



## Сывороточные уровни цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий

Воробьева Д. А.<sup>1</sup>, Кологривова И. В.<sup>1</sup>, Сусллова Т. Е.<sup>1</sup>, Рябов В. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** В сравнительном аспекте изучить концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном (ИМБОКА) и обструктивном поражении коронарных артерий (ИМОКА) в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включено 40 пациентов с инфарктом миокарда (19 пациентов в основной группе и 21 пациент в группе контроля), из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента с диагностированным острым миокардитом. Образцы крови брали при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сут. от момента госпитализации, а также через 1 год наблюдения. Проанализировано 23 параметра с использованием мультиплексного анализа и системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), а также диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II.

**Результаты.** Согласно результатам мультиплексного анализа сыворотки крови исследуемых групп пациентов, было выявлено сопоставимое повышение провоспалительных цитокинов CCL-15, CCL-26, CCL-27 в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения, а также противовоспалительных и регенераторных цитокинов CXCL-12, TPO в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения. У пациентов ИМБОКА определялись более высокие концентрации следующих провоспалительных цитокинов: IL-16 при поступлении ( $p=0,03$ ), IL-20 на 2-е и 4-е сут. раннего постинфарктного периода ( $p=0,005$  и  $p=0,03$ ), а также CCL-15 на 4 и 7 сут. ( $p=0,05$  и  $p=0,02$ ). Через 1 год наблюдения среди провоспалительных цитокинов было отмечено большее повышение CCL-21 ( $p=0,02$ ) у пациентов основной группы. Также у пациентов ИМБОКА определялось большее повышение TPO при поступлении и на 2-е сут. ( $p=0,02$  и  $p=0,02$ ), SCF — на 7-е сут. и через 1 год наблюдения ( $p=0,04$  и  $p=0,04$ ), а цитокина LIF на 4-е сут. раннего постинфарктного периода ( $p=0,007$ ). В противоположность этому у пациентов ИМОКА определялось большее повышение уровня CXCL-12 при поступлении ( $p=0,04$ ). Вместе с тем у пациентов ИМБОКА выявлен более высокий уровень С-реактивного белка в 1-е сут. от начала заболевания, а через 1 год наблюдения более высокое относительное содержание моноцитов.

**Заключение.** Несмотря на сопоставимое повышение у пациентов обеих групп цитокинов CCL-8, CCL-13, CCL-26, CCL-27, у пациентов ИМБОКА определялось большее повышение провоспалительных цитокинов IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, а также CXCL-12, LIF, TPO, SCF, которые обладают противовоспалительной и регенераторной активностью. Через 1 год наблюдения у пациентов ИМБОКА отмечалось значимое повышение CCL-21 и SCF при сопоставимом повышении других провоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп. Бóльшее повышение провоспалительных цитокинов у пациентов ИМБОКА может говорить о более агрессивном течении атеросклероза и приводить к дестабилизации бляшек с последующим развитием ишемического события.

**Ключевые слова:** необструктивный атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, воспаление, цитокины.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-315-90106.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov под номером NCT03572023.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

Воробьева Д. А.\* — м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6425-8949, Кологривова И. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Сусллова Т. Е. — к.м.н., в.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
darya.lipnyagova@yandex.ru

иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СРБ — С-реактивный белок, CCL-1 — цитокин человека I-309, CCL-8 — хемокиновый лиганд 8, CCL-13 — хемокиновый лиганд 13, CCL-15 — лейкотаксин-1, CCL-17 — хемокин лиганда 17, CCL-21 — вторичный хемокин лимфоидной ткани 21, CCL-24 — зотаксин-2, CCL-26 — зотаксин-3, CCL-27 — кожный хемоаттрактант Т-клеток, IL — интерлейкин, LIF — лейкоз-ингибирующий фактор, SCF — растворимый фактор стволовых клеток, CXCL-5 — эпителиальный активирующий нейтрофилы пептид 78, CXCL-12 — хемокин лиганда 12, CXCL-13 — хемоаттрактант В-лимфоцитов 1, TPO — тромбопоэтин.

Рукопись получена 08.08.2021

Рецензия получена 23.08.2021

Принята к публикации 02.12.2021



**Для цитирования:** Воробьева Д. А., Кологривова И. В., Сусллова Т. Е., Рябов В. В. Сывороточные уровни цитокинов у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4633. doi:10.15829/1560-4071-2021-4633

## Serum cytokines levels in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive coronary arteries

Vorobyova D. A.<sup>1</sup>, Kologrivova I. V.<sup>1</sup>, Suslova T. E.<sup>1</sup>, Ryabov V. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To compare the concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with myocardial infarction with non-obstructive (MINOCA) and obstructive coronary arteries (MIOCA) in the early postinfarction period and after 1-year follow-up.

**Material and methods.** The study included 40 patients with myocardial infarction (experimental group, 19 patients; control group, 21 patients). Three (15,7%)

patients with diagnosed acute myocarditis were excluded from the final analysis. Blood samples were taken upon admission, on the 2<sup>nd</sup>, 4<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days from hospitalization, and also after 1-year follow-up. Twenty-three parameters were analyzed using multiplex analysis and the Multiplex Instrument FLEXMAP 3D system (Luminex Corporation), as well as the MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II.

**Results.** According to multiplex analysis of blood serum of the studied groups, a comparable increase in proinflammatory cytokines CCL-15, CCL-26, CCL-27 in the early postinfarction period and after 1-year follow-up, as well as anti-inflammatory and regenerative cytokines CXCL-12, TPO in the early postinfarction period and after 1-year follow-up. In patients with MINOCA, higher concentrations of the following proinflammatory cytokines were determined: IL-16 upon admission ( $p=0,03$ ), IL-20 on days 2 and 4 of the early postinfarction period ( $p=0,005$  and  $p=0,03$ ), as well as CCL-15 on days 4 and 7 ( $p=0,05$  and  $p=0,02$ ). After 1-year follow-up, among the proinflammatory cytokines, a greater increase in CCL-21 ( $p=0,02$ ) was noted in the patients of experimental group. Also, in patients with MINOCA, a greater increase in TPO was determined upon admission and on the 2<sup>nd</sup> day ( $p=0,02$  and  $p=0,02$ ), SCF — on the 7<sup>th</sup> day and after 1-year follow-up ( $p=0,04$  and  $p=0,04$ ), and LIF on the 4<sup>th</sup> day of early postinfarction period ( $p=0,007$ ). In contrast, MINOCA patients showed a greater increase in CXCL-12 levels upon admission ( $p=0,04$ ). At the same time, patients with MINOCA showed a higher level of C-reactive protein on the 1<sup>st</sup> day, as well as a higher relative monocyte count after 1-year follow-up.

