



## Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25-44 лет

Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Денисова Д. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И.

**Цель.** Изучить ассоциацию уровней интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) с жизненным истощением (ЖИ) среди мужчин и женщин 25-44 лет г. Новосибирска.

**Материал и методы.** На базе "Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины" (Новосибирск) в течение 2013-2016 гг. проводилось одномоментное обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет одного из типичных районов г. Новосибирска. Всего было обследовано 975 лиц (403 мужчины, 530 женщин), ответ составил 71%. Общее обследование и сбор анамнеза проводились по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ "MONICA-психосоциальная (MOPSY)". Все участники исследования самостоятельно заполнили анкету "Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ)".

**Результаты.** Высокий (ВЖИ) и средний (СЖИ) уровни ЖИ преобладали среди женщин (15,7% и 40,6%), в сравнении с мужчинами (5,5% и 32,8%) ( $p < 0,001$ ). Медианные уровни IL-6 в сыворотке были выше при ВЖИ как среди лиц обоего пола 1,41 [0,70;4,60] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,20 [0,65;2,90] пг/мл и отсутствием (НЖИ) 1,12 [0,58;2,32] пг/мл ( $p < 0,01$ ), так и среди женщин с ВЖИ 1,53 [0,72;4,33] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,14 [0,63;2,36] пг/мл и НЖИ 0,95 [0,50;1,98] пг/мл ( $p < 0,05$ ). Сывороточный TNF- $\alpha$  был выше среди женщин с ВЖИ 6,01 $\pm$ 3,23 пг/мл, чем с СЖИ 5,63 $\pm$ 4,16 пг/мл и НЖИ (4,95 $\pm$ 2,85 пг/мл) ( $p = 0,025$ ). Средние уровни сывороточного MCP-1, среди лиц обоего пола, мужчин и женщин, были выше с ВЖИ (324,55 $\pm$ 161,89 пг/мл, 270,75 $\pm$ 107,92 пг/мл и 338,81 $\pm$ 171,1 пг/мл), чем с СЖИ (251,78 $\pm$ 123,4 пг/мл, 262,46 $\pm$ 134,9 пг/мл и 245,22 $\pm$ 115,61 пг/мл) и НЖИ (227,59 $\pm$ 101,03 пг/мл, 234,51 $\pm$ 104,53 пг/мл и 220,17 $\pm$ 96,81 пг/мл) ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Установлено повышение средних уровней биохимических маркеров воспаления IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 у лиц 25-44 лет с ВЖИ.

**Ключевые слова:** жизненное истощение, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, мужчины, женщины.

**Отношения и деятельность:** нет.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия.

Гафаров В. В.\* — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г.н.с., руководитель лаборатории психологических и социоло-

гических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Громова Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8313-3893, Каштанова Е. В. — д.б.н., доцент, зав. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Денисова Д. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории профилактической медицины заболеваний, ORCID: 0000-0002-2470-2133, Гагулин И. В. — с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5255-5647, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5380-9434, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, ORCID: 0000-0002-4936-8362.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
valery.gafarov@gmail.com

ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ЖИ — жизненное истощение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЖИ — нет жизненного истощения, ось НРА — ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, СЖИ — средний уровень жизненного истощения, IL — интерлейкин, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, MONICA — Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих, SE — ошибка среднего, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа.

Рукопись получена 02.11.2023

Рецензия получена 29.11.2023

Принята к публикации 30.11.2023



**Для цитирования:** Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Денисова Д. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25-44 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5674. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5674. EDN WTZHFZ

## Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25-44 years old

Gafarov V. V., Gromova E. A., Kashtanova E. V., Denisova D. V., Gagulin I. V., Polonskaya Y. V., Gafarova A. V., Ragino Yu. I.

**Aim.** To study the association of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels with vital exhaustion (VE) among men and women aged 25-44 years in Novosibirsk.

**Material and methods.** At the Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk), during 2013-2016, a cross-sectional survey of a random representative sample of people aged 25-44 years in one of the typical districts of Novosibirsk was carried out. A total of 975 individuals were examined (403 men, 530 women). The response rate was 71%. General examination and history collection were carried out according to standard methods included in the WHO

program "MONICA-psychosocial (MOPSY)". All study participants completed the Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ).

