

# ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**И. Ф. Шлык**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия*

## **Аннотация**

**Цель.** Оценить цитокиновый профиль и содержание маркера дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца с различным исходом коронарного шунтирования.

**Материалы и методы.** Включены в исследование 95 человек, из них 22 респондента — практически здоровые, не имеющие ишемической болезни сердца (ИБС). Остальные пациенты с ИБС (73) были ретроспективно разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия осложнений в течение первого месяца после коронарного шунтирования (КШ). В подгруппу 1 (КШ с осложнениями) вошли 25 пациентов, 48 человек составили подгруппу 2 (КШ без осложнений). Операция КШ выполнена на работающем сердце, во время реваскуляризации наложены артериальные шунты. Содержание в сыворотке крови ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  определяли методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих тест-систем производства BCM Diagnostics на микропланшетном фотометре Zenyth 340 (Biochrom Ltd). Для оценки содержания эндотелина-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментные тест-системы производства Biomedica. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением модуля описательной статистики Statistica 12.0 (StatSoft, США) с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25; Q75]. Статистическая значимость считалась достоверной при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Выявлено, что в дооперационном периоде у пациентов обеих подгрупп с ИБС, отмечался повышенный уровень эндотелина-1 ( $p = 0,0001$ ), ИФН- $\gamma$  ( $p = 0,0001$ ), в то время как повышение продукции ИЛ-4 отмечалось лишь в 1 подгруппе ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с контролем. В динамике после проведения коронарного шунтирования у пациентов в подгруппе с ИБС и осложнениями КШ отмечался стабильно высокий уровень ИЛ-4 ( $p > 0,05$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $p > 0,05$ ) в течение всего периода наблюдения по сравнению с исходным значением. Содержание эндотелина-1 в обеих подгруппах значимо повышалось на 4-е сутки наблюдения ( $p > 0,05$ ) и возвращалось к исходно высоким значениям через 1 месяц.

**Заключение.** Развитие иммунного ответа у пациентов с ИБС и осложнениями после КШ реализуется преимущественно по провоспалительному пути и сопровождается наличием дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, интерферон гамма, эндотелин-1, цитокины

**Конфликт интересов:** автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шлык И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шун-

тирования. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 96–104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104>

Поступила 09.08.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

# CYTOKINE PROFILE AND ENDOTHELIAL STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIFFERENT OUTCOMES OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Irina F. Shlyk

Rostov State Medical University,  
Nakhichevansky av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the cytokine profile and the level of endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD) and different outcomes of coronary artery bypass grafting (CABG).

**Materials and methods.** The study included 95 people, with 22 of them being practically healthy (without CAD). The CAD patients (73) were retrospectively divided into 2 subgroups according to the presence of complications within the first month after the CABG. The first subgroup consisted of 25 patients suffering from complications after CABG, with 48 people making up the second subgroup (no complications after CABG). CABG was performed on a beating heart; bypass grafts were attached during revascularisation. The serum levels of IL-4 and IFN- $\gamma$  were determined through the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using appropriate test systems manufactured by BCM Diagnostics and a Zenyth 340 microplate photometer (Biochrom Ltd). In order to determine the content of endothelin-1 in blood serum, ELISA test systems manufactured by Biomedica were used. The statistical analysis of study results was performed employing the descriptive statistics module of Statistica 12.0 (StatSoft, USA). The mean (M), its error (m), median (Me) and the interquartile range [Q25; Q75] were calculated. In cases when  $p \leq 0.05$ , the results were considered statistically significant.

**Results.** It was revealed that, in the preoperative period, CAD patients from both subgroups exhibited increased levels of endothelin-1 ( $p = 0.0001$ ) and IFN- $\gamma$  ( $p = 0.0001$ ), whereas an increase in IL-4 production was noted only in the first subgroup ( $p = 0.0001$ ), as compared to the control group. The follow-up revealed that CAD patients with complications after CABG exhibited stable high levels of IL-4 ( $p > 0.05$ ) and IFN- $\gamma$  ( $p > 0.05$ ) during the entire observation period, as compared to the initial values. The content of endothelin-1 in both subgroups increased significantly on the 4th day of observation ( $p > 0.05$ ) and returned to its initial high values after 1 month.