**Conclusion.** Despite a comparable increase in the cytokines CCL-8, CCL-13, CCL-26, CCL-27 in patients of both groups, in patients with MINOCA there was a greater increase in proinflammatory cytokines IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, and also CXCL-12, LIF, TPO, SCF, which have anti-inflammatory and regenerative activity. After 1 year follow-up, MINOCA patients showed a significant increase in CCL-21 and SCF, with a comparable increase in other proinflammatory cytokines in patients of both groups. A greater increase in proinflammatory cytokines in patients with MINOCA may indicate a more aggressive atherosclerosis course and lead to plaque destabilization followed by ischemic event.

Инфаркт миокарда (ИМ) с необструктивным поражением коронарных артерий (акронимы: MINOCA, ИМБОКА) является важной и, как стало понятно после внедрения в рутинную практику инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ), нередкой клинической проблемой. По данным крупных регистров острого ИМ (ОИМ) частота встречаемости патологии соответствует 5-15% [1, 2]. Пациенты с ИМБОКА, в отличие от пациентов с ОИМ при обструктивном поражении коронарных артерий (ИМОКА), представляют гетерогенную группу больных, что обусловлено множеством механизмов развития ишемического события [2, 3]. Одним из таких механизмов является разрыв атеросклеротической бляшки, который приводит к развитию ОИМ 1 типа [3].

Njort M, et al. (2019) показали, что пациенты ИМБОКА могут характеризоваться большей провоспалительной предрасположенностью, чем пациенты ИМОКА, что отражается в изменении концентрации циркулирующих биомаркеров [4]. Однако анализ цитокинов в этом исследовании проводился лишь через 3 мес. от ишемического события, когда пациентам уже было назначено медикаментозное лечение согласно национальным рекомендациям по острому коронарному синдрому, что могло способствовать уменьшению выраженности асептического воспаления. В другом исследовании Lopez-Pais J, et al. (2020) выявили, что пациенты ИМБОКА характеризуются повышенной хронической провоспалительной активностью, что проявляется в высокой распространенности таких состояний, как аллергия, аутоиммунные заболевания и заболевания соединительной ткани [5].

**Keywords:** non-obstructive coronary artery atherosclerosis, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, inflammation, cytokines.

**Relationships and Activities.** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant № 19-315-90106.

**Trial ID:** NCT03572023 (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Vorobeva D. A.\* ORCID: 0000-0001-6425-8949, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Suslova T. E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author:

darya.lipnyagova@yandex.ru

**Received:** 08.08.2021 **Revision Received:** 23.08.2021 **Accepted:** 02.12.2021

**For citation:** Vorobyova D. A., Kologrivova I. V., Suslova T. E., Ryabov V. V. Serum cytokines levels in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4633. doi:10.15829/1560-4071-2021-4633

Simsek EC, et al. (2021) обнаружили выраженную эндотелиальную дисфункцию у пациентов ИМБОКА в сравнении со стабильными пациентами при необструктивном поражении коронарных артерий, что также свидетельствует в пользу наличия хронического воспаления в стенке коронарных сосудов [6].

Воспаление дестабилизирует атеросклеротические бляшки и увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. В двух независимых исследованиях с применением внутрисосудистого ультразвукового метода выявлено, что ~40% пациентов с разрывом бляшек являются пациенты ИМБОКА [7]. Стало понятно, что степень стеноза не является показателем, позволяющим судить о риске развития неблагоприятных коронарных событий, а решающее значение приобретает структурный состав бляшек. Изучение патофизиологических процессов, в частности, воспалительной активности при атеросклерозе, будет способствовать идентификации больных, которые относятся к группе повышенного риска и нуждаются в более интенсивном лечении факторов риска атеросклероза [8]. Клетки, участвующие в патогенезе атеросклероза, активируются цитокинами, которые влияют на развитие и течение заболевания. Провоспалительные цитокины способствуют прогрессированию атеросклероза, а противовоспалительные цитокины — стабилизации бляшек [9]. Следует заметить, что эти закономерности, в большинстве своем, установлены для больных со стенозирующим поражением коронарных артерий.

Вместе с тем, отсутствуют данные, посвященные изучению про- и противовоспалительных марке-

ров, в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ИМБОКА и через 1 год наблюдения у этой группы больных. Можно предположить, что пациенты ИМБОКА в период ОИМ будут иметь более выраженное повышение провоспалительных цитокинов в сравнении с пациентами ИМОКА, поэтому данная гипотеза была проверена в настоящей работе.

Цель исследования: в сравнительном аспекте изучить концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИМ при ИМБОКА и ИМОКА в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения.

### Материал и методы

Выполнено нерандомизированное открытое контролируемое исследование, которое зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT03572023. Исследование разрешено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 164 от 23.11.2017г. Все пациенты, последовательно поступающие и включенные в исследование в 2017–2018гг, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения для основной группы (ИМБОКА):

- 1) Пациенты старше 18 лет с диагнозом первичного ОИМ. Диагноз ОИМ устанавливался согласно Третьему универсальному определению ИМ [10];
- 2) Умеренный и высокий сердечно-сосудистый риск осложнений по шкале GRACE;
- 3) Проведение иКАГ в течение 24 ч от начала заболевания;
- 4) Необструктивный коронарный атеросклероз по данным иКАГ (стеноз <50%).

Критерии включения для группы сравнения (ИМОКА):

- 1) Пациенты старше 18 лет с диагнозом первичного ОИМ. Диагноз ОИМ устанавливался согласно Третьему универсальному определению ИМ [8];
- 2) Проведение иКАГ в течение 24 ч от начала заболевания;
- 3) Умеренный и высокий сердечно-сосудистый риск согласно шкале GRACE;
- 4) Стенозирующий атеросклероз одной коронарной артерии. Эндоваскулярная реваскуляризация (стентирование) одной коронарной артерии (стеноз  $\geq 75\%$ ), проведенная в течение 24 ч от развития ишемического события.