**Results.** High and medium VE prevailed among women (15,7% and 40,6%) than among men (5,5% and 32,8%) ( $p < 0,001$ ). Median serum levels of IL-6 were high VE among both sexes 1,41 [0,70;4,60] pg/ml, compared with medium VE 1,20 [0,65;2,90] pg/ml, and low VE 1,12 [0,58;2,32] pg/ml ( $p < 0,01$ ), and among women with high VE 1,53 [0,72;4,33] pg/ml, compared with medium VE 1,14 [0,63;2,36] pg/ml and low VE 0,95 [0,50;1,98] pg/ml ( $p < 0,05$ ). Serum TNF- $\alpha$  was higher among women with high VE (6,01 $\pm$ 3,23 pg/ml) than with medium VE (5,63 $\pm$ 4,16 pg/ml) and low VE

(4,95±2,85 pg/ml) (p=0,025). Mean serum MCP-1 levels among both sexes, men and women, were higher with high VE (324,55±161,89 pg/ml, 270,75±107,92 pg/ml and 338,81±171,1 pg/ml) than with medium (251,78±123,4 pg/ml, 262,46±134,9 pg/ml and 245,22±115,61 pg/ml), and low VE (227,59±101,03 pg/ml, 234,51±104,53 pg/ml and 220,17±96,81 pg/ml) (p<0,001).

**Conclusion.** An increase in the average levels of inflammation biochemical markers (IL-6, TNF-α, MCP-1) was established in individuals 25-44 years old with a high VE.

**Keywords:** vital exhaustion, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, monocyte chemoattractant protein-1, men, women.

**Relationships and Activities:** none.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Gafarov V.V.\* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Kashtanova E.V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Denisova D.V. ORCID: 0000-0002-2470-2133, Gagulin I.V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Polonskaya Y.V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

\*Corresponding author: valery.gafarov@gmail.com

**Received:** 02.11.2023 **Revision Received:** 29.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

**For citation:** Gafarov V.V., Gromova E.A., Kashtanova E.V., Denisova D.V., Gagulin I.V., Polonskaya Y.V., Gafarova A.V., Ragino Yu. I. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25-44 years old. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5674. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5674. EDN WZHFZ

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Провоспалительные цитокины TNF-α, IL-6, MCP-1, участвующие в атерогенезе, имеют независимую прогностическую ценность для будущих сердечных событий.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Результаты исследования указывают, что высоких и средний уровни жизненного истощения (ЖИ) чаще встречались среди женщин, чем среди мужчин.
- Зафиксированы достоверные ассоциативные связи высоких уровней ЖИ с повышением средних уровней TNF-α, IL-6, MCP-1 среди лиц 25-44 лет.
- Повышение средних уровней TNF-α, IL-6, MCP-1 со средним уровнем ЖИ ниже, чем при высоких уровнях ЖИ, а со средним уровнем ЖИ выше, чем при низком.

Жизненное истощение (ЖИ) характеризуется необычной утомляемостью, общим недомоганием, раздражительностью и деморализацией, и предсказывает долгосрочный риск возникновения инфаркта миокарда и фатальной ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Все больше данных свидетельствует о том, что ЖИ — это сложное состояние, включающее иммунологическую дисрегуляцию [2], и встречается среди людей, демонстрирующих неспособность справляться с длительным стрессом [3].

Биологические последствия хронического стресса, приводящие к психическим расстройствам, таким как ЖИ, до сих пор недостаточно изучены. Многие исследования сосредоточены на оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ось НРА) и различных измерениях уровня кортизола [4], и остается вопрос, как могут быть затронуты другие биологические си-

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Pro-inflammatory cytokines TNF-α, IL-6, MCP-1, involved in atherogenesis, have independent prognostic value for future cardiac events.

#### What might this study add?

- The study results indicate that high and medium levels of vital exhaustion (VE) were more common among women than among men.
- Significant associations have been recorded between high VE and an increase in the average levels of TNF-α, IL-6, MCP-1 among persons 25-44 years old.
- An increase in the average levels of TNF-α, IL-6, MCP-1 with a medium VE is lower than with high VE, and with a medium VE — higher than with a low VE.

стемы. Одним из интересных аспектов биологических последствий длительного стресса является вялотекущее воспаление [5].

