

для расчета риска развития осложнений у данной категории больных. Полученные в ходе исследования данные показали, что изменения содержания в сыворотке периферической крови больных исследуемой группы IL1ra, IL10, IL1 β , IL6, M-CSF были связаны с развитием осложнений (ИМ, ОНМК, ТНМК) в последующие 5 лет. Повышение уровней противовоспалительных цитокинов IL1ra, IL10 коррелировало с меньшим числом осложнений. Корреляции уровней остальных анализируемых цитокинов с риском развития осложнений ЭАГ не выявлено. Есть расхождения с некоторыми данными литературы, указывающими на связь LIF, IL1 α и др. с частотой осложнений [10, 14]. Это объясняется различиями критериев включения в разные исследования (гендерное соотношение, возраст, сопоставимая гипотензивная терапия, достижение целевых уровней АД и др.) и подчеркивает высокую значимость степени однородности группы наблюдения, влияющую на патогенетическую значимость полученных данных. Важно

отметить, что, по результатам нашего исследования, только цитокины, коррелирующие с содержанием ADMA, являются потенциальными предикторами повреждения органов-мишеней у больных ЭАГ II стадии при длительности патологии 10–14 лет (на фоне гипотензивной терапии). ADMA — метилированный аналог L-аргинина (субстрата для синтеза NO), конкурентно ингибирует функциональную активность eNOS [16], что снижает образование NO и его доступность для вазорелаксации и вазопротекции [17]. Данная патогенетическая цепочка важна, на сегодняшний день многие научные платформы подчеркивают актуальность расширения информации о роли ADMA и SDMA в развитии патологических процессов. В ходе работы определено, что M-CSF является единственным независимым критерием из спектра анализируемых цитокинов, обладающим высокой предикторной информативностью в отношении повышения риска развития ОНМК, ИМ, ТНМК у больных ЭАГ II стадии при длительности патологии 10–14 лет (на

Таблица 4. Корреляционная матрица цитокинов сыворотки периферической крови и вазоактивных веществ при ЭАГ II стадии (длительность 10–14 лет) на фоне гипотензивной терапии

	IL37	LIF	sLIFr	IGF-1	IGFBP-1	M-CSF	IL34	VEGF-A	CX3CL1	CXCL10	TGF β 1	IL17A	Эритропоэтин
AT II	-0,28 $p > 0,05$	0,51 $p < 0,05$	-0,36 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,29 $p > 0,05$	0,12 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$
ET-1	-0,41 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,28 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,22 $p > 0,05$	0,43 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,42 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,35 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$
NO	0,69 $p < 0,05$	0,42 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,18 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,39 $p > 0,05$	0,48 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$
ADMA	-0,32 $p > 0,05$	0,33 $p > 0,05$	0,49 $p > 0,05$	0,28 $p > 0,05$	0,45 $p > 0,05$	0,58 $p < 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,28 $p > 0,05$	0,22 $p > 0,05$	0,15 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$
SDMA	-0,78 $p < 0,001$	0,28 $p > 0,05$	0,45 $p > 0,05$	0,38 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,52 $p < 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,52 $p < 0,05$	0,5 $p < 0,05$	0,26 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$
eNOS	0,32 $p > 0,05$	0,38 $p > 0,05$	-0,39 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,11 $p > 0,05$	-0,18 $p > 0,05$	-0,31 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$
iNOS	-0,41 $p > 0,05$	0,28 $p > 0,05$	0,45 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	0,38 $p > 0,05$	0,17 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,69 $p < 0,01$	0,71 $p < 0,01$	0,34 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$
NT-proCNP	-0,27 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	-0,28 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,37 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,25 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$	-0,31 $p > 0,05$	-0,27 $p > 0,05$	0,52 $p < 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$
NT-proBNP	-0,78 $p < 0,01$	-0,65 $p < 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,45 $p > 0,05$	0,18 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,2 $p > 0,05$	0,33 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,12 $p > 0,05$

Примечание: данные представлены в виде коэффициента множественной корреляции, знак указывает направление связи; p — уровень значимости.

