

© ДОНИРОВА О. С., ПРОТАСОВ К. В., БАТУНОВА Е. В., БАРДЫМОВА Т. П., ЦЫРЕТОРОВА С. С.

УДК 616.127-005.8:612.017.1(571.54)

DOI: 10.20333/25000136-2022-3-26-33

Особенности провоспалительного ответа при инфаркте миокарда у северных монголоидов на примере бурятской популяции

О. С. Донирова¹, К. В. Протасов², Е. В. Батунова², Т. П. Бардымова², С. С. Цыреторова³

¹Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, Улан-Удэ 670031, Российская Федерация

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

³Иркутская городская клиническая больница №3, Иркутск 664007, Российская Федерация.

Цель исследования. Изучить биомаркеры воспаления при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) у пациентов бурятской этнической группы в сравнении с русской.

Материал и методы. У 109 пациентов с острым ИМпСТ бурятской (n=43) и русской (n=66) национальности, а также у 42 здоровых доноров, 20 бурят и 22 русских, определяли сывороточные уровни высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), отношения ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10 и сравнивали их в этнических группах с учетом клинических данных и тяжести ИМпСТ, а также в группах здоровых и больных ИМпСТ.

Результаты. Исследуемые группы не различались по полу и возрасту. В сравнении со здоровыми в группе ИМпСТ концентрация всех биомаркеров воспаления была выше независимо от этнической принадлежности, за исключением ИЛ-1β, который значимо увеличивался только у европеоидов. По результатам сравнительного анализа у пациентов с ИМпСТ русской группы, по сравнению с бурятской, были выше уровни ИЛ-1β (1,46[0,41-3,67] и 0,02[0,01-1,12] пг/мл соответственно), ФНО-α (2,1[1,4-3,0] и 0,9[0,4-2,2] пг/мл), отношения ИЛ-6/ИЛ-10 (4,9[3,5-7,8] и 3,4[1,7-6,7]) и ИЛ-8/ИЛ-10 (37,6[8,1-63,4] и 11,9[5,8-30,7]), тропонина Т (2,5[0,19-15,5] и 0,38[0,11-2,7] нг/мл), креатинфосфокиназы-МВ (29,4[17,3-89] и 19,0[12-26] МЕ/л), ниже индекс массы тела (24,9[22,5-28,4] и 27,3[25,1-31,0] кг/м²) и фракция выброса левого желудочка (51,5[44-57] и 55,0[50-58] %). После коррекции на пол, возраст и индекс массы тела взаимосвязь с этнической принадлежностью сохранялась для ИЛ-1β (F для общей регрессионной модели 5,28; p=0,024) и отношения ИЛ-6/ИЛ-10 (F=4,43; p=0,037).

Заключение. Провоспалительный ответ при ИМпСТ в бурятской этнической группе, по сравнению с русской, характеризуется меньшими уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, отношения ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10. После коррекции на пол, возраст и индекс массы тела различия в этнических группах сохранялись для ИЛ-1β и ИЛ-6/ИЛ-10, что указывает на менее выраженную провоспалительную реакцию у пациентов с ИМпСТ бурятской национальности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом ST, интерлейкины, С-реактивный белок, буряты, русские, воспаление, этнические различия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Донирова ОС, Протасов КВ, Батунова ЕВ, Бардымова ТП, Цыреторова СС. Особенности провоспалительного ответа при инфаркте миокарда у северных монголоидов на примере бурятской популяции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(3):26-33. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-26-33

Pro-inflammatory response features in myocardial infarction in northern mongoloids exemplified by the buryat population

O. S. Donirova¹, K. V. Protasov², E. V. Batunova², T. P. Bardymova¹, S. S. Tsyretorova³

¹Republic clinical hospital named after N. A. Semashko, Ulan-Ude 670031, Russian Federation

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

³Irkutsk City Hospital N3, Irkutsk 664007, Russian Federation

The aim of the research. To study the biomarkers of inflammation in acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in patients of the Buryat ethnic group in comparison with Russian patients.

Material and methods. In 109 patients with acute STEMI of Buryat (n = 43) and Russian (n = 66) nationalities, as well as in 42 healthy donors (20 Buryats and 22 Russians), serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor-α (TNF-α), as well as IL-6/IL-10 and IL-8/IL-10 ratios were evaluated and compared between the ethnic groups with consideration for the clinical data and STEMI severity, as well as in the groups of healthy patients and those with STEMI.