**Conclusion.** Immune response in CAD patients suffering from complications after CABG develops mainly along the pro-inflammatory pathway and is accompanied by endothelial dysfunction.

**Keywords:** coronary artery bypass surgery, interferon-gamma, endothelin-1, cytokines

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Shlyk I.F. Cytokine Profile and Endothelial Status in Patients with Coronary Artery Disease and Different Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(5): 96–104. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104>

Submitted 09.08.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

## Введение

Известно, что эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) различной степени тяжести, формирующейся вследствие атеросклероза, является коронарное шунтирование (КШ). В настоящее время КШ выполняется с помощью искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце (РС). Проведение КШ с ИК является предиктором возникновения более тяжелых осложнений в интра- и постоперационном периодах в сравнении с операцией на РС [1]. Между тем проведение КШ на РС тоже не лишено осложнений, которые обусловлены возникновением воспалительной реакции в ответ на реперфузию миокарда, хирургическую травму и анестезию [2]. Воспалительный ответ, в свою очередь, запускает каскад гуморальных и клеточных реакций, вызывающих дисфункцию эндотелия, и приводит к несостоятельности шунтов, снижению сосудистого сопротивления, гипотонии, нарушению перфузии головного мозга, почек и миокарда [3]. В литературе встречаются данные, отражающие роль таких цитокинов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1, в развитии послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших КШ. Однако данные работы ограничены весьма коротким периодом наблюдения после КШ (от 2 до 24 часов) и не отражают истинной картины цитокиновой активности и эндотелиальной функции, а также носят противоречивый характер [4]. Кроме того, отсутствуют данные о взаимодействии ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  как мощных регуляторов воспалительного ответа в различные сроки наблюдения после КШ.

**Целью** настоящей работы является оценка цитокинового профиля и маркера дисфункции эндотелия у пациентов ИБС с различным исходом коронарного шунтирования.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России на базе кардиохирургического отделения и НИИ клинической иммунологии в период 2016–2018 гг. В исследовании приняли участие 95 человек, из которых 73 — пациенты с ИБС, 22 составили группу контроля. В контрольной группе ИБС исключалась с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования. После проведения КШ за пациентами наблюдали в течение 1 месяца, затем они были ретроспективно разделены на 2 подгруппы в зависимости наличия осложнений, таких как стенокардия напряжения, тромбоз/несостоятельность шунта (определяли при проведении повторной коронароангиогра-

фии), инфаркт миокарда, ишемический инсульт, персистирующие нарушения ритма. В подгруппу 1 (КШ с осложнениями) вошли 25 пациентов, 48 человек составили подгруппу 2 (КШ без осложнений). Критериями исключения для двух подгрупп были: наличие заболеваний соединительной ткани, ревматологические заболевания, сахарный диабет, наличие инфекционных и онкологических заболеваний, возраст младше 50 лет, проведение КШ с ИК. Все участники подписали добровольное информированное согласие на исследование. Операция КШ выполнена на работающем сердце, во время реваскуляризации наложены артериальные шунты.

Содержание в сыворотке крови ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  проводили методом иммуноферментного анализа с помощью соответствующих тест-систем производства BCM Diagnostics на микропланшетном фотометре Zenyth 340 (Biochrom Ltd). Для оценки содержания эндотелина-1 в сыворотке крови использовали иммуноферментные тест-системы производства Biomedica. Забор крови для исследования осуществляли до проведения коронарного шунтирования, через 5 суток и через 1 месяц после него.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением модуля описательной статистики Statistica 12.0 (StatSoft, США) с расчетом средней величины ( $M$ ), ее ошибки ( $m$ ), медианы ( $Me$ ) и межквартильного диапазона [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Различия средних величин между двумя группами оценивали по критерию Манна — Уитни. Различия средних величин между тремя и более группами оценивали по результатам дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала — Уоллиса и попарного сравнения с учетом поправки на число сравниваемых групп. В динамике изменения содержания цитокинов и маркера дисфункции эндотелия оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Статистическую значимость различия долей между группами определяли по критерию Пирсона с  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро — Уилка. Статистическая значимость считалась достоверной при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравниваемые в нашем исследовании подгруппы пациентов были сопоставимы по возрасту, наличию вредных привычек, сопутствующей патологии, характеристике коронарного атеросклероза, функционального класса ИБС, принимаемой терапии (табл. 1).