Таблица 5. Корреляционная матрица цитокинов сыворотки периферической крови и вазоактивных веществ при ЭАГ II стадии (длительность 10–14 лет) на фоне гипотензивной терапии

	IL1 β	IL1 α	IL1ra	IL18	IL18BP	IL6	sIL6r	TNF α	sTNF-R1	sVCAM-1	IL2	IL8	IL4	IL10	IFN γ
AT II	0,41 $p > 0,05$	0,34 $p > 0,05$	-0,19 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	-0,23 $p > 0,05$	0,43 $p > 0,05$	0,33 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,22 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,18 $p > 0,05$	0,37 $p > 0,05$	0,22 $p > 0,05$	-0,62 $p < 0,05$	0,16 $p > 0,05$
ET-1	0,68 $p < 0,05$	0,65 $p < 0,05$	-0,62 $p < 0,05$	0,34 $p > 0,05$	-0,36 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,36 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,25 $p > 0,05$	0,69 $p < 0,01$	0,24 $p > 0,05$	-0,36 $p > 0,05$	0,18 $p > 0,05$
NO	0,64 $p < 0,05$	0,46 $p > 0,05$	0,49 $p < 0,05$	-0,27 $p > 0,05$	0,64 $p < 0,05$	0,49 $p > 0,05$	0,33 $p > 0,05$	0,44 $p > 0,05$	-0,38 $p > 0,05$	0,25 $p > 0,05$	0,37 $p > 0,05$	-0,41 $p > 0,05$	-0,38 $p > 0,05$	0,33 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$
ADMA	0,52 $p < 0,05$	0,4 $p > 0,05$	-0,58 $p < 0,05$	0,36 $p > 0,05$	-0,41 $p > 0,05$	0,57 $p < 0,05$	0,25 $p > 0,05$	0,38 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	0,38 $p > 0,05$	0,33 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	-0,55 $p < 0,05$	0,24 $p > 0,05$
SDMA	0,34 $p > 0,05$	0,29 $p > 0,05$	-0,16 $p > 0,05$	0,48 $p > 0,05$	-0,71 $p < 0,01$	0,29 $p > 0,05$	0,23 $p > 0,05$	0,26 $p > 0,05$	0,25 $p > 0,05$	0,43 $p > 0,05$	0,72 $p < 0,01$	0,53 $p < 0,05$	0,25 $p > 0,05$	-0,23 $p > 0,05$	0,58 $p < 0,05$
eNOS	-0,62 $p < 0,05$	-0,67 $p < 0,05$	0,51 $p < 0,05$	0,22 $p > 0,05$	0,37 $p > 0,05$	-0,22 $p > 0,05$	-0,35 $p > 0,05$	0,4 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	-0,13 $p > 0,05$	-0,31 $p > 0,05$	0,27 $p > 0,05$	0,46 $p > 0,05$	-0,19 $p > 0,05$
iNOS	0,78 $p < 0,01$	0,49 $p > 0,05$	-0,12 $p > 0,05$	0,36 $p > 0,05$	-0,39 $p > 0,05$	0,68 $p < 0,05$	0,56 $p < 0,05$	0,42 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	0,62 $p < 0,05$	0,42 $p > 0,05$	0,41 $p > 0,05$	-0,4 $p > 0,05$	0,52 $p < 0,05$
NT-proCNP	-0,58 $p < 0,05$	0,68 $p < 0,05$	0,13 $p > 0,05$	0,31 $p > 0,05$	-0,37 $p > 0,05$	-0,61 $p < 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,52 $p < 0,05$	0,39 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$	-0,74 $p < 0,01$	-0,37 $p > 0,05$	0,39 $p > 0,05$	0,29 $p > 0,05$	-0,64 $p < 0,05$
NT-proBNP	0,47 $p > 0,05$	0,29 $p > 0,05$	-0,31 $p > 0,05$	0,14 $p > 0,05$	-0,73 $p < 0,01$	0,17 $p > 0,05$	-0,12 $p > 0,05$	0,51 $p < 0,05$	0,24 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$	0,21 $p > 0,05$	0,24 $p > 0,05$	-0,22 $p > 0,05$	0,32 $p > 0,05$