Results. The study groups did not differ in gender and age. Compared to healthy subjects in the STEMI group, the concentration of all inflammation biomarkers was higher regardless of ethnicity, with the exception of IL-1β, which significantly increased in Caucasians only. According to the results of comparative analysis, patients with STEMI of the Russian group matched to that of the Buryat, had higher levels of IL-1β (1.46 [0.41-3.67] and 0.02 [0.01-1.12] pg/ml, respectively), TNF-α (2.1 [1.4-3.0] and 0.9 [0.4-2.2] pg/ml), IL-6/IL-10 ratios (4.9 [3.5-7.8] and 3.4 [1.7-6.7]) and IL-8/IL-10 (37.6 [8.1-63.4] and 11.9 [5.8-30.7]), troponin T (2.5 [0.19-15.5] and 0.38 [0.11-2.7] ng/ml), creatine phosphokinase-MB (29.4 [17.3-89] and 19.0 [12-26] IU/l), and lower

body mass index (24.9 [22.5-28.4] and 27.3 [25.1-31.0] kg/m²) and left ventricular ejection fraction (51.5% [44-57] and 55.0% [50-58]). After adjustment for gender, age, and body mass index, the association with ethnicity remained significant for IL-1 β (F for the general regression model was 5.28; p = 0.024) and the IL-6/IL-10 ratio (F = 4.43; p = 0.037).

Conclusion. The pro-inflammatory response against the background of STEMI in the Buryat ethnic group as compared to the Russian one is characterised by lower levels of IL-1 β , TNF- α as well as lower IL-6/IL-10 and IL-8/IL-10 ratios. After adjustment for gender, age, and body mass index, differences in ethnic groups remained significant for IL-1 β and IL-6/IL-10, which indicates a less pronounced proinflammatory response in STEMI patients of the Buryat nationality.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, interleukins, C-reactive protein, the Buryat, the Russian, inflammation, ethnic differences.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Donirova OS, Protasov KV, Batunova EV, Bardymova TP, Tsyretorova SS. Pro-inflammatory response features in myocardial infarction in northern mongoloids exemplified by the buryat population. *Siberian Medical Review*. 2022;(3)26-33. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-26-33

Введение

Развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) вызывает интенсивную воспалительную реакцию, включающую активацию каскада комплемента, продукцию активных форм кислорода, стимуляцию системы врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы, секрецию провоспалительных медиаторов. Последние вызывают миграцию моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в зону некроза и усиливают провоспалительный ответ. В инициации воспаления и последующего цитотоксического повреждения кардиомиоцитов существенная роль отводится таким провоспалительным цитокинам, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-18 [1, 2]. Повышение их сывороточных концентраций, а также С-реактивного белка (СРБ) в острый период ИМ ассоциировано с развитием острой сердечной недостаточности (ОСН), постинфарктного ремоделирования сердца и смертностью пациентов [3–5]. Реперфузия миокарда после открытия коронарной артерии утяжеляет воспаление, способствует гибели кардиомиоцитов и повреждению миокарда. За начальной провоспалительной реакцией следует репаративная фаза при участии противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-10, ИЛ-4, трансформирующий фактор роста- α способствующих заживлению зоны некроза и образованию рубцов [1]. Нарушение баланса между провоспалительной и противовоспалительной фазами в сторону чрезмерного и стойкого провоспалительного ответа способствует постинфарктному ремоделированию левого желудочка и ухудшению прогноза после ИМ [6].

В последнее десятилетие активно изучается роль полиморфизмов генов медиаторов воспаления в формировании провоспалительного ответа и развитии осложнений ИМ [7–9]. Генетические факторы, вероятно, обуславливают расовые и межэтнические различия в формировании воспалительной реакции [10, 11]. Клинико-лабораторные особенности провоспалительного ответа при ИМ в монголоидных популяциях России изучены в единичных работах [12]. Целью данного исследования явилось изучение биомаркеров воспаления при ИМ с подъемом сегмента ST у

пациентов бурятской этнической группы в сравнении с русской.