Критерии исключения для основной и контрольной групп:

- 1) Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе (стентирование, аортокоронарное шунтирование).

В исследование включено 40 пациентов с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST (19 пациентов в основной группе и 21 пациент в группе срав-

нения). После проведения дифференциального диагноза из заключительного анализа было исключено 3 (15,7%) пациента, у которых был диагностирован острый миокардит, подтвержденный с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и эндомиокардиальной биопсии. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты в стационаре получали терапию острого коронарного синдрома согласно национальным рекомендациям: двойная дезагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота; клопидогрел/тикагрелор), низкомолекулярные гепарины, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны.

Проведение расширенного мультиплексного анализа выполнялось в сыворотке крови. Образцы периферической венозной крови собирали при поступлении, на 2-е, 4-е и 7-е сут. от момента госпитализации, а также через 1 год наблюдения. Образцы сывороток крови хранились при  $-40^{\circ}\text{C}$  до окончательного анализа. В сыворотке крови было определено содержание следующих показателей: вторичный хемокин лимфоидной ткани 21 (CCL-21), хемоаттрактант В-лимфоцитов 1 (CXCL-13), кожный хемоаттрактант Т-клеток (CCL-27), эпителиальный активирующий нейтрофилы пептид 78 (CXCL-5), eotaxin-2 (CCL-24), eotaxin-3 (CCL-26), цитокин человека I-309 (CCL-1), интерлейкин 16 (IL-16), IL-20, IL-21, IL-23, IL-28A, IL-33, лейкоингибирующий фактор (LIF), хемокиновый лиганд 8 (CCL-8), хемокиновый лиганд 13 (CCL-13), лейкоактин-1 (CCL-15), растворимый фактор стволовых клеток (SCF), хемокин лиганда 12 (SDF-1/CXCL-12), хемокин лиганда 17 (CCL-17), тромбopoэтин (TPO). Суммарно проанализировано 23 параметра с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck KGaA, Milliplex, Германия).

Исследование также включало проведение общего анализа крови, оценку содержания С-реактивного белка (СРБ), тропонина I, липидного спектра. Анализ липидного спектра проводился в сыворотке крови при поступлении с использованием энзимно-колориметрического метода («Диакон», Россия).

Анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA 10.0, а также StatTech v. 2.1.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Проверка гипотезы нормального распределения исследуемых параметров осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q25; Q75)). Для качественных показателей указывали  $n$  (%), где  $n$  — абсолютное число, % — относительная

Таблица 1

## Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Показатель	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
Мужчины, n (%)	7 (43,7)	17 (80,9)	0,02
Возраст, Ме (Q25; Q75)	66,0 (54; 71)	60 (56; 68)	0,33
Гипертоническая болезнь, n (%)	13 (81,3)	16 (76,1)	0,71
Дислипидемия, n (%)	14 (87,5)	17 (80,9)	0,89
Ожирение, n (%)	4 (25)	11 (52,3)	0,15
Наследственность*	7 (43,7)	13 (61,9)	0,27
Курение, n (%)	5 (31,3)	11 (52,3)	0,26
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	0	4 (19,0)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме (Q25; Q75)	71,5 (54,0; 80,0)	79,0 (65,0; 89,0)	0,20
Стенокардия в анамнезе, n (%)	10 (62,5)	6 (28,5)	0,04
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (5,2)	2 (9,5)	0,71
Периферический атеросклероз, n (%)	4 (25)	7 (33,3)	0,58
Время поступления в стационар, мин, Ме (Q25; Q75)	390 (146,5; 870)	180 (98; 240)	0,02
STEMI, n (%)	10 (62,5)	19 (90,4)	0,01
Риск по шкале GRACE, Ме (Q25; Q75)	2,0 (2,0; 3,5)	2,3 (2,0; 5,0)	0,26
ТЛТ на ДГЭ, проведена/эффективная	3 (18,7/18,7)	11 (52,3)/7 (33,3)	0,007
ЗКК по данным иКАГ (TIMI II), n (%)	9 (56,3)	1 (4,7)	0,01
ИНЛС ЛЖ, баллы	1,0 (1,0; 1,2)	1,2 (1,2; 1,5)	0,04
ФВ ЛЖ, %	60,0 (45,0; 60,0)	56,0 (50,0; 60,0)	0,51

**Примечание:** \* — отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии.

**Сокращения:** ДГЭ — догоспитальный этап, ЗКК — замедление коронарного кровотока, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМБОКА — инфаркт миокарда с не obstructивным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с obstructивным поражением коронарных артерий, ИНЛС ЛЖ — индекс нарушения локального сокращения левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, STEMI — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

величина в процентах. Номинативные данные были проанализированы с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и двустороннего точного теста Фишера (при ожидаемых частотах  $<5$ ). В связи с тем, что изучаемые величины не подчинялись нормальному закону распределения, для оценки различий в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена использовали для оценки взаимосвязи между признаками. Значение  $p < 0,05$  рассматривалось как статистически значимое.

## Результаты

Согласно результатам мультиплексного анализа сыворотки крови исследуемых групп пациентов, было выявлено сопоставимое повышение провоспалительных цитокинов CCL-15, CCL-26, CCL-27 в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения, а также противовоспалительных и регенераторных цитокинов CXCL-12, TPO в раннем постинфарктном периоде и через 1 год наблюдения. В таблице 2 представлены результаты мультиплексного анализа сыворотки крови для тех параметров, по ко-

Таблица 2

## Мультиплексный анализ сыворотки крови пациентов исследуемых групп

Показатель (норма)	Сутки	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
CCL-8, пг/мл (20,8-43,1)	1	45,9 (41,2; 56,9)	44,3 (28,3; 47,1)	0,49
	2	47,7 (43,1; 53,8)	42,5 (36,1; 45,2)	0,06
	4	44,9 (40,8; 56,4)	44,8 (39,6; 47,5)	0,49
	7	39,8 (27,1; 63,3)	48,9 (45,1; 54,4)	0,44
	1 год	50,8 (40,8; 64,4)	49,5 (40,3; 52,3)	0,54
CCL-13, пг/мл (19,3-52,2)	1	53,3 (37,6; 103,1)	70,5 (35,8; 90,6)	0,92
	2	57,4 (50,0; 93,3)	50,3 (35,9; 63,1)	0,19
	4	63,0 (49,2; 82,8)	65,3 (47,6; 78,3)	0,97
	7	67,9 (61,3; 131,5)	64,6 (49,1; 79,2)	0,31
	1 год	61,6 (42,2; 86,3)	48,3 (39,4; 70,8)	0,48