Сопоставительный анализ данных до оперативного вмешательства в сравнении с контрольными цифрами показал, что сывороточный уровень ИЛ-4 у пациентов 1-й подгруппы был в 2 раза выше, чем у здоровых и больных, вошедших во 2-ю подгруппу. Содержание ИФН- $\gamma$  в обеих подгруппах с ИБС на порядок выше соответствующего показателя здоровых, при этом у пациентов 1-й подгруппы уровень ИФН- $\gamma$  вдвое превышал значения 2-й подгруппы. Содержание маркера дисфункции эндотелия эндотелина-1, будучи значительно выше у больных с ИБС, чем в контроле, не отличалось между подгруппами (табл. 2).

Представленные данные демонстрируют, что в дооперационном периоде повышенный, в сравнении с контрольными данными, показатель эндотелиальной дисфункции находится в обеих подгруппах наблюдения на одном уровне. Также в обеих группах пациентов с ИБС определяется усиление продукции ИФН- $\gamma$ , при этом его уровень выше у больных 1-й подгруппы. Содержание ИЛ-4 превышает контрольные значения только у пациентов 1-й подгруппы, тем самым превышая этот показатель в 2 раза с больными, составившими 2-ю подгруппу наблюдения.

Таблица 1. Клиническая характеристика подгрупп пациентов с ИБС

Table 1. Clinical characteristics of CAD patients

Переменная	1-я подгруппа n = 25	2-я подгруппа n = 48	p
Возраст	64,02 ± 0,34	65,61 ± 1,83	0,24
Курение	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Гипертоническая болезнь	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Длительность ИБС	7,3 ± 0,34	7,02 ± 0,34	0,73
Количество коронарных артерий со стенозом более 50%	3,5 ± 0,23	2,8 ± 0,41	0,4
Фракция выброса более 50%	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Функциональный класс ИБС II	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Стадия ХСН I	25 (100%)	48 (100%)	1,0
СКФ (СКД-ЕРІ) более 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием ингибиторов АПФ/Сартанов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием $\beta$ -блокаторов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием тиазидоподобных/тиазидных диуретиков	12 (48%)	22 (45%)	0,67
Прием антагонистов кальция	15 (60%)	30 (62,5%)	0,8
Прием антиагрегантов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Прием статинов	25 (100%)	48 (100%)	1,0
Осложнения в течение 1 месяца после КШ			
Стенокардия напряжения	7 (28%)	-	-
Тромбоз/несостоятельность шунта	7 (28%)	-	-
Инфаркт миокарда	5 (20%)	-	-
Ишемический инсульт	3 (12%)	-	-
Персистирующие нарушения ритма	3 (12%)	-	-

Примечание: p определяли с помощью критерия Пирсона с  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность.

Note: p was determined using the Pearson's chi-squared test ( $\chi^2$ ) with Yates's correction for continuity.

Таблица 2. Содержание цитокинов и эндотелина-1 у пациентов с ИБС и контрольной группы

Table 2. Content of cytokines and endothelin-1 in CAD patients and the control group

Показатель	Стат. величина	Контрольная группа (к)	1-я подгруппа	2-я подгруппа	p мн.	$P_{k-1}$	$P_{k-2}$	$P_{1-2}$
ИЛ-4, пг/мл	M ± m; Me [25; 75]	2,2 ± 0,4 1,6 (1,3; 1,9)	4,9 ± 0,6 4,4 (3,0; 6,6)	2,4 ± 0,1 2,4 (1,8; 2,5)	0,0002	0,0001	0,7	0,001
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	M ± m; Me [25; 75]	6,6 ± 0,3 6,5 (5,3; 7,4)	41,1 ± 6,3 35,1 (22,6; 44,6)	21,2 ± 1,3 19,6 (18,5; 21,6)	0,0001	0,00001	0,0001	0,001
ЭТ-1, пмоль/л	M ± m; Me [25; 75]	0,16 ± 0,03 0,11 (0,09; 0,2)	1,4 ± 0,2 1,43 (0,8; 1,95)	0,8 ± 0,2 0,44 (0,3; 1,04)	0,0001	0,00001	0,01	0,1

Примечание: p мн. — оценивали по результатам дисперсионного анализа критерия Крускала—Уоллиса. Парное сравнение проводили с учетом числа сравниваемых групп.