Материал и методы

В основную группу последовательно включено 109 пациентов (77 мужчин и 32 женщины) бурятской (n=43) и русской (n=66) национальности с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), поступивших в период с октября 2019г. по март 2020г. в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Улан-Удэ, Республика Бурятия). Минимальный объем выборки определялся по номограмме Альтмана с поправкой на неравную численность групп и составил 107 человек при планируемой мощности исследования 0,80, уровне значимости 0,05 и стандартизованном различии 0,56 (по ИЛ-1 β). Таким образом обоснована количественная репрезентативность выборки. Качественная репрезентативность обеспечена сплошным отбором пациентов за 6-месячный период времени и соответствием отношения объемов групп бурят и русских отношению их численности в популяции г. Улан-Удэ. Критерии включения: возраст \geq 18 лет, верифицированный ИМпST, первые 24 часа от появления симптомов. Критерии исключения: отсутствие коронарной ангиографии, длительность ИМ >24 часов, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², острое воспалительное заболевание или хроническое воспалительное заболевание в фазе обострения на момент включения в исследование, наличие в анамнезе сахарного диабета, системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, ревматоидного артрита, постоянный прием противовоспалительных и иммуномодулирующих лекарственных препаратов. Контрольная группа включала 42 практически здоровых добровольца (23 мужчины и 19 женщин) русской и бурятской национальности. Получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Этническая принадлежность к русским и бурятам определялась путем самоидентификации пациентов и их родителей, анализа родословной до второго поколения. Типичные метисы исключались из исследо-

вания. В обеих группах (в группе ИМпСТ – в течение первых суток от момента поступления) определяли концентрацию в крови биомаркеров воспаления: высокочувствительного СРБ (вчСРБ), ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α методом твердофазного иммуноферментного анализа (фотометр Multiskan EX, «Thermo Labsystems OY», Финляндия). Использовали наборы реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Рассчитывали отношение ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10.

Всем пациентам основной группы проведены экстренная коронарная ангиография, эхокардиография, повторная электрокардиография, определены уровни тропонина Т (ТрТ) в динамике и активность креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ). Диагноз ИМпСТ верифицировали по стандартным критериям. Принимали во внимание локализацию ИМ, способ ревааскуляризации, данные коронарной ангиографии, формирование зубца Q на электрокардиограмме. Учитывали антропометрические данные, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ. Рассчитывали частоту развития ОСН II, III или IV класса по Killip, госпитальную летальность.

В этнических группах сравнивали средние уровни биомаркеров воспаления, а также демографические и клинические данные, характеристики и исходы ИМпСТ. Взаимосвязи этнической принадлежности и показателей провоспалительного ответа при ИМпСТ выявляли путем построения общих регрессионных моделей. С этой целью в качестве зависимых переменных использовали биомаркеры воспаления, статистически значимо различающиеся в этнических группах по результатам сравнительного анализа, в качестве ковариат – этническую принадлежность без поправки (однофакторная модель 1), с поправкой на индекс массы тела (ИМТ), пол и возраст (многофакторная модель 2). Значимость моделей регрессии оценивали с помощью F-критерия Фишера.

Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР), качественные – в виде n (%). Статистическую значимость различий в выборках оценивали при сравнении количественных данных по критерию U Манна-Уитни, при сравнении по качественному признаку – путем построения таблиц сопряженности и вычисления χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Применяли пакеты прикладных программ «Statistica 12.0».

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов основной группы с острым ИМпСТ составил 63[57-70] лет. На момент

забора крови для определения биомаркеров воспаления все пациенты получали двойную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, 17 человек (15,6 %) с клиникой ОСН находились на инотропной поддержке допамином.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов изучаемых групп.

Как следует из таблицы, группа пациентов русской национальности отличалась от группы бурят меньшим ИМТ, меньшей фракцией выброса левого желудочка, более высокими уровнями ТрТ и КФК-МВ.

В контрольную группу вошли 22 русских и 20 бурят. Средний возраст в контрольной группе европеоидов составил 62,5[55-68], монголоидов – 62[58-63,5] года и не отличался от среднего возраста пациентов с ИМпСТ (63[58-70] и 64[56-74] года, соответственно; $p > 0,05$). Русских мужчин в контрольной группе было 12(54,5 %), в основной – 48(72,7 %) ($p = 0,11$), мужчин бурят – 11(55,0 %) и 29(67,4 %), соответственно ($p = 0,34$). В таблице 2 представлены показатели системного воспалительного ответа при ИМпСТ в различных этнических группах и у практически здоровых лиц.

