

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА

© Владимир Станиславович Василенко¹, Елена Анатольевна Курникова², Вадим Александрович Гостимский¹, Елена Леонидовна Беляева², Сергей Валерьевич Шендеров², Ольга Петровна Гурина¹, Александр Евгеньевич Блинов¹, Ольга Николаевна Варламова¹, Елена Александровна Дементьева¹, Юлия Сергеевна Ананьева³

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

³ Санкт-Петербургский государственный экономический университет. 191023, Санкт-Петербург, канал Грибоедова, д. 30/32

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

Поступила: 15.08.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. В настоящее время установлено, что воспалительные цитокины участвуют во всех стадиях ишемической болезни сердца. Отдельная роль в атерогенезе отводится эндотелиальной дисфункции, а у пациентов с дефицитом уровня витамина D в организме риск развития сосудистых катастроф намного выше, чем у здоровых людей. Определены уровни цитокинов, эндотелина-1, VEGF-A, гомоцистеина и витамина D у 45 больных в возрасте от 45 до 59 лет с острым коронарным синдромом. Средний возраст пациентов составил $55,9 \pm 3,7$ года. Преобладали пациенты в возрасте 55–59 лет (73,3%). По сравнению с данными контрольной группы у пациентов с острым коронарным синдромом отмечается повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 ($244,0 \pm 29,7$ и $109,3 \pm 16,4$ пг/мл), при $p < 0,05$ и эндотелина-1 ($6,51 \pm 1,2$ пг/мл), при $p < 0,05$, в то время как показатели витамина D находятся ниже референсных значений ($21,88 \pm 2,2$ нг/мл), при $p < 0,05$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром; хронический коронарный синдром; инфаркт миокарда; стентирование коронарных артерий; цитокины; эндотелиальная дисфункция.

ACUTE CORONARY SYNDROME, CYTOKINE PROFILE AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MIDDLE-AGED MEN

© Vladimir S. Vasilenko¹, Elena A. Kournikova², Vadim A. Gostimsky¹, Elena L. Belyaeva², Sergei V. Shenderov², Olga P. Gurina¹, Alexander E. Blinov¹, Olga N. Varlamova¹, Elena A. Dementieva¹, Yulia S. Ananyeva³

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

² City hospital № 26. Kostyushko st., 2. Saint-Petersburg, 196247

³ Saint-Petersburg State University of Economics. Griboyedov Canal, 30/32. Saint-Petersburg, 191023

Contact information: Vadim A. Gostimsky — Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Received: 15.08.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. It has now been established that inflammatory cytokines are involved in all stages of the development of coronary heart disease. Endothelial dysfunction also plays a separate role in atherogenesis, and in patients with vitamin D deficiency in the body, the risk of developing vascular accidents is much higher than in healthy patients. The levels of cytokines, endothelin-1, VEGF-A, homocysteine and vitamin D were determined in 45 patients aged 45 to 59 years with acute coronary syndrome. The mean age of the patients was 55.9 ± 3.7 years. Patients aged 55–59 years (73.3%) prevailed. Compared with the data of the control group, patients with acute coronary syndrome have an increase in the levels of IL-4 and IL-8 (244.0 ± 29.7 and 109.3 ± 16.4 pg/ml), at $p < 0.05$ and endothelin-1 (6.51 ± 1.2 pg/ml), at $p < 0.05$, while vitamin D values are below the reference values (21.88 ± 2.2 ng/ml), at $p < 0.05$.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; myocardial infarction; coronary artery stenting; cytokines; endothelial dysfunction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным ВОЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является наиболее частой причиной смерти (16%) среди взрослого населения. В XXI веке именно на ИБС пришелся максимальный рост смертности, достигнув 8,9 млн случаев в 2019 году [28].