Таблица 2. Продолжение

Показатель (норма)	Сутки	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
CCL-15, пг/мл (720,5-1285,0)	1	4931,0 (3317,5; 7496,5)	3022,5 (2006,0; 4574,0)	0,12
	2	5683,5 (3284,0; 7168,0)	3500,0 (2901,0; 4098,0)	0,19
	4	5261,0 (3355,0; 6171,0)	2606,0 (2389,0; 3851,0)	0,05
	7	4906,5 (4199,5; 5733,5)	3732,0 (2653,0; 3951,0)	0,02
	1 год	3694,0 (2623,5; 5428,0)	2657,0 (2154,0; 3319,0)	0,19
CCL-21, пг/мл (134,5-311,5)	1	96,9 (38,4; 192,9)	193,8 (165,1; 200,9)	0,08
	2	171,0 (144,7; 221,3)	154,9 (73,3; 174,9)	0,18
	4	161,0 (84,0; 231,4)	152,9 (143,3; 261,4)	0,97
	7	210,7 (113,7; 275,6)	110,2 (84,5; 196,2)	0,26
	1 год	184,7 (135,4; 267,0)	90,5 (4,0; 148,9)	0,02
CCL-26, пг/мл (7,0-15,5)	1	64,4 (58,5; 73,6)	66,1 (58,6; 98,8)	0,57
	2	70,1 (65,3; 78,3)	58,9 (55,2; 68,9)	0,08
	4	75,5 (61,8; 92,1)	67,3 (60,1; 72,2)	0,35
	7	70,3 (63,9; 79,7)	62,6 (58,5; 79,2)	0,14
	1 год	76,1 (67,4; 93,8)	66,4 (60,2; 74,7)	0,07
CCL-27, пг/мл (407,5-717,5)	1	799,5 (427,7; 1327,0)	877,6 (670,3; 1800,0)	0,62
	2	962,9 (722,8; 1267,5)	1033,8 (654,9; 1502,1)	0,71
	4	888,5 (650,6; 1192,1)	1021,9 (716,5; 1504,0)	0,53
	7	851,8 (746,1; 1193,0)	1004,7 (892,4; 1141,4)	0,16
	1 год	797,6 (422,6; 1114,1)	1000,4 (777,5; 1471,2)	0,22
CXCL-12, пг/мл (371,0-624,0)	1	3491,0 (2768,0; 4471,0)	4617,0 (3934,0; 5020,0)	0,04
	2	2979,5 (1682,0; 3731,5)	3164,0 (2037,0; 4591,0)	0,48
	4	3108,5 (1713,0; 4660,0)	3709,5 (2779,0; 4421,0)	0,56
	7	4013,0 (2278,0; 5006,0)	4080,0 (2974,0; 4604,0)	0,74
	1 год	3473,0 (2809,5; 4486,0)	3538,0 (2806,0; 4700,0)	0,97
IL-16, пг/мл (12,5-102,0)	1	10,2 (1,2; 14,9)	2,3 (1,2; 6,7)	0,03
	2	5,6 (1,1; 14,9)	5,4 (1,2; 12,0)	0,48
	4	5,8 (1,5; 23,9)	5,3 (2,8; 12,7)	0,48
	7	2,5 (0,1; 3,6)	2,1 (1,1; 4,5)	0,23
	1 год	2,2 (0,1; 9,3)	0,1 (1,9; 3,4)	0,40
IL-20, пг/мл (7,3-102,0)	1	59,2 (46,8; 84,1)	48,9 (48,1; 60,8)	0,25
	2	63,5 (50,5; 90,2)	40,0 (28,8; 48,9)	0,005
	4	54,3 (45,0; 70,5)	43,5 (41,7; 51,1)	0,03
	7	57,9 (45,7; 73,3)	55,3 (38,9; 58,8)	0,34
	1 год	58,2 (43,7; 76,6)	56,9 (42,6; 69,6)	0,92
LIF, пг/мл (14,4-102,0)	1	24,2 (20,3; 28,0)	21,6 (20,3; 22,7)	0,35
	2	24,0 (19,9; 26,5)	22,0 (19,1; 24,5)	0,50
	4	24,4 (22,4; 34,2)	21,2 (18,6; 22,2)	0,007
	7	20,7 (20,1; 25,4)	19,9 (18,2; 24,1)	0,26
	1 год	22,2 (20,3; 28,6)	19,7 (17,4; 20,9)	0,11
TPO, пг/мл (102,0-177,0)	1	558,8 (401,3; 668,4)	392,3 (277,8; 442,8)	0,02
	2	457,0 (405,1; 710,2)	362,2 (300,7; 437,4)	0,02
	4	450,8 (392,1; 514,4)	366,9 (292,5; 513,3)	0,24
	7	442,5 (406,9; 563,8)	413,7 (282,0; 495,9)	0,14
	1 год	403,7 (324,9; 495,15)	345,5 (303,7; 427,6)	0,34
SCF, пг/мл (45,1-102,0)	1	14,6 (6,8; 21,7)	10,2 (2,9; 21,1)	0,48
	2	16,8 (8,4; 27,5)	7,2 (4,2; 20,5)	0,18
	4	15,4 (2,2; 49,5)	8,5 (2,9; 14,3)	0,18
	7	24,7 (11,3; 47,5)	7,2 (5,1; 14,5)	0,04
	1 год	20,7 (8,4; 35,1)	7,7 (3,6; 18,9)	0,04

**Сокращения:** ИМБОКА — инфаркт миокарда с неструктурным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, CCL-8 — хемокиновый лиганд 8, CCL-13 — хемокиновый лиганд 13, CCL-15 — лейкоцитактин-1, CCL-21 — вторичный хемокин лимфоидной ткани 21, CCL-26 — эутоксин-3, CCL-27 — кожный хемоаттрактант Т-клеток, CXCL-12 — хемокин лиганда 12, LIF — лейкоз-ингибирующий фактор, TPO — тромбопоэтин, SCF — растворимый фактор стволовых клеток, IL — интерлейкин.