Воспалительные механизмы, лежащие в основе ИБС, также признаны способствующими патогенезу ЖИ [2]. Как известно, вирусные инфекции, воспаление и эндотелиальная дисфункция участвуют в атерогенезе. Присутствие пожизненных латентных вирусов герпеса в атеросклеротических бляшках может оказывать патогенетическое действие, проникая через артериальную стенку, модифицируя липидный обмен и стимулируя выработку провоспалительных цитокинов и факторов роста [6]. Кумулятивная подверженность множественным инфекционным патогенам, известная как патогенная нагрузка, связана с повышением риска ИБС, воспаления и эндотелиальной дисфункции. Хроническое воспаление, вызванное патогенами, может быть ключевым процессом, посредством которого патогенная нагрузка связана с про-

грессированием атеросклеротического заболевания и повышенным риском будущей сердечной смерти [7].

Среди провоспалительных цитокинов многочисленные исследования были сосредоточены на том, что фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) является эндогенным пирогеном, который может вызывать воспаление, апоптотическую гибель клеток и опосредовать высвобождение различных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8 и IL-1 $\beta$ , путем стимулирования. Нарушение регуляции, особенно, перепроизводство TNF- $\alpha$ , обнаружено при различных заболеваниях человека, включая атеросклероз [8]. IL-6 представляет собой плейотропный цитокин, участвующий в атерогенезе и имеющий независимую прогностическую ценность для будущих сердечных событий [9]. Среди цитокинов моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), СС-хемокин, играет очень важную роль в сборе моноцитов и Т-лимфоцитов, регулируя как Т-хелпер-1, так и Т-хелпер-2 [10]. MCP-1 представляет собой хемокин с важными иммунными функциями, такими как способствующий атеросклерозу рекрутинг моноцитов в артериальную стенку [11].

Таким образом, целью нашего исследования стало изучение ассоциаций биохимических маркеров (IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1) с ЖИ у лиц молодого возраста.

### Материал и методы

В течение 2013-2016гг на базе "НИИТПМ" проводилось обследование случайной репрезентативной выборки лиц 25-44 лет одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002. Всего было обследовано 975 лиц (403 мужчины, 530 женщин), респонс составил 71%. Общее обследование и сбор анамнеза проводились по стандартным методикам, включенным в программу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"<sup>1</sup>. Все участники исследования самостоятельно заполнили шкалу оценки ЖИ (Maastricht Vital Exhaustion Questionnaire (MQ)) [12], включенную в программу ВОЗ "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"<sup>1</sup>. Уровень ЖИ расценивался как: нет ЖИ (НЖИ), среднее ЖИ (СЖИ), высокое ЖИ (ВЖИ).

Биохимическое исследование выполнено в НИИТПМ Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (зав. лабораторией, д.б.н. Каштанова Е. В.). У всех участников исследования кровь для биохимического анализа брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Сыворотку отделяли центрифугированием (1000 об. 15 мин), аликвотировали

(чтобы избежать цикла оттаивания/замораживания) и хранили при температуре -70° С до проведения исследования. Методом мультиплексного анализа с использованием панели NMHEMAG-34K-13 на точном флуориметре Luminex MAGPIX определяли уровни IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1. В работе использованы материалы биоколлекции НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Критериями исключения из исследования послужило выявление на скрининге следующих состояний:

1. Беременность (на момент прохождения скрининга женщин).
2. Инфекционные заболевания любой степени тяжести.
3. Аутоиммунные заболевания в анамнезе (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, заболевания щитовидной железы и т.п.).
4. Заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (острый панкреатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).
5. Заболевания печени в анамнезе (алкогольный цирроз, вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз).
6. Онкологические заболевания любой локализации.
7. Обширные травмы, произошедшие в течение 1 мес. до скрининга.
8. Постоянный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Статистический анализ был проведен с помощью программы SPSS версия 20. Данные в таблицах представлены в виде абсолютного и относительного значений (n, %), а также как  $M \pm \sigma$ , доверительный интервал (ДИ), ошибка среднего (SE). Нормальность распределения анализируемых количественных данных определялась по тесту Колмогорова-Смирнова. Переменные, с распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me[Q25;Q75]), где Me — медиана выборки. При ненормальном распределении проводили трансформацию параметров (натуральное логарифмирование) с дальнейшим сравнением логарифмированных показателей параметрическими тестами. Применялся критерий  $\chi^2$  для одной выборки. Следующим шагом проводилось сравнение средних значений выборок с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного теста Шеффе. Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$  [12].