Как видно из таблицы, при ИМпСТ содержание в крови ИЛ-1 β , ИЛ-6/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО- α у русских статистически значимо больше, чем у бурят. При ИМпСТ уровни всех биомаркеров воспаления (за исключением ИЛ-1 β среди бурят, отношений ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10 в обеих этнических группах) значительно выше, чем у практически здоровых лиц. У здоровых лиц с различной этнической принадлежностью медианы изучаемых показателей не различались.

С учетом выявленных различий в этнических группах нами проведен анализ отношений между этнической принадлежностью и уровнем цитокинов с построением общих линейных регрессионных моделей, куда в качестве зависимых переменных были включены ИЛ-1 β , ИЛ-6/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 и ФНО- α , а в качестве ковариат – национальность без коррекции на влияние других факторов (модель 1), национальность, возраст, пол и ИМТ (модель 2, табл. 3).

Таким образом при однофакторном анализе этнические различия подтверждены для всех включенных модель показателей. После поправки на пол, возраст и ИМТ взаимосвязь с этнической принадлежностью сохранялась для ИЛ-1 β и отношения ИЛ-6/ИЛ-10.

Итак, нами впервые установлены особенности формирования острого провоспалительного ответа при ИМпСТ у северных монголоидов на примере бурят, по сравнению европеоидами – пациентами русской национальности. Результаты сравнительного межгруппового анализа и однофакторной регрессии свидетельствуют о более выраженной воспалительной реакции в группе европеоидов по содержанию в крови ИЛ-1 β и ФНО- α , а также отношению ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов с ИМнСТ в зависимости от этнической принадлежности

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients with STEMI according to the ethnicity

Показатель	Группа ИМнСТ	
	Русские, n=66	Буряты, n=43
Возрастная и гендерная характеристика		
Возраст, лет	63[58-70]	64(56-74]
Мужчин/женщин, n	48/18	29/14
Факторы кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистые заболевания		
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9[22,5-28,4]*	27,3(25,1-31,0]
Курение	32(48,5 %)	14(32,6 %)
Гипертоническая болезнь	45(68,2 %)	28(65,1 %)
ИМ в анамнезе	15(22,7 %)	9(20,9 %)
Фибрилляция предсердий	8(12,1 %)	3(7,0 %)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	12(18,2 %)	5(11,6 %)
Характеристика ИМ		
Поступление в течение 2-х часов от появления симптомов	11(16,7 %)	10(23,3 %)
Острая сердечная недостаточность (Killip II, III, IV)	22(33,3 %)	17(39,5 %)
Догоспитальный тромболизис	12(18,2 %)	7(16,3 %)
Экстренное стентирование КА	43(65,2 %)	32(74,4 %)
Нет обструкции КА	2(3,0)	3(7,0)
Проксимальное поражение КА	30(45,5 %)	26(60,4 %)
Трехсосудистое поражение КА	28(42,4 %)	18(41,9 %)
Количество имплантированных стентов во время первичного ЧКВ		
0	23(34,9 %)	11(25,6 %)
1	28(42,4 %)	24(55,8 %)
2 и более	15(22,7 %)	8(18,6 %)
Передний ИМ	19(28,8 %)	16(37,2 %)
Нижний ИМ	32(48,5 %)	16(37,2 %)
Циркулярный ИМ	7(10,6 %)	4(9,3 %)
Формирование зубца Q на электрокардиограмме	50(75,8 %)	33(76,7 %)
Тропонин Т при поступлении, нг/мл	2,5 [0,19-15,5]*	0,38 [0,11-2,7]
Тропонин Т _{max} , нг/мл	25,0 [4,6-25,0]*	13,5 [0,9-25]
Креатинфосфокиназа-МВ при поступлении, МЕ/л	29,4 [17,3-89]*	19,0 [12-26]
ФВ ЛЖ, %	51,5 [44-57]*	55,0 [50-58]
ФВ ЛЖ <50 %	29(43,9 %)*	9(20,9)
Госпитальная летальность	5(7,8 %)	4(9,3 %)

Примечание: данные представлены в виде Me [IR] или абсолютного количества (n) и доли в %; * – p<0,05. Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарная артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; тропонин T_{max} – максимальное значение тропонина T при оценке его динамики; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note: the data are presented as Me [IR] or absolute number (n) and the share in %; * – p<0.05. Abbreviations: MI - myocardial infarction; CA - coronary artery; GFR - glomerular filtration rate; LVEF - left ventricular ejection fraction; PCI - percutaneous coronary intervention; troponin T_{max} - the maximum value of troponin T when assessing its dynamics.