Таблица 3

## Лабораторные показатели крови

Показатель (норма)	Сутки	ИМБОКА, n=16	ИМОКА, n=21	p-value
Тропонин I, нг/мл (0,00-0,040)	2	0,5 (0,1; 8,3)	4,9 (1,0; 25,2)	0,02
	4	0,4 (0,07; 1,7)	0,7 (0,5; 4,4)	0,04
	7	0,08 (0,02; 0,2)	0,4 (0,2; 0,9)	0,0003
	1 год	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)	0,50
Лейкоциты *10Е9/л (4,0-9,0)	1	9,4 (6,8; 11,0)	10,3 (8,8; 12,5)	0,30
	2	8,6 (6,6; 9,4)	9,0 (7,4; 10,5)	0,27
	4	7,5 (6,9; 9,0)	8,1 (6,1; 10,2)	0,74
	7	7,7 (6,8; 8,5)	8,0 (6,1; 9,8)	0,87
	1 год	6,0 (4,6; 7,4)	6,3 (5,8; 7,9)	0,43
Лимфоциты, % (19,0-40,0)	1	22,00 (18,0; 28,0)	19,1 (16,3; 31,6)	0,92
	2	31,0 (24,0; 36,0)	24,6 (19,5; 30,4)	0,09
	4	29,5 (24,2; 34,5)	28,0 (20,8; 35,4)	0,61
	7	30,2 (19,8; 34,0)	31,0 (23,7; 38,0)	0,24
	1 год	33,6 (29,9; 39,3)	30,0 (28,2; 35,0)	0,58
Моноциты, % (3,0-11,0)	1	7,9 (5,8; 11,0)	6,7 (4,7; 7,8)	0,12
	2	9,3 (7,3; 12,2)	7,6 (5,7; 8,6)	0,07
	4	10,1 (8,0; 11,1)	8,6 (7,1; 10,0)	0,06
	7	8,5 (7,1; 10,5)	10,0 (8,3; 11,0)	0,37
	1 год	11,5 (8,1; 12,5)	8,0 (7,1; 10,1)	0,02
Нейтрофилы, % (47,0-72,0)	1	61,3 (56,0; 71,7)	72,1 (57,9; 76,6)	0,23
	2	57,0 (47,7; 72,0)	68,6 (56,4; 70,2)	0,17
	4	52,5 (48,3; 68,0)	62,6 (54,5; 66,3)	0,32
	7	51,9 (47,1; 58,1)	56,7 (50,1; 62,0)	0,28
	1 год	50,6 (45,6; 54,8)	55,7 (48,8; 58,0)	0,13
Тромбоциты *10Е9/л (180-350)	1	259,5 (200,8; 289,0)	228,0 (193,0; 264,0)	0,20
	2	244,5 (224; 279,5)	212,0 (180,0; 240,0)	0,03
	4	267,5 (236,5; 289,0)	224 (193,0; 239,0)	0,01
	7	241,5 (212,0; 283,0)	224,0 (198,5; 261,5)	0,22
	1 год	249,2 (198,0; 289,0)	227,0 (192,0; 262,0)	0,42
Холестерин, ммоль/л	1	4,8 (4,2; 6,2)	4,5 (3,9; 4,9)	0,17
	1 год	4,4 (3,6; 5,7)	3,6 (2,9; 4,3)	0,01
Триглицериды, ммоль/л	1	1,4 (0,9; 2,5)	1,7 (1,1; 2,0)	0,88
	1 год	1,1 (0,7; 1,7)	1,2 (0,7; 1,6)	0,84
ХС-ЛВП, ммоль/л	1	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (1,1; 1,3)	0,58
	1 год	1,4 (1,2; 1,8)	1,1 (0,9; 1,2)	0,01
ХС-ЛНП, ммоль/л	1	2,7 (2,3; 4,0)	2,6 (2,2; 2,8)	0,23
	1 год	2,4 (1,5; 3,8)	1,5 (1,3; 2,1)	0,12
ЛНП/ЛВП	1	2,8 (1,6; 3,0)	2,1 (1,8; 2,3)	0,39
	1 год	1,7 (0,78; 2,6)	1,48 (0,9; 2,3)	0,82
СРБ, мг/л	1	16,5 (3,8; 30,0)	4,4 (3,8; 5,0)	0,05
	4	14,0 (4,8; 18,7)	4,7 (3,9; 12,8)	0,11
	7	5,3 (3,3; 10,0)	4,0 (3,5; 13,1)	0,84
	1 год	3,7 (2,8; 10,1)	3,1 (2,0; 4,0)	0,23

**Сокращения:** ИМБОКА — инфаркт миокарда с неструктивным атеросклерозом коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, СРБ — С-реактивный белок, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

торым были обнаружены изменения у пациентов исследуемых групп.

При сравнительном анализе сывороточных уровней исследуемых цитокинов выявлено, что у пациентов ИМБОКА определялись более высокие концен-

трации следующих провоспалительных цитокинов: IL-16 при поступлении ( $p=0,03$ ), IL-20 на 2-е и 4-е сут. раннего постинфарктного периода ( $p=0,005$  и  $p=0,03$ ), а также CCL-15 на 4-е и 7-е сут. ( $p=0,05$  и  $p=0,02$ ). Через 1 год наблюдения среди провос-

Таблица 4

## Корреляционный анализ взаимосвязей сывороточного уровня LIF и тропонина I у пациентов ИМБОКА

	Тропонин 2 сут.	Тропонин 4 сут.	Тропонин 7 сут.
LIF при поступлении	-0,42*	-0,57	-0,62
LIF (2 сут.)	-0,71	-0,66	-0,93
LIF (4 сут.)	-0,67	-0,60	-0,55*
LIF (7 сут.)	-0,93	-0,53*	-0,62*
LIF (через 1 год)	-0,68	-0,63	-0,52

Примечание: \* — корреляционная взаимосвязь статистически не значима,  $p > 0,05$ .

Сокращение: LIF — лейкоз-ингибирующий фактор.

палительных цитокинов было отмечено более выраженное повышение CCL-21 ( $p=0,02$ ) у пациентов основной группы. По прочим провоспалительным цитокинам различий не выявлено (табл. 2).