### Результаты

Характеристики исследуемой популяции приведены в таблице 1. Различий в среднем возрасте между мужчинами ( $35,1 \pm 5,8$  лет) и женщинами ( $35,5 \pm 6,1$  лет) не было:  $p > 0,05$ . Анализ был основан на разделении участников исследования на 3 категории: субъекты с НЖИ (51,6%), субъекты с СЖИ

<sup>1</sup> World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.

Таблица 1

Характеристика выборки мужчин и женщин 25-44 лет, г. Новосибирска

Параметры	Оба пола	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет, M±σ	35,37±6	35,1±5,8	35,5±6,1	>0,05
НЖИ, n (%)	481 (51,6)	249 (61,8)	232 (43,8)	<0,001
СЖИ, n (%)	347 (37,2)	132 (32,8)	215 (40,6)	
ВЖИ, n (%)	105 (11,2)	22 (5,4)	83 (15,6)	
ИЛ-6, пг/мл, Me [Q25;Q75]	1,24 [0,63;2,7]	1,4 [0,72;3,5]	1,08 [0,55;2,22]	<0,05
Фактор некроза опухоли-альфа, пг/мл, M±σ	5,53±3,5	5,71±3,6	5,39±3,5	>0,05
Моноцитарный хемотаксический белок 1, пг/мл, M±σ	241,19±107,6	242,45±106,2	240,22±108,8	>0,05

Сокращения: ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, НЖИ — нет жизненного истощения, СЖИ — средний уровень жизненного истощения.

(37,2%), с ВЖИ (11,3%). Как с ВЖИ (15,7% vs 5,5%), так и с СЖИ (40,6% vs 32,8%) преобладали женщины в сравнении с мужчинами (p<0,001) (табл. 1).

Мы не установили статистических различий средних уровней провоспалительных цитокинов между мужчинами и женщинами. Медиана ИЛ-6 плазмы крови среди участников составила 1,24 [0,63;2,7] пг/мл, и среди мужчин — 1,4 [0,72;3,5] пг/мл была выше, чем среди женщин — 1,08 [0,55;2,22] пг/мл (p<0,05). Средние показатели в сыворотке TNF-α среди респондентов составили 5,53±3,5 пг/мл, среди мужчин 5,71±3,6 пг/мл, среди женщин 5,39±3,5 (p>0,05). Средние показатели сывороточного MCP-1 составили среди обследуемых лиц 241,19±107,6 пг/мл, у мужчин 242,45±106,2 пг/мл, у женщин 240,22±108,8 пг/мл (p>0,05) (табл. 1).

Оценка содержания медианного уровня сывороточного ИЛ-6 (пг/мл), в зависимости от показателя уровня ЖИ, среди лиц молодого возраста выявила, что медианные уровни ИЛ-6 значимо выше при ВЖИ как среди лиц обоего пола 1,41 [0,70;4,60] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,20 [0,65;2,90] пг/мл, и НЖИ 1,12 [0,58;2,32] пг/мл (p<0,01), так и среди женщин с ВЖИ 1,53 [0,72;4,33] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,14 [0,63;2,36] пг/мл и НЖИ 0,95 [0,50;1,98] пг/мл (p<0,05) (табл. 2).

При сравнении средних уровней TNF-α у молодых женщин было установлено, что сывороточный TNF-α выше среди женщин с ВЖИ 6,01±3,23 пг/мл, чем с СЖИ 5,63±4,16 пг/мл и НЖИ 4,95±2,85 пг/мл (p=0,025) (табл. 2).

Средние уровни сывороточного MCP-1 среди лиц обоего пола выше с ВЖИ 324,55±161,89 пг/мл, чем с СЖИ 251,78±123,4 пг/мл и НЖИ 227,59±101,03 пг/мл (p<0,001) (табл. 2). Различия средних уровней сывороточного MCP-1 между лицами с ВЖИ и СЖИ составили 72,77 пг/мл (SE=13,1152; p<0,0001, 95% ДИ: 40,6170-104,9259), между ВЖИ и НЖИ — 96,96 пг/мл (SE=12,6837; p<0,0001, 95% ДИ: 65,8651-128,0583).