Примечание: данные представлены в виде коэффициента множественной корреляции, знак указывает направление связи; p — уровень значимости.

Таблица 6. Анализ влияния содержания IL1 β , IL1ra, IL6, IL10, M-CSF, ADMA и классических факторов риска на частоту развития осложнений (95% ДИ) в течение последующих 5 лет наблюдения у больных с ЭАГ II стадии; регрессионная модель Кокса; многофакторный анализ

Переменные	Beta	Standard	t-value	Exponent Beta	p
IL1 β (> 18,8 пг/мл)	1,19	0,73	1,63	2,05	0,058
IL1ra (< 511 пг/мл)	1,04	0,62	1,67	1,34	0,067
IL6 (> 23,8 пг/мл)	1,07	0,63	1,69	2,17	0,062
IL10 (< 26,3 пг/мл)	1,06	0,66	1,61	1,32	0,072
M-CSF (389–453) пг/мл	2,17	0,34	6,38	2,53	0,0007
ADMA (> 0,86 мкмоль/л)	1,49	0,77	1,93	2,09	0,068
Общий холестерин > 4,9 ммоль/л	1,18	0,73	1,62	1,63	0,062
ЛПНП > 3,0 ммоль/л	1,88	0,43	4,37	2,28	0,004
ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л, у женщин < 1,2 ммоль/л	1,12/1,19	0,71/0,68	1,58	1,38/1,32	0,071/0,069

Примечание: данные модели Кокса; Beta — коэффициент регрессии; Standard — стандартная ошибка коэффициента регрессии; t-value — значение t-критерия для оценки коэффициента регрессии; Exponent Beta — значения относительного риска, связь с интервалом изменения анализируемого фактора; p — уровень значимости.

фоне гипотензивной терапии), в том числе при сравнении с ADMA и классическими факторами риска. Это еще раз подтверждает приоритет цитокина в корреляционной патогенетической модели M-CSF–ADMA с дальнейшим каскадом реакций прогрессирования. Ранее нами были опубликованы данные о прямой корреляции уровня M-CSF > 453 пг/мл и содержания в сыворотке периферической крови VEGF-A, что соотносилось по данным коронарографии с выраженным коллатеральным кровообращением в миокарде и может объяснять снижение частоты ИМ у пациентов с данными характеристиками [18], суммарно влияя на общий риск осложнений. M-CSF через рецептор M-CSFR-1 способен активировать MAP-киназы, которые играют ключевую роль в производстве VEGF-A посредством активации ERK, повышая промоторную активность p38 и JNK, стабилизируя мРНК VEGF-A, при этом данные эффекты дозозависимы [19].

ВЫВОДЫ

В ходе исследования получены данные, доказывающие, что изменения содержания цитокинов в сыворотке периферической крови больных ЭАГ II стадии: IL1 β >