В структуре заболеваний в Российской Федерации болезни сердечно-сосудистой системы также находятся на лидирующих позициях, наблюдаясь в 19,1% от всех заболеваний [2], а в структуре смертности в РФ по данным Росстата в 2018 году пришлось более половины случаев на сердечно-сосудистые заболевания, а от инфаркта миокарда умерло 54 427 человек. По сравнению с США и Европой в РФ в 3 раза выше смертность от ИБС и в 2 раза выше распространенность данной патологии [21, 23].

Воспаление играет одну из основных ролей в развитии инфаркта миокарда (ИМ), а именно в формировании альтерации, некроза, репарации, атеротромбоза и исхода заболевания [11]. У пациентов с ИБС воспаление является локальным процессом, развивающимся в пределах сосудистой стенки, и характеризуется повышением в периферической крови медиаторов и маркеров воспаления [15].

К воспалительным маркерам, ассоциированным с атеросклерозом, относят ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α , а к противовоспалительным — ИЛ-4, ИЛ-10 [10, 18, 24].

Цитокины регулируют воспалительный ответ, образование и дестабилизацию атеросклеротических бляшек [9]. Развитие острого коронарного синдрома (ОКС) характеризуется гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов на фоне угнетения противовоспалительных цитокинов [14].

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) является плеiotропным цитокином, который индуцирует

экспрессии провоспалительных генов ИЛ-1 β , ИЛ-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 и MMPs в различных клетках [3]. В первые сутки ИМ уровень ФНО α уже превышает нормальные значения и достигает своего пика к 7-м суткам от начала развития сосудистой катастрофы, постепенно снижаясь к 21-му дню [7]. При нестабильной стенокардии (НС) по сравнению со стабильной ИБС отмечается повышение ФНО α в 1,5–2,5 раза, причем уровень цитокина зависит от функционального класса стенокардии, чем тяжелее функциональный класс стенокардии, тем выше уровень ФНО α [7].

Интерлейкин-8 — хемоаттрактант для лейкоцитов и других типов клеток [33]. ИЛ-8 присутствует в атеросклеротической бляшке, и его уровень повышается у пациентов с гиперхолестеринемией и при ОКС без подъема сегмента ST [29]. За счет усиления экстравазации лейкоцитов и адгезивности эндотелиальных клеток, ИЛ-8 обладает выраженными проатерогенными свойствами, также за счет ингибирования TIMP-1, ИЛ-8 приводит к прогрессированию развития нестабильности атеросклеротической бляшки [29].

Интерлейкин-4 — плеiotропный Th2-интерлейкин, который усиливает аутокринное и паракринное иммунодемпфирующее действие на макрофаги и Т-лимфоциты [13]. ИЛ-4 подавляет синтез ФНО α и ИЛ-1 β , увеличивает экстравазацию лейкоцитов и их задержку в стенке артерий за счет экспрессии VCAM-1 в эндотелиальные клетки [13].

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом наблюдаются более высокие уровни ИЛ-4, чем у больных без ранее перенесенного ИМ [17]. Чем выше функциональный класс стенокардии, тем ниже уровень ИЛ-4, а при стенокардии покоя наблюдаются минимальные показатели ИЛ-4 в периферической крови [19]. У пациентов с ОКС наблюдаются более высокие

уровни ИЛ-4 по сравнению с пациентами с хроническим коронарным синдромом (ХКС) [4, 8].

Эндотелиальная дисфункция также является довольно значимым предиктором развития атеросклероза и агрегационных способностей тромбоцитов [6, 12, 16].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из факторов ангиогенеза, регулирующим проницаемость сосудистой стенки, вызывает пролиферацию эндотелиальных клеток и неоваскуляризацию гладкомышечных тканей [34]. VEGF-A рассматривается как маркер нарушения ангиогенной функции эндотелия, который регулирует рост, гомеостаз, проницаемость и вазодилатацию сосудов [31]. Повышение уровня VEGF-A в периферической крови носит компенсаторный характер в ответ на системное воспаление [32].

В силу паракринных эффектов VEGF-A улучшает сердечную функцию после перенесенного ИМ. При стабильной ИБС повышение VEGF-A ассоциируется с повышением выживаемости. При плановом стентировании коронарных артерий (КА) нарастание уровня VEGF ассоциировано с имплантацией стента, а при экстренном — с воспалительным процессом [20].