Среди молодых мужчин средние уровни MCP-1 в сыворотке были выше у лиц с ВЖИ 270,75±107,92 пг/мл, чем с СЖИ 262,46±134,9 пг/мл и НЖИ 234,51±104,53 пг/мл (p=0,047) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание сывороточных провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF-α и MCP-1, пг/мл), в зависимости от показателя ЖИ, среди лиц молодого возраста

Параметры	ИЛ-6, пг/мл, Me[Q25;Q75]		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	1,12 [0,58;2,32]	1,41 [0,7;3,24]	0,95 [0,50;1,98]
СЖИ	1,20 [0,65;2,90]	1,41 [0,75;4,60]	1,14 [0,63;2,36]
ВЖИ	1,41 [0,70;4,60]	1,14 [0,62;5,39]	1,53 [0,72;4,33]
	F=3,836, p<0,05	F=0,244, p=0,783	F=5,621, p<0,01
Параметры	TNF-α, пг/мл, M±σ, Me[Q25;Q75]		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	5,32±2,93	5,23 [3,24;7,74]	4,95±2,85
СЖИ	5,64±4,05	5,31 [3,14;7,6]	5,63±4,16
ВЖИ	6,12±4,27	4,74 [3,39;6,59]	6,01±3,23
	F=2,479, p=0,084	F=0,142, p=0,868	F=3,699, p=0,025
Параметры	MCP-1, пг/мл, M±σ		
	Оба пола	Мужчины	Женщины
НЖИ	227,59±101,03	234,51±104,53	220,17±96,81
СЖИ	251,78±123,4	262,46±134,9	245,22±115,61
ВЖИ	324,55±161,89	270,75±107,92	338,81±171,1
	F=29,585, p<0,001	F=3,075, p=0,047	F=30,706, p<0,001

Сокращения: ВЖИ — высокий уровень жизненного истощения, НЖИ — нет жизненного истощения, СЖИ — средний уровень жизненного истощения, ИЛ — интерлейкин, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Среди женщин 25-44 лет сывороточный уровень MCP-1 был выше у женщин с ВЖИ 338,81±171,1 пг/мл, чем с СЖИ 245,22±115,61 пг/мл и с НЖИ 220,17±96,81 пг/мл (p<0,001) (табл. 2). Различия средних уровней MCP-1 между женщинами с ВЖИ и СЖИ составили 93,59 пг/мл (SE=15,3406; p<0,001, 95% ДИ: 55,9324-131,2464) и более выраженные между ВЖИ и НЖИ — 118,64 (SE=15,1832; p<0,001, 95% ДИ: 81,3755-155,9170).

Обсуждение

В нашем исследовании мы проанализировали взаимосвязь сывороточных уровней ИЛ-6, TNF-α и MCP-1 с показателем психосоциального стресс-

са — ЖИ среди молодых людей в возрасте от 25 до 44 лет. Среди обследуемых нами лиц как высокий, так и средний уровни ЖИ чаще встречались среди женщин (15,7% и 40,6%), чем среди мужчин (5,5% и 32,8%). Наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, показавших, что ЖИ обычно наблюдается среди женщин [13], а также с теми, в которых женщины сообщали о более высоком уровне ЖИ, чем мужчины [14].

В последнее время растет понимание того, что психосоциальные факторы могут играть важную роль в развитии и прогнозе ИБС. И одним из таких факторов является относительно новая концепция — ЖИ, которое характеризуется состоянием необычной усталости, потерей энергии, повышенной раздражительности и чувством деморализации [15]. Мало что известно о механизмах, ответственных за эту связь, но иммунная активность, по-видимому, является потенциальным путем связующем ЖИ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [16].

В нашем исследовании как среди лиц обоего пола, так и наиболее значимо среди женщин была установлена связь ИЛ-6 с высокими уровнями ЖИ. Среди цитокинов ИЛ-6 известен как главный регулятор синтеза белка острой фазы, что четко продемонстрировано в гепатоцитах человека [17]. ИЛ-6 является одним из основных цитокинов, которые стимулируют ось НРА во время воспалительного стресса [18]. Также предполагается, что ИЛ-6 играет роль в механизмах, связывающих психосоциальный стресс с повышенным риском таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания [19].