Note: The significance level of differences between groups was evaluated according to the results of Kruskal—Wallis one-way analysis of variance. Pairwise comparison was carried out considering the number of compared groups.

Дальнейший анализ результатов динамического наблюдения в раннем послеоперационном периоде и в течение месяца после КШ показал, что у пациентов с возникшими послеоперационными осложнениями значимых изменений содержания в сыворотке крови ИЛ-4 относительно исходного уровня не наблюдалось как на 4-е сутки после операции, так и через месяц. Также статистически достоверно не отличалось от исходного показателя содержание сывороточного ИФН- $\gamma$  в течение всего периода наблюдения. В то же время индекс соотношения иммунорегуляторных медиаторов ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 через месяц после КШ увеличился в 1,7 раза ( $p = 0,002$ ) по сравнению с исходом. Уровень эндотелина-1 вдвое превысил исходные показатели на 4-е сутки после КШ ( $p = 0,04$ ) и снизился до исходных цифр через месяц (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с осложнениями КШ, несмотря на стабилизацию показателя эндотелиальной дисфункции на дооперационном уровне через месяц после операции, происходит

изменение соотношения цитокинов в сторону превалирования провоспалительного пути регуляции.

Динамика исследуемых параметров у пациентов без осложнений КШ показывает, что содержание ИЛ-4 повышается на 4-е сутки после вмешательства и снижается через месяц, оставаясь на высоком уровне относительно исходных значений. Количество сывороточного ИФН- $\gamma$  сохраняется на исходном уровне к 4-м суткам после операции и значимо снижается через месяц наблюдения ( $p = 0,01$ ). Показатель соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 уменьшается начиная с 4-х суток после операции ( $p = 0,02$ ), достигая к месяцу двукратного снижения по сравнению с исходом ( $p = 0,008$ ). Содержание эндотелина-1 значительно повышается через 4 суток после операции ( $p = 0,04$ ) и снижается до исходного уровня через месяц наблюдения (табл. 4).

Таким образом, у пациентов без осложнений КШ регистрируется активация продукции ИЛ-4,

**Таблица 3.** Динамика содержания цитокинов и эндотелина-1 у пациентов с осложнениями КШ  
**Table 3.** Content of cytokines and endothelin-1 in patients with complications after CABG over time

Показатель	Стат. величина	До операции	Через 4 суток	Через 1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$4,9 \pm 0,6$ 4,4 (3,0; 6,6)	$5,0 \pm 0,8$ 4,4 (2,25; 8,45)	$3,6 \pm 0,8$ 2,4 (1,6; 5,3)	$p^* = 0,98$ $p^{**} = 0,21$
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$41,1 \pm 6,3$ 35,1 (22,6; 44,6)	$44,5 \pm 5,6$ 37,9 (33,4; 47,8)	$48,7 \pm 8,9$ 33,64 (20,7; 64,3)	$p^* = 0,79$ $p^{**} = 0,7$
ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$8,1 \pm$	$8,7 \pm$	$13,8 \pm$	$p^* = 0,79$ $p^{**} = 0,002$
ЭТ-1, пмоль/л	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$1,4 \pm 0,2$ 1,43 (0,8; 1,95)	$2,8 \pm 0,4$ 2,63 (1,08; 2,95)	$0,96 \pm 0,1$ 1,15 (0,3; 1,28)	$p^* = 0,04$ $p^{**} = 0,5$

Примечание:  $p^*$  — уровень значимости при сравнении показателей через 4 суток после операции с исходными данными;  $p^{**}$  — уровень значимости при сравнении показателей через 1 месяц после операции с исходными данными; динамическое различие оценивали с помощью критерия Уилкоксона.