Одним из маркеров определения прогноза у больных с ССЗ также является гомоцистеин [26]. Гомоцистеин имеет обширный спектр влияния на сосудистую стенку. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови увеличивает риск развития атеросклеротических процессов в интима артерий. У пациентов с ИМ при обструктивном поражении коронарных артерий наблюдаются более высокие уровни гомоцистеина в плазме крови, чем у пациентов без обструкции венечных артерий [1, 5].

За последние 15 лет подтверждена связь между уровнем витамина D и смертностью от ССЗ [22]. В исследовании NHANES, включающем 3408 человек, было выявлено увеличение смертности как от всех причин, так и от ССЗ [27]. Метаанализ клинических исследований показал, что у пациентов с пониженным уровнем витамина D риск развития ИМ и ранней сердечной смерти выше на 30 и 40% соответственно по сравнению с пациентами с повышенными уровнями витамина D [25]. При системном воспалении и ОКС наблюдается дефицит витамина D в организме человека [30].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО α , противовоспалительного ИЛ-4, маркеров дисфункции эндотелия, та-

ких как эндотелин-1, гомоцистеин и VEGF-A, а также оценка уровня витамина D у мужчин среднего возраста с ОКС, развившемся в нестабильную стенокардию.

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 г. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих центров. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Исследование проводилось в период с 2019 по 2021 год в условиях СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» с постепенным набором материала с составлением итоговых групп пациентов.

В исследование были включены 45 мужчин в возрасте 45–59 лет с острым коронарным синдромом, не развившимся в инфаркт миокарда, которым выполнено по результатам коронароангиографии стентирование коронарных артерий, и 33 мужчины в возрасте 45–59 лет с хроническим коронарным синдромом, которым выполнено плановое (этапное) стентирование коронарных артерий. Группу контроля составили 36 практически здоровых мужчин среднего возраста (45–59 лет).

Критерии исключения: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, хроническая болезнь почек, требующая проведения заместительной почечной терапии, текущие воспалительные заболевания, вазоспастический и некоронарогенный характер ИБС.

Всем пациентам осуществлено комплексное клиническое обследование. В соответствии с задачами исследования перед выполнением коронароангиографии пациентам проводилось определение в крови противовоспалительных цитокинов и противовоспалительного цитокина (ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-4), эндотелина-1, VEGF-A, гомоцистеина и витамина D. Уровни ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-4, эндотелина-1, VEGF-A, витамина D и эндотелина-1 в сыворотке крови у обследуемых больных определяли в первые сутки от поступления перед выполнением коронароангиографии. Забор крови у пациентов производили из локтевой вены в количестве 10 мл в пробирки, не содержащие антикоагулянт в день поступления. Сыворотку крови отделяли центрифугированием в течение 10 минут при 3000 оборотах в минуту. Хранили сыворотку при температуре –78 °C.

Использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8» и «ИФА-TNF-alpha» фирмы ООО «Цитокин» Санкт-Петербург, Axis Homocysteine Enzyme Immunoassay (Axis-Shield, Соединенное королевство, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), VEGF-A (eBioscience (Bender MedSystems) Австрия, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), 25ОН Vitamin D Total ELIS (Diasource, Бельгия, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), Quantikine ELISA Endothelin-1 Immunoassay (Enzo LifeScience, США, поставщик ЗАО «БиоХимМак»), на аппарате «Униплан» фирмы «Пикон».

Селективная коронароангиография проводилась в первые сутки от поступления в стационар по стандартной методике в условиях рентгеноперационной на аппарате Innova 3100 фирмы General Electric (США) трансрадиальным доступом. В качестве рентгеноконтрастного вещества использовался неионный низкоосмолярный (661 мОсм/кг) препарат. При анализе коронароангиографии оценивали тип кровоснабжения миокарда, диаметр, степень стенозирования коронарных артерий. Протяженность и степень стенозирования венечных артерий измерялись с помощью программно-аппаратного продукта INNOVA 3100.