В нашем исследовании среди молодых женщин было установлено, что сывороточный TNF- $\alpha$  выше среди женщин с ВЖИ, чем с СЖИ и НЖИ. Возможная причина в том, что влияние цитокиновой системы, частью которой является TNF- $\alpha$ , оказывает на метаболизм серотонина, а также на ось НРА, и может вызывать изменения в структуре и функции головного мозга, что, возможно, приводит к развитию ЖИ [2]. Существует три ведущих механизма, которые могут связать систему TNF- $\alpha$  с патофизиологией ЖИ. Периферический TNF- $\alpha$ , стимулируемый инфекцией и повреждением тканей, проникает через гематоэнцефалический барьер по быстрому пути передачи, включающему первичные афферентные нервы, медленный путь передачи или насыщаемую транспортную систему. Кроме того, однонуклеотидные полиморфизмы в промоторной области гена *TNF- $\alpha$*  могут индуцировать высокую аффинность связывания ядерных факторов с промотором TNF, что может повышать уровень транскрипционной

активности и секреции TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  может вызывать ЖИ посредством активации оси НРА, активации нейронального переносчика серотонина и активации индоламин-2,3-диоксигеназы, что приводит к истощению триптофана [8].

Мы установили, что средние уровни МСР-1 в сыворотке были выше среди лиц с ВЖИ как среди лиц обоего пола, так и отдельно среди мужчин и женщин, что согласуется с результатами Asberg M, et al., 2009 [20]. Исследователи показали, что МСР-1 может быть маркером длительного психосоциального стресса, поскольку пороговые значения 243 пг/мл для МСР-1 можно использовать для прогнозирования вероятности того, что человек будет классифицирован как больной из-за долговременных реакций на стресс, кроме того, установлено, что повышенный уровень МСР-1 связан с депрессией [21].

Подводя итоги, мы можем заключить, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов ассоциированы с ВЖИ. Конкретное понимание причинного механизма развития ЖИ является предпосылкой разработки стратегий первичной, вторичной профилактики, лечения не только в отношении психоэмоционального стресса, но и сердечно-сосудистых событий.

### Заключение

1. ВЖИ и СЖИ чаще встречались среди женщин (15,7% и 40,6%), чем среди мужчин (5,5% и 32,8%) ( $p < 0,001$ ).

2. Медианные уровни ИЛ-6 в сыворотке выше при ВЖИ как среди лиц обоего пола 1,41 [0,70;4,60] пг/мл, так и среди женщин 1,53 [0,72;4,33] пг/мл, в сравнении с СЖИ 1,20 [0,65;2,90] пг/мл и 1,14 [0,63;2,36] пг/мл, соответственно), а при СЖИ выше, чем при низком 1,12 [0,58;2,32] пг/мл и 0,95 [0,50;1,98] пг/мл, соответственно) ( $p < 0,05$ ).

3. Сывороточный TNF- $\alpha$  был выше среди женщин с ВЖИ ( $6,01 \pm 3,23$  пг/мл), чем со средним ( $5,63 \pm 4,16$  пг/мл), а при СЖИ выше, чем при НЖИ ( $4,95 \pm 2,85$  пг/мл) ( $p = 0,025$ ).

4. Средние уровни сывороточного МСР-1, среди лиц обоего пола, мужчин и женщин, были выше с ВЖИ ( $324,55 \pm 161,89$  пг/мл,  $270,75 \pm 107,92$  пг/мл и  $338,81 \pm 171,1$  пг/мл), чем с СЖИ ( $251,78 \pm 123,4$  пг/мл,  $262,46 \pm 134,9$  пг/мл и  $245,22 \pm 115,61$  пг/мл, соответственно), и низким уровнем ЖИ ( $227,59 \pm 101,03$  пг/мл,  $234,51 \pm 104,53$  пг/мл и  $220,17 \pm 96,81$  пг/мл) ( $p < 0,001$ ).