Согласно анализу противовоспалительных и регенераторных цитокинов у пациентов ИМБОКА определялось более выраженное повышение ТРО при поступлении и на 2-е сут. ( $p=0,02$  и  $p=0,02$ ), SCF — на 7-е сут. и через 1 год наблюдения ( $p=0,04$  и  $p=0,04$ ), а цитокина LIF — на 4-е сут. раннего постинфарктного периода ( $p=0,007$ ). В противоположность этому у пациентов ИМОКА определялось большее повышение уровня CXCL-12 при поступлении ( $p=0,04$ ). По прочим противовоспалительным цитокинам различий не выявлено (табл. 2).

При изучении лабораторных данных сыворотки крови выявлено, что пациенты ИМБОКА имели сывороточный уровень тропонина I на 2-е, 4-е и 7-е сут. статистически ниже, чем у пациентов ИМОКА, что связано с меньшим размером ОИМ. Анализ липидного спектра показал, что в раннем постинфарктном периоде различий не выявлено, однако через 1 год наблюдения пациенты основной группы не достигли целевых значений содержания холестерина на липопротеинов низкой плотности и имели более высокие значения общего холестерина и холестерина на липопротеинов высокой плотности в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем у пациентов ИМБОКА выявлен более высокий уровень СРБ в 1-е сут. от начала заболевания, а через 1 год наблюдения более высокое относительное содержание моноцитов. По прочим исследуемым биомаркерам различий выявлено не было. Лабораторные показатели крови представлены в таблице 3.

При проведении корреляционного анализа лабораторных данных и результатов мультиплексного исследования сыворотки крови у пациентов ИМБОКА выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь IL-16 с уровнем нейтрофилов при поступлении ( $r=0,60$ ,  $p=0,04$ ) и через 1 год наблюдения ( $r=-0,58$ ,  $p=0,04$ ), а также с уровнем лейкоцитов через 1 год ( $r=-0,82$ ,  $p=0,004$ ). Кроме того, уровень СРБ через 1 год наблюдения отрицательно коррелировал с уровнем

IL-16 при поступлении ( $r=-0,72$ ,  $p=0,04$ ), на 2-е ( $r=-0,79$ ,  $p=0,02$ ) и 4-е сут. ( $r=-0,79$ ,  $p=0,02$ ). Уровень цитокина ТРО коррелировал с уровнем нейтрофилов при поступлении ( $r=0,75$ ,  $p=0,005$ ). Также выявлены многочисленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем LIF и содержанием тропонина I как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения (табл. 4).

## Обсуждение

В нашей работе впервые было проведено расширенное комплексное исследование цитокинов и хемокинов в раннем и отдаленном постинфарктных периодах у пациентов ИМБОКА в сравнении с пациентами ИМОКА и показано более выраженное изменение цитокинового профиля именно при отсутствии стенозирующего поражения коронарных сосудов. Мы выявили сопоставимое повышение содержания цитокинов CCL-26, CCL-27, которые обладают провоспалительной активностью, что, вероятно, может говорить о схожих механизмах, протекающих при атеросклерозе. Однако статистически значимые межгрупповые различия мы выявили только по следующим цитокинам: IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, ТРО, SCF, CXCL-12, LIF. Наиболее вероятно, именно они вовлечены в модуляцию воспаления при ИМБОКА.

Известно, что провоспалительный цитокин IL-16 является мощным хемоаттрактантом для периферических иммунных клеток, а также индуцирует экспрессию провоспалительных факторов [11]. Данные о роли IL-16 у пациентов с ОИМ в целом, и с ИМБОКА в частности, ограничены. Однако, согласно источникам литературы, данный цитокин коррелирует с уровнем СРБ, лейкоцитами, нейтрофилами, а увеличение его концентрации может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор [12]. В нашем исследовании мы подтвердили вовлеченность IL-16 в развитие воспаления в раннем постинфарктном периоде у пациентов с ИМБОКА, показав наличие положительной корреляционной взаимосвязи между его концентрацией и относительным содержанием нейтрофилов.

Выявленная отрицательная взаимосвязь с уровнем СРБ и нейтрофилов через 1 год наблюдения может объясняться тем, что хемоаттрактантные свойства IL-16 в отдаленные сроки после ИМБОКА могут быть направлены на Т-регуляторные лимфоциты (Treg), которые оказывают широкий спектр иммуносупрессорных эффектов, таким образом, подавляя развитие воспаления [13].

IL-20, как и IL-16, является провоспалительным цитокином, который обладает атерогенным эффектом, вызывая микроваскулярные поражения, за счет индукции ангиогенеза в гипоксической ткани, а при ОИМ способствует апоптозу кардиомиоцитов и усиливает реперфузионное повреждение миокарда [14, 15].

Имеются сведения, что некроз кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде способствует высвобождению провоспалительных цитокинов [16]. Учитывая, что концентрация тропонина I и, соответственно, размер поражения миокарда были выше в группе ИМОКА, возникает противоречие между выявленной гиперпродукцией IL-16, IL-20 и более низким уровнем некроза у пациентов с ИМБОКА. На наш взгляд, одним из возможных объяснений данного феномена можно рассматривать более высокую продукцию провоспалительных цитокинов у пациентов с ИМБОКА за счет более активно протекающих процессов воспаления в атеросклеротической бляшке или стенке сосуда.

Кроме того, мы выявили увеличение содержания хемокина CCL-21 (6Ckine/Exodus-2), обладающего провоспалительной активностью, у пациентов ИМБОКА. CCL-21, в отличие от IL-16 и IL-20, не отражает степень повреждения миокарда, а является индикатором прогрессирования и нестабильности бляшек [17, 18]. Согласно нашим данным (табл. 2), содержание CCL-21 было в пределах референсных значений. Вероятно, это связано с тем, что основное количество CCL-21 находилось в тканях локализации воспалительного процесса (миокарде). Более высокое повышение CCL-21 через 1 год наблюдения может говорить о продолжающемся воспалении в стенках сосудов пациентов с ИМБОКА. В пользу данной гипотезы свидетельствует и тот факт, что у пациентов ИМБОКА также наблюдалось большее повышение относительного содержания моноцитов и не были достигнуты целевые значения липидного спектра, в отличие от контрольной группы (табл. 3).