Интерлейкин-1β участвует в атерогенезе и прогрессировании ишемической болезни сердца, является основным цитокином, опосредующим провоспалительный ответ при остром ИМ [1]. Индуцирует экспрессию других цитокинов, металлопротеиназ, молекул адгезии, способствует агрега-

ции моноцитов и лимфоцитов. А.С. Гольдеровой с соавт. [12] было показано, что у якутов – больных нестабильной стенокардией, спонтанная продукция ИЛ-1β в 2,3 раза ниже, чем у представителей пришлого населения, что согласуется с нашими данными.

Таблица 2

Биомаркеры воспаления у пациентов с ИМпСТ и у лиц без ИМ в зависимости от этнической принадлежности

Table 2

Biomarkers of inflammation in patients with and without STEMI according to the ethnicity

Показатель, Ме (ИИ)	Группа ИМпСТ		Контрольная группа	
	Русские, n=66	Буряты, n=43	Русские, n=22	Буряты, n=20
вЧСРБ, МЕ/л	29,8[21,7-32,8]	28,9[18,7-35,1]	2,0[1,4-3,0]†	2,4[1,3-3,1]§
ИЛ-1β, пг/мл	1,46[0,41-3,67]	0,02[0,01-1,12]*	0,04[0,03-0,08]†	0,03[0,03-0,04]
ИЛ-6, пг/мл	17,4[9,8-42,1]	15,3[6,1-33,1]	1,3[0,6-2,7]†	1,0[0,4-1,7]§
ИЛ-8, пг/мл	94,3[34,2-237]	54,1[37,1-132]	8,6[5,1-14,0]†	5,5[2,5-10,9]§
ИЛ-10, пг/мл	3,6[2,4-6,8]	4,3[2,6-8,1]	0,5[0,1-1,3]†	0,2[0,1-0,9]§
ИЛ-6/ИЛ-10	4,9[3,5-7,8]	3,4[1,7-6,7]*	4,2[1,4-14,0]	3,4[0,8-18,1]
ИЛ-8/ИЛ-10	37,6[8,1-63,4]	11,9[5,8-30,7]*	19,9[5,1-121]	32,9[8,2-69,9]
ФНО-α, пг/мл	2,1[1,4-3,0]	0,9[0,4-2,2]*	0,1[0,09-0,11]†	0,1[0,09-0,12]§

Примечание: * – $p < 0,05$ для различий между русской и бурятской группами с ИМпСТ; † – $p < 0,05$ для различий между группами русских с ИМпСТ и контрольной; § – $p < 0,05$ для различий между группами бурят с ИМпСТ и контрольной.

Note: * - $p < 0.05$ for differences between the Russian and the Buryat groups with STEMI; † – $p < 0.05$ for differences between groups of Russians with STEMI and the controls; § – $p < 0.05$ for differences between groups of Buryats with STEMI and the controls.

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа взаимосвязей биомаркеров воспаления и этнической принадлежности

Table 3

Results of regression analysis of the relationship between biomarkers of inflammation and the ethnicity

Зависимая переменная	Ковариаты	F	p
ИЛ-1β, пг/мл	Этническая принадлежность без поправки (модель 1)	9,27	0,003
ИЛ-6/ИЛ-10		8,80	0,004
ИЛ-8/ИЛ-10		5,29	0,016
ФНО-α, пг/мл		6,98	0,009
ИЛ-1β, пг/мл	Этническая принадлежность, пол, возраст, ИМТ (модель 2)	5,28	0,024
ИЛ-6/ИЛ-10		4,43	0,037
ИЛ-8/ИЛ-10		2,84	0,095
ФНО-α, пг/мл		1,91	0,17

Примечание: F – F-критерий Фишера значимости модели регрессии.

Note: F - Fisher's F test for the significance of the regression model.