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 $p \leq 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования вошли 45 пациентов с ОКС, в данной группе было выполнено первичное стентирование гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Средний возраст больных составил $55,9 \pm 3,7$ года. Преобладали пациенты в возрасте 55–59 лет (73,3%). У всех пациентов ОКС развился в нестабильную стенокардию со стабилизацией на уровне стенокардии напряжения I функционального класса. Все пациенты поступали в отделение кардиологической реанимации. Среднее значение систолического АД в момент поступления составило $136,14 \pm 25,45$ мм рт.ст., диастолического АД — $82,18 \pm 23,50$ мм рт.ст. Среднее значение ЧСС — $79,93 \pm 12,54$ ударов в минуту.

Пациенты данной группы имели сохраненную и промежуточную фракцию выброса ЛЖ (48–62%). Однако преобладала промежуточная фракция выброса (в 84,4% от всех наблюдений).

Группу сравнения составили 33 пациента с хроническим коронарным синдромом, в данной группе было выполнено плановое стентирование гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Средний возраст больных составил $55,2 \pm 1,05$ лет. Преобладали пациенты в возрасте 55–59 лет (72,7%). Все пациенты данной группы поступали в кардиологическое отделение. Среднее значение систолического АД в момент поступления составило $131,48 \pm 10,45$ мм рт.ст., диастолического АД — $76,73 \pm 9,41$ мм рт.ст. Среднее значение ЧСС — $70,00 \pm 7,47$ ударов в минуту.

Все пациенты данной группы имели сохраненную фракцию выброса ЛЖ.

В группу контроля вошли 36 практически здоровых мужчин среднего возраста без ИБС.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели уровней цитокинов, эндотелина-1, VEGF-A, гомоцистеина и витамина D в исследовательской группе, группе сравнения и в группе контроля

	Группа исследования (n = 45)	Группа сравнения (n = 33)	Контрольная группа (n = 36)
ИЛ-4 (0–4 пг/мл*)	$244,0 \pm 29,7^{****}$	$3,73 \pm 0,12^{***}$	$1,87 \pm 0,10$
ИЛ-8 (0–10 пг/мл*)	$109,3 \pm 16,4^{****}$	$7,63 \pm 0,67^{**}$	$5,6 \pm 0,36$
ФНОα (0–6 пг/мл*)	$3,25 \pm 0,3^{***}$	$2,06 \pm 0,29$	$1,47 \pm 0,23$
Эндотелин-1 (1–3 пг/мл*)	$6,51 \pm 1,2^{**}$	$3,07 \pm 0,16^{***}$	$1,98 \pm 0,06$
VEGF-A (0–42,6 нг/мл*)	$43,65 \pm 10,26$	$34,5 \pm 5,3$	$24,77 \pm 1,43$
Гомоцистеин (5–15 ммоль/л*)	$14,20 \pm 0,7^{***}$	$15,6 \pm 0,74^{***}$	$9,66 \pm 0,44$
Витамин D (30–100 нг/мл*)	$21,88 \pm 2,2^{****}$	$21,6 \pm 0,8^{****}$	$64,4 \pm 2,15$

Примечания: различия относительно контрольной группы статистически значимы **** — при $p \leq 0,0001$; *** — при $p \leq 0,001$; ** — при $p \leq 0,01$, * — норма, по данным лаборатории.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В группе исследования, пациенты которой поступали в клинику с диагнозом острый коронарный синдром с развитием в последующем в нестабильную стенокардию, установлено статистически значимое повышение (относительно группы сравнения) как провоспалительных (ИЛ-8 $109,3 \pm 16,4$ относительно $7,63 \pm 0,67$ пг/мл ($p \leq 0,001$ при $t=7,5$) и ФНО α $3,25 \pm 0,3$ относительно $2,06 \pm 0,29$ пг/мл ($p \leq 0,01$ при $t=2,85$)), так и противовоспалительного ИЛ-4 ($244,0 \pm 29,7$ относительно $3,73 \pm 0,12$ пг/мл ($p \leq 0,001$ при $t=10,1$)). По сравнению с группой контроля в группе пациентов с ОКС также отмечается повышение уровня ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО α .