Note:  $p^*$  — significance level when comparing the results obtained 4 days after the operation with the initial data;  $p^{**}$  — the significance level when comparing results obtained 1 month after the operation with the initial data; differences were evaluated using the Wilcoxon signed-rank test.

**Таблица 4.** Динамика содержания цитокинов и эндотелина-1 у пациентов без осложнений КШ  
**Table 4.** Content of cytokines and endothelin-1 in patients without complications after CABG over time

Показатель	Стат. величина	До операции	Через 4 суток	Через 1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$2,4 \pm 0,1$ 2,4 (1,8; 2,5)	$4,5 \pm 0,6$ 4,7 (2,4; 5,6)	$3,7 \pm 0,4$ 3,78 (2,78; 4,27)	$p^* = 0,001$ $p^{**} = 0,05$
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$21,2 \pm 1,3$ 19,6 (18,5; 21,6)	$23,2 \pm 1,3$ 21,6 (20,5; 23,5)	$17,14 \pm 0,81$ 17,35 (15,5; 19,5)	$p^* = 0,3$ $p^{**} = 0,01$
ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$8,5 \pm$	$5,4 \pm$	$4,9 \pm$	$p^* = 0,02$ $p^{**} = 0,008$
ЭТ-1, пмоль/л	$M \pm m$ ; Me [25; 75]	$0,8 \pm 0,2$ 0,44 (0,3; 1,04)	$1,98 \pm 0,2$ 2,05 (0,9; 2,01)	$0,76 \pm 0,2$ 0,54 (0,9; 1,25)	$p^* = 0,04$ $p^{**} = 0,76$

Примечание:  $p^*$  — уровень значимости при сравнении показателей через 4 суток после операции с исходными данными;  $p^{**}$  — уровень значимости при сравнении показателей через 1 месяц после операции с исходными данными; динамическое различие оценивали с помощью критерия Уилкоксона.

Note:  $p^*$  — significance level when comparing the results obtained 4 days after the operation with the initial data;  $p^{**}$  — the significance level when comparing results obtained 1 month after the operation with the initial data; differences were evaluated using the Wilcoxon signed-rank test.

ИФН- $\gamma$  и эндотелина-1 на 4-е сутки после операции со снижением всех перечисленных критериев через месяц наблюдения.

Анализ представленных данных свидетельствует о различии цитокинового профиля пациентов в зависимости от возникновения осложнений в течение месяца после оперативного вмешательства. Оценка цитокинового профиля является интегративным показателем любого воспалительного процесса, и коронарный атеросклероз не является исключением. Данное положение подтверждается результатами, полученными в нашем исследовании при сравнении обеих подгрупп с ИБС и здоровыми лицами. Цитокины, будучи биологически активными медиаторами, вырабатываются не только клетками иммунной системы, но и эндотелиальными клетками, которые трансформируются в продуценты цитокинов при атеросклеротическом повреждении. Наличие значимо высоких уровней эндотелина-1 подтверждает эндотелиальную дисфункцию, причем чем выше степень повреждения эндотелия, тем больше вырабатывается провоспалительных цитокинов. Данное предположение согласуется с результатами других авторов, которые выявили зависимость между повреждением эндотелия и повышенным синтезом провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС [5]. В работе И. Ю. Рагино и соавт. (2019) была выявлена взаимосвязь уровня эндотелина-1 с такими маркерами воспаления, как ИЛ-6 и С-реактивный белок, а также хемоаттрактантный белок MCP-1. Причем данная взаимосвязь прослеживалась в более нестабильных коронарных атеросклеротических бляшках [6]. Эти данные согласуются с результатом нашей работы и могут свидетельствовать о прямой взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и выработки провоспалительных цитокинов.