CCL-15 является провоспалительным хемокином, который ускоряет рекрутирование макрофагов в бляшки, усиливает продукцию металлопротеазы-9 из макрофагов и тем самым ускоряет дестабилизацию и разрыв фиброзной покрышки бляшки [19, 20]. С учетом большего повышения CCL-15 у пациентов ИМБОКА в сравнении с контрольной группой, он может способствовать прогрессированию воспале-

ния и дестабилизации бляшки у этой группы больных. Кроме того, данный цитокин также увеличивает протромботическую активность, индуцируя экспрессию тканевого фактора [20], что может объяснять природу увеличения протромботической активности у пациентов ИМБОКА [21].

Кроме провоспалительных цитокинов, у пациентов ИМБОКА было выявлено также повышение противовоспалительных и регенераторных цитокинов. Один из таких цитокинов — LIF, который является критическим модулятором восстановления тканей, способствует уменьшению зоны ОИМ, а также индуцирует регенерацию миокарда [22, 23]. В нашем исследовании мы впервые провели изучение содержания LIF у пациентов с ОИМ. Неожиданным оказалось увеличение уровня LIF именно у пациентов ИМБОКА. Учитывая выявленные отрицательные корреляционные связи содержания LIF с уровнем тропонина I в данной группе пациентов (табл. 4), повышение выработки его продукции можно рассматривать в качестве протективного механизма, направленного на ограничение зоны инфаркта.

Еще одним противовоспалительным цитокином, содержание которого было выше у пациентов основной группы, является цитокин ТРО, ответственный за созревание мегакариоцитов, а также стимуляцию гемопоэза других кроветворных ростков [24]. Ранее было выявлено, что пациенты ИМБОКА характеризуются большей протромботической активностью, по сравнению с больными с ИМОКА [21]. Однако в нашем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи между уровнем ТРО и содержанием тромбоцитов. В небольшой работе Liu L, et al. (2017г) показали, что уровень ТРО был выше у пациентов с острыми травмами и пневмонией, по сравнению с пациентами с ОИМ. Сердечно-сосудистое событие авторы отнесли к заболеваниям с низким уровнем воспаления и выявили, что ТРО коррелирует с уровнем лейкоцитов, но не тромбоцитов [25]. Это согласуется с нашими данными, в соответствии с которыми концентрация ТРО коррелировала с уровнем лейкоцитов при поступлении. Кроме того, ТРО также может способствовать уменьшению повреждения миокарда в результате ишемии/реперфузии миокарда как *in vitro*, так и *in vivo*, что проявляется в уменьшении зоны некроза и ускорении восстановления функции желудочков после ишемии [26]. Поэтому повышение содержания ТРО у пациентов основной группы также может носить протективный характер, подобно увеличению уровня LIF.

SCF является хемоаттрактантом, который мобилизует стволовые клетки костного мозга и улучшает восстановление сердца после ОИМ. Он обнаруживается в периферической крови у пациентов в раннем постинфарктном периоде, однако его высвобождение не связано с острым повреждением миокарда,



т.к. согласно данным литературы SCF обнаруживается на всех стадиях ИБС [27]. Можно предположить, что SCF также обладает кардиопротективным свойством при ИМБОКА, однако патофизиологический эффект его увеличения в данной когорте больных пока не описан и требует дальнейшего изучения. Кроме того, повышение SCF как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения, может также говорить о противовоспалительных механизмах, направленных на ограничение хронического воспаления у пациентов ИМБОКА.

CXCL-12, также известный как SDF-1, является противовоспалительным цитокином, который обладает кардиопротекторным свойством, способствуя уменьшению рубцовой ткани, улучшению функции сердца и увеличению ангиогенеза [24, 28]. Вероятно, более высокие значения данного цитокина у пациентов ИМБОКА связаны с большим повреждением миокарда.

Кроме того, для пациентов с ИМБОКА наличие хронического воспаления было показано ранее [4, 6]. При этом очагами воспаления у пациентов с ИМБОКА могут являться как нестенозирующие атеросклеротические бляшки, так и дисфункциональное микрососудистое русло [4-6]. Так, было выявлено повышение концентрации СРБ, снижение резерва коронарного кровотока и взаимосвязь с хроническим воспалением у пациентов со стабильной стенокардией без стенозирующего атеросклероза [29]. Наличие микрососудистой дисфункции не исключалось у пациентов ИМБОКА с повышенными провоспалительными цитокинами через 3 мес. от индексного события и обсуждалось в позиционном документе по коронарной микрососудистой дисфункции [5, 30].

На данном этапе нашей работы представляется затруднительным разграничить два типа воспаления (в результате атеросклероза или микроваскулярной дисфункции), т.к. для установления диагноза микроваскулярной дисфункции необходимо дополнительное неинвазивное обследование. Однако с учетом того, что 56% пациентов с ИМБОКА имели замедление коронарного кровотока по данным иКАГ (TIMI 2) отвергать гипотезу развития воспаления на фоне микроваскулярной дисфункции нельзя. Кроме того, повышение противовоспалительных цитокинов как в раннем постинфарктном периоде, так и через 1 год наблюдения может быть также объяснено противовоспалительными механизмами, направленными на уменьшение воспаления при микрососудистой и эндотелиальной дисфункции. Нельзя исключить, что структурно измененные бляшки и изменения в ми-

кроциркуляторном русле оказывают комплексное влияние на возникновение и поддержание провоспалительного фона при ИМБОКА.

Таким образом, на небольшой выборке больных нам удалось выявить более высокое содержание провоспалительных, ряда противовоспалительных и регенераторных цитокинов у пациентов ИМБОКА в острый период ОИМ и через 1 год наблюдения, что может указывать на наличие хронического воспаления в данной когорте больных, способствовать неблагоприятному течению атеросклероза, а также усугублять состояние микроваскулярной дисфункции. Проспективные исследования, посвященные лечению пациентов ИМБОКА, ранее не проводились. Однако полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения данного вопроса, поскольку пациентам с ИМБОКА может потребоваться более агрессивное лечение, в т.ч. направленное на подавление воспалительного процесса. Необходимо проведение исследования большей мощности для фенотипирования воспаления при ИМБОКА и выявления ключевых цитокинов, ответственных за дестабилизацию бляшек у этих больных.