18,8 пг/мл, IL1ra < 511 пг/мл, IL6 > 23,8 пг/мл, IL10 < 26,3 пг/мл, коррелируют с пятилетней частотой развития осложнений (ИМ, ОНМК, ТНМК) у больных ЭАГ II стадии при длительности патологии 10–14 лет (на фоне гипотензивной терапии). При этом только M-CSF в интервале 389–453 пг/мл имеет статистически независимые характеристики в отношении развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений. Несмотря на теоретическую значимость полученных результатов, необходимо отметить, что при высокой специфичности (81%) содержания M-CSF в интервале 389–453 пг/мл в сыворотке периферической крови больных ЭАГ II стадии при длительности патологии 10–14 лет (на фоне гипотензивной терапии) в отношении формирования ИМ, ОНМК, ТНМК зарегистрирована относительно низкая чувствительность этого показателя (66%) в рамках предикции осложнений, что требует введения дополнительного критерия, связанного с данным цитокином и повышающего диагностическую (практическую) ценность. Требуется дополнительное изучение роли индивидуальных характеристик, в частности генетического компонента (полиморфных вариантов генотипа CSF1R TC/CA rs386693509: TC/CA) в реализации выявленных связей при прогрессивном течении заболевания.

Литература

- Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27 (3): 677–86.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end organ damage. *Circ Res.* 2015; 116 (6): 1022–33.
- Bennardo M, Alibhai F, Tsimakouridze E, et al. Day-night dependence of gene expression and inflammatory responses in the remodeling murine heart post-myocardial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 311 (6): 1243–54.
- Ji Q, Cheng G, Ma N, et al. Circulating Th1, Th2, and Th17 Levels in Hypertensive Patients. *Dis Markers* 2017; (2017): 7146290. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2017/7146290>. PubMed PMID: 28757677.
- Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, Guzik TJ. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Current Cardiovascular Risk Reports.* 2017; 11 (4): 12. Available from: https://www.researchgate.net/publication/314274524_Novel_Immune_Mechanisms_in_Hypertension_and_Cardiovascular_Risk.
- Rudemiller NP, Crowley SD. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacological research.* 2017; (119): 404–11.
- Schwanekamp JA, Lorts A, Sargent MA, et al. TGFB1 functions similar to periostin but is uniquely dispensable during cardiac injury. *PLoS ONE.* 2017; 12 (7). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0181945>.
- Wang P, He Q, Liu C, et al. Functional polymorphism rs3783553 in the 3'-untranslated region of IL-1A increased the risk of ischemic stroke: A case-control study. *Medicine.* 2016; 96 (46). Available from: https://www.researchgate.net/publication/320348816_4-bp_insertiondeletion_rs3783553_polymorphism_within_the_3aposUTR_of_IL1A_contributes_to_the_risk_of_prostate_cancer_in_a_sample_of_Iranian_Population.
- Carlsson AC, Jansson JH, Söderberg S, et al. Levels of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, gender, and risk of myocardial infarction in Northern Sweden. *Atherosclerosis.* 2018; (272): 41–6.
- Huang S, Frangogiannis NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br J Pharmacol.* 2018; 175 (9): 1377–400.
- Itani HA, Harrison DG. Memories that last in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015; 308 (11): F1197–F1199. DOI: 10.1152/ajprenal.00633.2014.

12. Rucker JA, Crowley SD. The role of macrophages in hypertension and its complications *Pflugers Arch*. 2017; 469 (3–4): 419–30.
13. Hartman MHT, Groot HE, et al. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28 (6). DOI: 10.1016/j.tcm.2018.02.003. Available from: https://www.researchgate.net/publication/260757993_Heart_Failure.
14. Jia D, Cai M, XiY, et al. Interval exercise training increases LIF expression and prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Life Sci*. 2018; (193): 77–86.
15. Van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*. 2017; S1043-4666(17)30315-0. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.10.010.
16. Papageorgiou N, Androulakis E, Papaioannou S, et al. Homoarginine in the shadow of asymmetric dimethylarginine: from nitric oxide to cardiovascular disease. *Amino Acids*. 2015; 47 (9): 1741–50.
17. Shin S, Thapa SK, Fung H-L. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism. *PLoS One*. 2017; 12 (5): e0178710. DOI: 10.1371/journal.pone.0178710.
18. Радаева О. А., Симбирцев А. С. M-CSF, IL-34, VEGF-A как факторы риска развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (1): 93–101.
19. Lee S, Shi XQ, Fan A et al. Targeting macrophage and microglia activation with colony stimulating factor 1 receptor inhibitor is an effective strategy to treat injury-triggered neuropathic pain. *Mol Pain*. 2018; (14): 1744806918764979. DOI: 10.1177/1744806918764979.