По сравнению с группой сравнения в группе исследования наблюдалось статистически значимое повышение уровня эндотелина ($6,51 \pm 1,2$ относительно $3,07 \pm 0,16$ пг/мл ($p \leq 0,01$, при $t=2,84$)). Средние уровни гомоцистеина и VEGF как в группе исследования, так и в группе сравнения находились в пределах референсных значений. А уровни витамина D в обеих группах пациентов с ИБС находились ниже референсных показателей ($p \leq 0,0001$ по сравнению с контрольной группой).

ВЫВОДЫ

1. Повышение провоспалительных цитокинов у пациентов с ОКС обусловлено активным воспалительным процессом, а повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 носит компенсаторный характер и стабилизирует течение заболевания.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца как с острой, так и с хронической коронарной патологией, отмечается дефицит витамина D.

3. У пациентов с острым коронарным синдромом отмечается статистически значимое повышение эндотелина в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ишемической болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 2.
2. Алтарев С.С., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Недельные ритмы общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2012; 1: 35–7.
3. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Креативная кардиология. 2013; 1: 14–22.
4. 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): 43–0. <https://doi.org/10.17816/PED12343-50>
5. Воробьева Д.А., Лугачева Ю.Г., Капилевич Н.А. и др. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при не-обструктивном и обструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(2): 41–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3939.
6. Галенко А.С., Лосева К.А., Рыбин Е.В. Эндотелий — ключ к решению проблемы кардиоваскулярных заболеваний, так или нет? Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(4): 115–28.
7. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 3: 26–34.
8. Гостимский В.А., 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. <https://doi.org/10.17816/PED1225-12>.
9. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. Кардиология. 2012; 7: 22–8.
10. 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.
11. Литвин Е.И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома. Врачебная практика. 2005; 4: 31–4.
12. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. Педиатр. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
13. 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.
14. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном

- синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 5: 15–9.
15. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра анти-тел к *Helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2011; 6(92): 43–6.
 16. Полозова Э.И., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. Медицинская иммунология. 2020; 22(2): 221–30. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926.
 17. Прасолов А.В., Князева Л.А., Князева Л.И. и др. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в зависимости от терапии. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16(2): 146–7.
 18. 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.
 19. Рогаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. и др. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2017; 95(3): 238–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244>.
 20. Сенькина Е.И., Козлов К.Л., Тишко В.В. и др. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в развитии рестеноза в стенке. Клиническая геронтология. 2008; 24(7-8): 45–51.
 21. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив. 2011; 83(1): 7–12.
 22. Artaza J.N., Mehrotra R., Norris K.C. Vitamin D and the Cardiovascular System. Clinical Journal of American Society Nephrology. 2009; 4: 1515–22.
 23. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(10): 56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
 24. Boekholdt S.M., Peters R.J., Hack C.E. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2004; 24(8): 1503–8.
 25. Brondum-Jacobsen P., Benn M., Jensen G.B. et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2012; 32(11): 2794–2802. DOI: 10.1161/ATV-BAHA.112.248039.
 26. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. Journal of the American Medical Association. 1997; 277(22): 1775–81. DOI: 10.1001/jama.1997.03540460039030.
 27. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S. et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2009; 57: 1595–1603. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
 28. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
 29. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. American Journal of Clinical Pathology. 2006; 125(6): 906–13.
 30. Murr C., Pilz S., Grammer T.B. et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012; 50(12): 2205–12.
 31. Page A.V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence. 2013; 15(4): 507–16.
 32. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? Pulmonary Circulation. 2018; 8(1): 1–18.
 33. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999; 147(2): 213–25.
 34. Szabo P., Lantos J., Nagy L. et al. L-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016; 52(6): 721–8. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2013; 2. (in Russian).
2. Altarev S.S., Pomeschkina S.A., Barbarash O.L. Nedel'nyye ritmy obshchei smernosti i smernosti ot serdechno-sosudistykh zabolevanii [Weekly rhythms of total mortality and mortality from cardiovascular diseases]. Klinicheskaya meditsina. 2012; 1: 35–7. (in Russian).
3. Bulaeva N.I., Goluhova E.Z. Jendotelial'naja disfunkcija i oksidativnyj stress: rol' v razvitanii kardiovaskul'noj patologii [Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular pathology]. Kreativnaja kardiologija. 2013; 1: 14–22. (in Russian).
4. Vasilenko V.S., Kurnikova E.A., Gostimskij V.A. i dr. Urovni IL-4, IL-8 i FNO- α u muzhchin srednego vozrasta