**Ограничения исследования.** Небольшая выборка больных. Пациентам не приводилась оптическая когерентная томография.

### Заключение

По результатам исследования у пациентов с ИМ при необструктивном и обструктивном поражениях коронарных артерий выявлены различия в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ранний постинфарктный период и через 1 год наблюдения. Несмотря на сопоставимое повышение у пациентов обеих групп цитокинов CCL-8, CCL-13, CCL-26, CCL-27, у пациентов ИМБОКА определялось более выраженное повышение провоспалительных цитокинов IL-16, IL-20, CCL-15, CCL-21, а также CXCL-12, LIF, TPO, SCF, которые обладают противовоспалительной и регенераторной активностью. Через 1 год наблюдения у пациентов ИМБОКА отмечалось значимое повышение CCL-21 и SCF при сопоставимом повышении других провоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп. Более выраженное повышение провоспалительных цитокинов у пациентов ИМБОКА может говорить о более агрессивном течении атеросклероза и приводить к дестабилизации бляшек с последующим развитием ишемического события.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-315-90106.

## Литература/References

- Pasupathy S, Air TM, Dreyer RP, et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Hjort M, Eggers KM, Lindhagen L, et al. Increased inflammatory activity in patients 3 months after myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Clin Chem*. 2019;65:1023-30. doi:10.1373/clinchem.2018.301085.
- Lopez-Pais J, Coronel BI, Gil DG. Clinical characteristics and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): A prospective single-center study. *Cardiol J*. 2020. doi:10.5603/CJ.a2020.0146.
- Simsek EC, Sar C, Kucukokur M, et al. Endothelial dysfunction in patients with myocardial ischemia or infarction and nonobstructive coronary arteries. *J Clin Ultrasound*. 2021;49(4):334-40. doi:10.1002/jcu.22902.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
- Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an Inflamed Atherosclerotic Plaque have Increased Levels of Circulating Inflammatory Markers. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):39-46. doi:10.5551/jat.34884.
- Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016;81(11):1358-70. doi:10.1134/S0006297916110134.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- Gotshal D, Azrad M, Hamo Z, et al. IL-16 and BCA-1 Serum Levels Are Associated with Disease Severity of C. difficile Infection. *Pathogens*. 2021;10(5):631. doi:10.3390/pathogens10050631.
- Schernthaner C, Paar V, Wernly B, et al. Elevated plasma levels of interleukin-16 in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8396. doi:10.1097/MD.0000000000008396.
- Richmond J, Tuzova M, Cruikshank W, Center D. Regulation of cellular processes by interleukin-16 in homeostasis and cancer. *J Cell Physiol*. 2014;229(2):139-47. doi:10.1002/jcp.24441.
- Angeles-Martinez J, Posadas-Sánchez R, Bravo-Flores E, et al. Common Variants in IL-20 Gene are Associated with Subclinical Atherosclerosis, Cardiovascular Risk Factors and IL-20 Levels in the Cohort of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. *Biomolecules*. 2020;10(1):75. doi:10.3390/biom10010075.
- Tsai KL, Hsieh PL, Chou WC, et al. IL-20 promotes hypoxia/reoxygenation-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes by upregulating oxidative stress by activating the PKC/NADPH oxidase pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165684. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165684.
- Neri M, Fineschi V, Di Paolo M. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(1):26-36. doi:10.2174/1570161113119990003.
- Akhavanpoor M, Gleissner CA, Gorbatsch S, et al. CCL19 and CCL21 modulate the inflammatory milieu in atherosclerotic lesions. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2359-71. doi:10.2147/DDDT.S72394.
- Ueland T, Aukrust P, Caidahl K. CCL21 and prognosis in acute coronary syndrome Aging (Albany NY). 2019;11(21):9225-6. doi:10.18632/aging.102443.
- Dieden A, Malan L, Mels CMC, et al. Exploring biomarkers associated with deteriorating vascular health using a targeted proteomics chip: The SABPA study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e25936. doi:10.1097/MD.00000000000025936.
- Hyung Park K, Hoon Lee T, Woo Kim C, Kim J. Enhancement of CCL15 Expression and Monocyte Adhesion to Endothelial Cells (ECs) after Hypoxia/Reoxygenation and Induction of ICAM-1 Expression by CCL15 via the JAK2/STAT3 Pathway in ECs. *J Immunol*. 2013;190(12):6550-8. doi:10.4049/jimmunol.1202284.
- Vorobieva DA, Lugacheva YuG, Kapilevich NA, Ryabov VV. Comparative analysis of prothrombotic activity in patients with myocardial infarction with and without obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):3939. (In Russ.) Воробьева Д.А., Лугачева Ю.Г., Каплевич Н.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при неструктурном и обструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):3939. doi:10.15829/1560-4071-2021-3939.
- Zouein FA, Kurdi M, Booz GW. LIF and the heart: just another brick in the wall? *Eur Cytokine Netw*. 2013;24(1):11-9. doi:10.1684/ecr.2013.0335.
- Kanda M, Nagai T, Takahashi T, et al. Leukemia Inhibitory Factor Enhances Endogenous Cardiomyocyte Regeneration after Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156562. doi:10.1371/journal.pone.0156562.
- de Graaf CA, Metcalf D. Thrombopoietin and hematopoietic stem cells. *Cell Cycle*. 2011;10(10):1582-9. doi:10.4161/cc.10.10.15619.
- Liu L, Xu WH, Zhou LX, Yang M. Changes of Thrombopoietin Levels in Patients with Acute Inflammatory Disease and Its Significance. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;25(3):860-5. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.041.
- Wu W, Zhong W, Lang B, et al. Tang Thrombopoietin could protect cerebral tissue against ischemia-reperfusion injury by suppressing NF-κB and MMP-9 expression in rats. *Int J Med Sci*. 2018;15(12):1341-8. doi:10.7150/ijms.27543.
- Geng X, Ye J, Yeghiazarians Y, et al. Myocardial Production and Release of Stem Cell Factor Following Myocardial Infarction. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2017;7(1):77-82. doi:10.1166/jbt.2017.1543.
- Wang X, Chen Y, Kuang D, et al. The cardioprotective effects of erythropoietin in myocardial ischemic injury via upregulation of SDF-1 by JAK2/STAT3. *Int J Cardiol*. 2012;156(3):320-2. doi:10.1016/j.ijcard.2012.01.102.
- Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):660-7. doi:10.1016/j.jcmg.2012.12.011.
- Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):741-55. doi:10.1093/cvr/cvaa003.