): 3–12.
 22. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999; 147(2): 213–25.
 23. Skoog T., Dichtl W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. European Heart Journal. 2002; 23(5): 376–83.

REFERENCES

1. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technology]. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike v 2-kh tomakh. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Begun D.N., Morozova T.A., Surikova A.V. Bolezni sistemy krovoobrashcheniya kak mediko-sotsial’naya problema. [Diseases of the circulatory system as a medical and social problem]. Molodoy uchenyy. 2019; 8(246): 25–8. (in Russian)
3. Bokeriya L.A., Alekyan B.G. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lecheniye zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii. [X-ray endovascular diagnostics and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation]. Moskva: NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2011. (in Russian)
4. Vasilenko V.S., Kurnikova Ye.A., Gostimskiy V.A. i dr. Urovni IL-4, IL-8 i FNO- α u muzhchin srednego vozrasta so stentirovannymi koronarnymi arteriyami posle povtornoy revaskulyarizatsii miokarda. [Levels of IL-4, IL-8 and TNF- α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization]. Pедиатр. 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50 (in Russian)
5. Vinogradov A.V., Zhuravleva I.A., Voyevodina N.Yu. Prognozirovaniye techeniya ostrogo infarkta miokarda po biokhimicheskim markeram. [Prediction of the course of acute myocardial infarction by biochemical markers]. Kardiologiya. 1999; 2: 39–40. (in Russian)
6. Gostimskiy A.V., Vasilenko V.S., Kurnikova Ye.A. i dr. Tsitokinovyy status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnykh arteriy. [Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting]. Pедиатр. 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12 (in Russian)
7. Danilova L.A., Basharina O.B., Krasnikova Ye.N. i dr. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. [Reference book on laboratory research methods]. Moskva: Piter Publ.; 2003. (in Russian)

8. Kardiovaskulyarnaya profilaktika. [Cardiovascular prophylaxis]. Natsional'nyye rekomendatsii. Moskva; 2017. (in Russian)
9. Kukharchuk V.V., Zykov K.A., Masenko V.P. i dr. Dinamika vospalitel'nogo protsesssa u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom i bol'nykh so stabil'noĭ stenokardiyei. [Dynamics of the inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina pectoris]. Kardiologicheskii vestnik. 2007; 2(14): 48–55. (in Russian)
10. Moiseyev V.S., Pavlikova A.P., Meraĭ I.A. Rol' vospaleniya v protsessakh aterogeneza i v razvitii serdechno-sosudistykh oslozhnenii. [The role of inflammation in the processes of atherogenesis and in the development of cardiovascular complications]. Vrach. 2003; 3: 3–7. (in Russian)
11. Nikolayeva A.M., Babushkina N.P., Ryabov V.V. Nekotoryye pro- i protivovospalitel'nyye tsitokiny, polimorfnyye varianty ikh genov i postinfarktnoye remodelirovaniye serdtsa. [Some pro- and anti-inflammatory cytokines, polymorphic variants of their genes and postinfarction cardiac remodeling]. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25(10): 232–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4007 (in Russian)
12. Oshchepkova Ye.V., Yefremova Yu.Ye., Karpov Yu.A. Zabolevayemost' i smertnost' ot infarkta miokarda v Rossiiskoi Federatsii v 2000-2011 gg. [Morbidity and mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2000-2011]. Terapevticheskii arkhiv. 2013; 4: 4–10. (in Russian)
13. Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskiy A.M. Aktivnost' vospalitel'no-destruktivnykh izmenenii v protsesse formirovaniya nestabil'noi ateroskleroticheskoi blyashki. [The activity of inflammatory and destructive changes in the formation of an unstable atherosclerotic plaque]. Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal. 2007; 9: 62–7. (in Russian)
14. Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Gilyarov M.Yu. i dr. Yevraziyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrogo koronarnogo sindroma s pod'yemom segmenta ST (OKSpST). [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEACS)]. Yevraziyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2020; 1: 4–77. (in Russian)
15. Fatykhov R.G., Fadeyev G.A., Tsibul'kin N.A. i dr. Perspektivnyye napravleniya neinvazivnoi diagnostiki i konservativnogo lecheniya i profilaktiki ateroskleroz. [Promising directions of non-invasive diagnosis and conservative treatment and prevention of atherosclerosis]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2020; 13(6): 43–9. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).43-49. (in Russian)
16. Chernetsov V.A. Ranneye prognozirovaniye oslozhnenii infarkta miokarda. [Early prediction of complications of myocardial infarction]. Vrach. 2000; 2: 25–6. (in Russian)
17. Shecheglov D., Vasilenko V., Avdeyeva M. Sostoyaniye kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh s mul'tifokal'nym ateroskleroticheskim porazheniyem razlichnykh sosudistykh basseynov. [The state of cellular and humoral immunity in patients with multifocal atherosclerotic lesions of various vascular basins]. Meditsina: teoriya i praktika. 2017; 2(3): 3–7. (in Russian)
18. Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). European Heart Journal. 2010; 31: 2755–64.
19. Gu L., Okada Y., Clinton S.K. et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. Molecular Cell. 1998; 2(2): 275–81.
20. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
21. McCullough P.A., Peacock F.W., O'Neil B. et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2010; 11(2): 3–12
22. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999; 147(2): 213–25.
23. Skoog T., Dichtl W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. European Heart Journal. 2002; 23(5): 376–83.