Как и многие биологические процессы, воспалительный ответ является балансом про- и противовоспалительных медиаторов. В нашей работе в подгруппе больных с осложнениями КШ выявлена особенность соотношения ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ . Возможно, это связано с тем, что ИЛ-4 ингибирует генерацию цитотоксических лимфоцитов, продуцирующих ИФН- $\gamma$ . Кроме того, ИФН- $\gamma$  является мощным индуктором синтеза хемоаттрактантных белков, которые способствуют привлечению моноцитов и Т-клеток в зону атеросклероза, поддерживая процесс синтеза провоспалительных цитокинов. В свою очередь, моноцитарный хемоаттрактантный белок — MCP-1 является мощным фактором адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, а также участвует в поляризации Т-клеток по Th1 пути,

что способствует еще большему синтезу ИФН- $\gamma$ , подавлению поляризации Т-клеток по Th2 пути и продукции противовоспалительных цитокинов. В данной ситуации ИЛ-4 может выступать в роли цитокина, нейтрализующего действие ИФН- $\gamma$ , и подавлять выработку белков хемотаксиса моноцитов и молекул межклеточной адгезии [7, 8].

При проведении анализа цитокинового профиля у пациентов 1 и 2 подгрупп нами отмечен факт повышения синтеза ИФН- $\gamma$  на 4 сутки после операции. Эти данные согласуются с результатами исследования А. С. Головкина и соавт. (2015) [9].

Такое повышение цитокинов, предположительно, связано с проведением оперативного вмешательства и выглядит как ответ на повреждение и реперфузию миокарда. В некоторых работах приводятся данные о том, что поврежденный вследствие КШ миокард является продуцентом таких цитокинов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$ , а активация систем комплемента и каллекреин-кининовой приводит к выраженной дисфункции эндотелия, который сам модифицируется в продуцент провоспалительных цитокинов. Об усугублении имеющейся дисфункции эндотелия после проведенного КШ в раннем послеоперационном периоде свидетельствует выявленное в наших исследованиях повышенное содержание эндотелина-1 в обеих группах. Возможно, это связано с тем, что эндотелин-1, являясь регулятором сосудистого тонуса, может усугублять ишемию миокарда, так как участвует в деградации оксида азота и вызывает спазм микроциркуляторного русла и тромбоз. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов. Так, в работе Д. А. Овчинникова и соавт. (2017) представлен анализ взаимосвязи повышения провоспалительных цитокинов с дисфункцией эндотелия у пациентов, перенесших КШ [10]. В другой работе отмечалось влияние повышения эндотелина-1 на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде на возникновение осложнений коронарного шунтирования [11].

Таким образом, содержание цитокинов в обеих подгруппах на значимом уровне является ожидаемым процессом. Но в подгруппе пациентов с осложнениями КШ через месяц после операции наблюдается снижение ИЛ-4 и увеличением содержания ИФН- $\gamma$ . О поляризации иммунного ответа в данной группе по провоспалительному пути свидетельствует также увеличение индекса соотношения ИФН- $\gamma$  к ИЛ-4. Так, в 1-й подгруппе коэффициент ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 увеличивается с 8,3 до 13,5, а во 2-й подгруппе уменьшается более чем в два раза по сравнению с исходными

значениями. Полученные данные согласуются с результатами литературных источников, в которых отмечается повышение провоспалительных цитокинов у пациентов, перенесших КШ с осложнениями в виде нарушения мозгового кровообращения и когнитивной дисфункции, а также осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы [4, 10].

Таким образом, развитие иммунного ответа при атеросклерозе реализуется преимущественно по провоспалительному пути, что подтверждается повышением синтеза провоспалительных цитокинов и наличием дисфункции эндотелия. Кроме того, на основании данного исследования можно предположить, что в развитии осложнений через месяц после операции важная роль отводится ИФН- $\gamma$ . Данное предположение демонстрируется динамикой соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4. При этом не исключено, что коррекцию дисфункции эндотелия, которая вносит вклад в развитие осложнений после КШ на РС, стоит рассматривать с позиции коррекции провоспалительного ответа как основного фактора неблагоприятных исходов. Данный вывод требует проведения дальнейших подтверждающих или опровергающих исследований.

### Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено локальным независимым этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нахичеванский пер., д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия, протокол № 15/15 от 08.10.2015). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Compliance with ethical standards

The study was conducted in compliance with the ethical standards defined in the Helsinki Declaration and was approved by an independent ethics committee of the Rostov State Medical University (Nakhichevansky av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia, minutes No. 15/15 of 8 October 2015). All examined patients provided their written voluntary informed consent to participate in the study.