References

1. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (3): 677–86.
2. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end organ damage. *Circ Res*. 2015; 116 (6): 1022–33.
3. Bennardo M, Alibhai F, Tsimakouridze E, et al. Day-night dependence of gene expression and inflammatory responses in the remodeling murine heart post-myocardial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 311 (6): 1243–54.
4. Ji Q, Cheng G, Ma N, et al. Circulating Th1, Th2, and Th17 Levels in Hypertensive Patients. *Dis Markers* 2017; (2017): 7146290. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2017/7146290>. PubMed PMID: 28757677.
5. Nosalski R, McGinnigle E, Siedlinski M, Guzik TJ. Novel Immune Mechanisms in Hypertension and Cardiovascular Risk. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2017; 11 (4): 12. Available from: https://www.researchgate.net/publication/314274524_Novel_Immune_Mechanisms_in_Hypertension_and_Cardiovascular_Risk.
6. Rudemiller NP, Crowley SD. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacological research*. 2017; (119): 404–11.
7. Schwanekamp JA, Lorts A, Sargent MA, et al. TGFBI functions similar to periostin but is uniquely dispensable during cardiac injury. *PLoS ONE*. 2017; 12 (7). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0181945>.
8. Wang P, He Q, Liu C, et al. Functional polymorphism rs3783553 in the 3'-untranslated region of IL-1A increased the risk of ischemic stroke: A case-control study. *Medicine*. 2016; 96 (46). Available from: https://www.researchgate.net/publication/320348816_4-bp_insertiondeletion_rs3783553_polymorphism_within_the_3aposUTR_of_IL1A_contributes_to_the_risk_of_prostate_cancer_in_a_sample_of_Iranian_Population.
9. Carlsson AC, Jansson JH, Söderberg S, et al. Levels of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, gender, and risk of myocardial infarction in Northern Sweden. *Atherosclerosis*. 2018; (272): 41–6.
10. Huang S, Frangogiannis NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br J Pharmacol*. 2018; 175 (9): 1377–400.
11. Itani HA, Harrison DG. Memories that last in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 308 (11): F1197–F1199. DOI: 10.1152/ajprenal.00633.2014.
12. Rucker JA, Crowley SD. The role of macrophages in hypertension and its complications *Pflugers Arch*. 2017; 469 (3–4): 419–30.
13. Hartman MHT, Groot HE, et al. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28 (6). DOI: 10.1016/j.tcm.2018.02.003. Available from: https://www.researchgate.net/publication/260757993_Heart_Failure.
14. Jia D, Cai M, XiY, et al. Interval exercise training increases LIF expression and prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Life Sci*. 2018; (193): 77–86.
15. Van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*. 2017; S1043-4666(17)30315-0. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.10.010.
16. Papageorgiou N, Androulakis E, Papaioannou S, et al. Homoarginine in the shadow of asymmetric dimethylarginine: from nitric oxide to cardiovascular disease. *Amino Acids*. 2015; 47 (9): 1741–50.
17. Shin S, Thapa SK, Fung H-L. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism. *PLoS One*. 2017; 12 (5): e0178710. DOI: 10.1371/journal.pone.0178710.
18. Radaeva OA, Simbirtsev AS. M-CSF, IL-34, VEGF-A как факторы риска развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (1): 93–101.
19. Lee S, Shi XQ, Fan A et al. Targeting macrophage and microglia activation with colony stimulating factor 1 receptor inhibitor is an effective strategy to treat injury-triggered neuropathic pain. *Mol Pain*. 2018; (14): 1744806918764979. DOI: 10.1177/1744806918764979.