- so stentirovannymi koronarnymi arterijami posle povtornoj revaskuljarizacii miokarda [IL-4, IL-8, and TNF- α levels in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization]. *Pediatr.* 2021; 12(3): 43–0. <https://doi.org/10.17816/PED12343-50>. (in Russian).
5. Vorob'eva D.A., Lugacheva Ju.G., Kapilevich N.A. i dr. Sravnitel'nyj analiz protromboticheskoj aktivnosti u pacientov s infarktom miokarda pri neobstruktivnom i obstruktivnom ateroskleroticheskom porazhenii koronarnyh arterij [Comparative analysis of prothrombotic activity in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2021; 26(2): 41–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3939. (in Russian).
 6. Galenko A.S., Loseva K.A., Rybin E.V. Endotelij — klyuch k resheniyu problemy kardiovaskulyarnyh zabolevanij, tak ili net? [Endothelium is the key to solving the problem of cardiovascular diseases, right or not?]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021; 3(4): 115–28. (in Russian).
 7. Gordeeva E.K., Kade A.H. Korrekciya citokinovogo i gormonal'nogo disbalansa pri lechenii stabil'noj stenokardii naprjazhenija [Correction of cytokine and hormonal imbalance in the treatment of stable exertional angina]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018; 3: 26–34. (in Russian).
 8. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyy status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnyh arterij [Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting]. *Pediatr.* 2021; 12(2): 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1225-12>. (in Russian).
 9. Kononkov V.I., Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F. i dr. Kompleks genotipov citokinov kak geneticheskij faktor riska razvitiya infarkta miokarda u muzhchin evropeoidnogo naselenija Rossii [Complex of cytokine genotypes as a genetic risk factor for the development of myocardial infarction in men of the Caucasoid population of Russia]. *Kardiologija.* 2012; 7: 22–8. (in Russian).
 10. Kuharchuk V.V., Zykov K.A., Masenko V.P. i dr. Dinamika vospalitel'nogo processa u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom i bol'nyh so stabil'noj stenokardiej [Dynamics of the inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and patients with stable angina pectoris]. *Kardiologicheskij vestnik.* 2007; 2(14): 48–55. (in Russian).
 11. Litvin E.I. Rol' mediatorov vospalenija v patogeneze ostrogo koronarnogo sindroma Vrachebnaja praktika [The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of acute coronary syndrome Medical practice]. 2005; 4: 31–4 (in Russian).
 12. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportmenov igrovyyh vidov sporta [The role of endothelial damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. *Pediatr.* 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62. (in Russian).
 13. Nikolaeva A.M., Babushkina N.P., Rjabov V.V. Nekotorye pro- i protivovospalitel'nye citokiny, polimorfnye varianty ih genov i postinfarktnoe remodelirovanie serdca [Some pro- and anti-inflammatory cytokines, polymorphic variants of their genes and postinfarction heart remodeling]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2020; 25(10): 232–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4007. (in Russian).
 14. Oganov R.G., Zakirova N.Je., Zakirova A.N. i dr. Immunovospalitel'nye reakcii pri ostrom koronarnom sindrome [Immunoinflammatory reactions in acute coronary syndrome]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.* 2007; 5: 15–9. (in Russian).
 15. Pavlov O.N. Svjaz' vospalenija s rostom titra antitel k helicobacter pylori pri ostrom koronarnom sindrome [The relationship of inflammation with the increase in the titer of antibodies to helicobacter pylori in acute coronary syndrome]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2011; 6(92): 43–6. (in Russian).
 16. Polozova Je.I., Puzanova E.V., Ses'kina A.A. Rol' immunologicheskikh narushenij, jendotelial'noj disfunkcii i gemostaticheskikh rasstrojstv v geneze arterial'noj gipertenzii pri metabolicheskom sindrome [The role of immunological disorders, endothelial dysfunction and hemostatic disorders in the genesis of arterial hypertension in metabolic syndrome]. *Medicinskaja immunologija.* 2020; 22(2): 221–30. DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-1926. (in Russian).
 17. Prasolov A.V., Knjazeva L.A., Knjazeva L.I. i dr. Izmenenie pokazatelej citokinovogo statusa u bol'nyh IBS: stabil'noj stenokardiej naprjazhenija II-III funkcionalnogo klassa v zavisimosti ot terapii [Changes in cytokine status in patients with coronary artery disease: stable exertional angina II-III functional class depending on therapy]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2009; 16(2): 146–7. (in Russian).
 18. Ragino Ju.I., Volkov A.M., Chernjavskij A.M. Aktivnost' vospalitel'no-destruktivnyh izmenenij v processe formirovaniya nestabil'noj ateroskleroticheskoj bljashki [The activity of inflammatory-destructive changes in the process of formation of an unstable atherosclerotic plaque]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2007; 9: 62–7. (in Russian).
 19. Rogatkina A.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. i dr. Vospalitel'nye citokiny i signal'nye sistemy mononuklearnih kletok perifericheskoj krovi pri ishemichejskoj bolezni serdca [Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in ischemic heart disease]. *Klinicheskaja medicina.* 2017; 95(3): 238–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244>. (in Russian).