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Gafarov V, Voevoda M, Gromova E, et al. Cardiovascular diseases and vital exhaustion: longitudinal study in Russia/Siberia (WHO MONICA-Psychosocial Program). *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4-Eng):115-23. (In Russ.) Gafarov V, Voevoda M, Gromova E, et al. Сердечно-сосудистые заболевания и жизненное истощение: проспективное исследование в России/Сибири (программа ВОЗ МОНИКА-психосоциальная). *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4-Eng):115-23. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-Eng-115-123.
- Meyer T, Stanske B, Kochen MM, et al. Elevated serum levels of interleukin-10 and tumor necrosis factor  $\alpha$  [corrected] are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factors. *Psychosomatics*. 2010;51(3):248-56. doi:10.1176/appi.psy.51.3.248.
- Wekenborg MK, Künzel RG, Rothe N, et al. Exhaustion and cardiovascular risk factors: the role of vagally-mediated heart rate variability. *Ann Epidemiol*. 2023;S1047-2797(23)00182-5. doi:10.1016/j.annepidem.2023.09.008.
- Schneider S, Wettstein A, Tschacher W, et al. Longitudinal Associations Between Core Self-Evaluation, Vital Exhaustion and Hair Cortisol in Teachers and the Mediating Effects of Resignation Tendency. *Front Psychol*. 2022;13:907056. doi:10.3389/fpsyg.2022.907056.
- Wallensten J, Åsberg M, Nygren Å, et al. Possible Biomarkers of Chronic Stress Induced Exhaustion — A Longitudinal Study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153924. doi:10.1371/journal.pone.0153924.
- Altamura M, D'Andrea G, Angelini E, et al. Psychosomatic syndromes are associated with IL-6 pro-inflammatory cytokine in heart failure patients. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265282. doi:10.1371/journal.pone.0265282.
- Caldeira D, Nogueira-Garcia B. Myocardial infarction and viral triggers: what do we know by now? *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl A):A12-A16. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac122.
- Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):733. doi:10.3390/ijms17050733.
- Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818890. doi:10.3389/fcvm.2022.818890.
- Proma MA, Daria S, Nahar Z, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 levels are associated with major depressive disorder. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022;33(6):735-41. doi:10.1515/jbcpp-2021-0132.
- Jonsdottir IH, Hägg DA, Glise K, Ekman R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress. *PLoS One*. 2009;4(11):e7659. doi:10.1371/journal.pone.0007659.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Addison-Wesley, 2000. 734 p. ISBN 3827316731, 9783827316738.
- Williams JE, Mosley TH Jr, Kop WJ, et al. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1661-5. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.340.
- Miller PS, Evangelista LS, Giger JN, et al. Clinical and socio-demographic predictors of postoperative vital exhaustion in patients after cardiac surgery. *Heart Lung*. 2013;42(2):98-104. doi:10.1016/j.hrtlng.2013.01.002.
- Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Myocardial infarction, stroke and life exhaustion: the risk of development in Russia/Siberia (WHO international program "MONICA-psychosocial"). *Eurasian heart journal*. 2019;(2S):33. (In Russ.) Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Инфаркт миокарда, инсульт и жизненное истощение: риск развития в России/Сибири (международная программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(2S):33.
- Eckerle W, Koldhekar A, Muldoon M, et al. Independent Associations Between Trait-Anger, Depressive Symptoms and Preclinical Atherosclerotic Progression. *Ann Behav Med*. 2023;57(5):409-17. doi:10.1093/abm/kaac076.
- Prescott E, Holst C, Grønbaek M, et al. Vital exhaustion as a risk factor for ischaemic heart disease and all-cause mortality in a community sample. A prospective study of 4084 men and 5479 women in the Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2003;32(6):990-7. doi:10.1093/ije/dyg235.
- Sjögren E, Leanderson P, Kristenson M, Ernerudh J. Interleukin-6 levels in relation to psychosocial factors: Studies on serum, saliva, and in vitro production by blood mononuclear cells. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2006;20(3):270-8. doi:10.1016/j.bbi.2005.08.001.
- Nikbakhtzadeh M, Ranjbar H, Moradbeygi K, et al. Cross-talk between the HPA axis and addiction-related regions in stressful situations. *Heliyon*. 2023;9(4):e15525. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e15525.
- Asberg M, Nygren A, Leopardi R, et al. Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. *PLoS One*. 2009;4(1):e3590. doi:10.1371/journal.pone.0003590.
- Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, et al. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol*. 2001;88(2):196-8. doi:10.1016/s0002-9149(01)01623-x.