## Список литературы

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2018. 252 с.
2. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардикова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 260–268. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
3. Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Лимарева Л.В. Динамика показателей воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиальной ишемии при коронарном шунтировании с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(3): 116–120. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-116-120
4. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8(1): 4–11. DOI: 10.17116/kardio2015814-11
5. Мазуров В.И., Столов С.В., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2015; 7(4):13–23. DOI: 10.17816/mechnikov20157413-23
6. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 5: 26–29. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29
7. Abdolmaleki F., Gheibi Hayat S.M., Bianconi V., Johnston T.P., Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends. Cardiovasc. Med*. 2019; 29(6): 363–371. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.017
8. Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Шлык С.В., Дроботя Н.В. Оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов перенесших, стентирование коронарных артерий. *Цитокины и воспаление*. 2018;17(1–4): 91–95.
9. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронар-

ного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14(2): 48–55.

10. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р. Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Кор-*

*сакова*. 2017; 117(4): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10

11. Михеев С.Л., Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Сvirко Ю.С., Суходоло И.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Пряхин А.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н., Шипулин В.М. Комплексная оценка маркеров дисфункции эндотелия в прогнозировании исхода операций в коронарной хирургии. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (11): 1026–1034. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1026-1034

## References

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya — 2017. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya [Cardiovascular Surgery — 2017. Diseases and congenital malformations of the circulatory system]*. Moscow: NMITsSSKh im. A.N. Bakuleva MZ RF; 2018. 252 s.
2. Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Novitsky V.V., Khardikova S.A. Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 260–268 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268
3. Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Khokhlunov S.M., Limareva L.V. The dynamics of indicators of inflammation, antioxidant defense and myocardium ischemia under coronary bypass surgery using artificial blood circulation and on functioning heart. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2016; 22(3): 116–120 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-3-116-120
4. Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N., Abukov S.T., Buziashvili V.Yu., Klimovich L.G. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015; 8(1): 4–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/kardio2015814-11
5. Mazurov V.I., Stolov S.V., Belyaeva I.B., Trofimov E.A. The participation of immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova [HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov]*. 2015; 7(4):13–23 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/mechnikov20157413-23
6. Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 5: 26–29 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29
7. Abdolmaleki F., Gheibi Hayat S.M., Bianconi V., Johnston T.P., Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends. Cardiovasc. Med*. 2019; 29(6): 363–371. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.017
8. Shlyk I.F., Sizyagina L.P., Sidorov R.V., Shlyk S.V., Drobotya N.V. Otsenka dinamiki pro- i protivovospalitel'nykh tsitokinov u patsientov perenesshikh stentirovaniye koronarnykh arterii [Assessment of the dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing stenting of coronary arteries]. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2018;17(1–4): 91–95 (In Russ.).
9. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigoriev E.V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2015; 14(2): 48–55 (In Russ., English abstract).
10. Ovchinnikov D.A., Amosov D.D., Vorobyov E.A., Garnyuk V.V., Beltiukov P.P., Grebennik V.K., Gordeev M.L., Barantsevich E.R. Cognitive dysfunction and content of inflammatory markers in patients after coronary artery bypass graft. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(4): 5–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro2017117415-10
11. Mikheev S.L., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Sukhodolo I.V., Andreev S.L., Александрова Е.А., Pryakhin A.S., Gusakova A.M., Kozlov B.N., Shipulin V.M. Complex evaluation of endothelial dysfunction markers for prediction of outcomes in coronary surgery. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017; 95(11): 1026–1034 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-1026-1034

## Сведения об авторе / Information about the author

---

**Шлык Ирина Федоровна** — кандидат медицинских наук, докторант кафедры клинической аллергологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [sushkinaif@mail.ru](mailto:sushkinaif@mail.ru), тел.: +7 (928) 1793987;

ул. Батуриная, 151/66, кв. 28, г. Ростов-на-Дону, 344116, Россия.

**Irina F. Shlyk** — Cand. Sci. (Med.), Department for Clinical Allergology and Immunology, Rostov State Medical University.

Contact information: e-mail: [sushkinaif@mail.ru](mailto:sushkinaif@mail.ru), tel.: +7 (928) 1793987;

Baturinskaya str., 151/66, apt. 28, Rostov-on-Don, 344116, Russia.