20. Sen'kina E.I., Kozlov K.L., Tishko V.V. i dr. Rol' vaskulojendotelial'nogo faktora rosta v razvitii restenoza v stente Klinicheskaja gerontologija [The role of vasculo-endothelial growth factor in the development of restenosis in the stent]. 2008; 24(7-8): 45–51. (in Russian).
21. Shal'nova S.A., Deev A.D. Ishemicheskaja bolezni' serdca v Rossii: rasprostranennost' i lechenie (po dannym kliniko-jepidemiologicheskikh issledovanij) [Ischemic heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies)]. Tera-pevticheskij arhiv. 2011; 83(1): 7–12. (in Russian).
22. Artaza J.N., Mehrotra R., Norris K.C. Vitamin D and the Cardiovascular System. Clinical Journal of American Society Nephrology. 2009; 4: 1515–22.
23. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139(10): 56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
24. Boekholdt S.M., Peters R.J., Hack C.E. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2004; 24(8): 1503–8.
25. Brondum-Jacobsen P., Benn M., Jensen G.B. et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2012; 32(11): 2794–2802. DOI: 10.1161/ATV-BAHA.112.248039.
26. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. Journal of the American Medical Association. 1997; 277(22): 1775–81. DOI: 10.1001/jama.1997.03540460039030.
27. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S. et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and allcause mortality in older U.S. adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2009; 57: 1595–1603. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
28. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
29. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. American Journal of Clinical Pathology. 2006; 125(6): 906–13.
30. Murr C., Pilz S., Grammer T.B. et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012; 50(12): 2205–12.
31. Page A.V. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. Virulence. 2013; 15(4): 507–16.
32. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? Pulmonary Circulation. 2018; 8(1): 1–18.
33. Reape T.J., Groot P.H.E. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis. 1999; 147(2): 213–25.
34. Szabo P., Lantos J., Nagy L. et al. l-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2016; 52(6): 721–8. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008.