Фактор некроза опухоли-α продуцируется макрофагами миокарда, кардиомиоцитами и лимфоцитами. Ишемия миокарда повышает его экспрессию. У больных ИМ цитокин активизирует лейкоциты, вызывает секрецию тромбоцит-активирующих факторов и молекул эндотелиальной адгезии, способствует постинфарктному ремоделированию сердца [7]. По нашим данным, средняя сывороточная концентрация ФНО-α в русской группе в 2,3 раза превышала такую у бурят. Мы не встретили в доступной литературе данных об этнических особенностях содержания цитокина при остром ИМ. В одной работе были изучены частоты аллельных вариантов и генотипов генов ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10 у больных ИМпСТ казахской на-

циональности. Оказалось, что генотип А/А полиморфных вариантов G-308А гена ФНО-α ассоциирован с осложненным течением ИМпСТ [10].

Интерлейкин-6 – один из наиболее активных цитокинов, обладающий про- и противовоспалительной активностью. Стимулирует синтез СРБ, фибриногена и С3-комплемента, пролиферацию лимфоцитов, экспрессию молекул адгезии и хемокинов [1, 7]. Уровень ИЛ-6 при ИМ повышается, что подтверждается результатами данного исследования, и коррелирует с частотой развития осложнений ИМ, тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [3, 5, 13, 14]. Интерлейкин-10 – один из противовоспалительных цитокинов. Он подавляет активность ФНО-α, ингибирует пролифе-

ративный ответ Т-лимфоцитов на антигены и снижает секрецию ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Активация ИЛ-10 связана с противовоспалительной (репаративной) фазой ИМ. Межрасовые различия в экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-10 при остром коронарном синдроме мало изучены. У лиц якутской национальности с нестабильной стенокардией спонтанная продукция ИЛ-6 была в 2,2 раза ниже, чем в русской группе [12]. В казахской популяции гомозиготный генотип минорного типа С/С в позиции G-174С промоторной области гена ИЛ-6 был ассоциирован с осложненным течением ИМпСТ. При этом не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма G-1082А гена ИЛ-10 [10].

Полученные нами результаты показали, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 при ИМпСТ этнических группах не отличались, что можно объяснить более поздним наступлением пика концентрации данных цитокинов [13]. При этом отношение ИЛ-6/ИЛ-10 было существенно больше в русской группе до и после поправки на возможные приводящие факторы. Отношение ИЛ-6/ИЛ-10 отражает баланс про- и противовоспалительных механизмов, по некоторым данным может служить точным маркером воспалительного ответа и предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [14]. Аналогичное прогностическое значение отмечено для отношения ИЛ-8/ИЛ-10 [15]. У лиц бурятской национальности оно было ниже, чем у русских, однако различия нивелировались после коррекции на пол, возраст и массу тела.

Данные литературы об этнических различиях в экспрессии вЧСРБ противоречивы. Y. Zheng et al. [16] отметили среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца более высокий уровень вЧСРБ у китайцев по сравнению с европеоидами Германии. Уровни СРБ, а также ИЛ-6 у этнических японцев США были, наоборот, существенно ниже, чем у белых [17, 18]. Меньшее содержание вЧСРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 выявлено у бурят с сахарным диабетом 2 типа и острым ИМ, по сравнению с русской группой [19]. Как показали результаты настоящего исследования, у лиц бурятской и русской национальности уровни вЧСРБ в первые сутки ИМпСТ не различались, хотя и были закономерно выше, чем в контрольной группе. Отсутствие различий отчасти объясняется недостижением пика концентрации вЧСРБ на момент определения, поскольку его синтез в печени стимулируется вторично в ответ на повышение ИЛ-6, и максимум концентрации отмечается через 48–72 часа от начала ИМ [4].

После полной коррекции по полу, возрасту и ИМТ зависимость от этнической принадлежности оставалась статистически значимой для ИЛ-1 β и ИЛ-6/ИЛ-10. Таким образом, можно предположить, что ИЛ-1 β и отношение ИЛ-6/ИЛ-10 являются наиболее чувствительными и ранними биомаркерами, отражающими

особенности провоспалительного ответа при ИМпСТ у бурят, по сравнению с русскими. Каковы возможные причины выявленных различий? По нашим данным тяжесть и уровень поражения коронарных артерий, локализация ИМ, время до начала лечения, частота ОН, способ ревазуляризации и госпитальная летальность у русских и бурят не отличались. Как известно, синтез провоспалительных цитокинов прямо зависит от объема жировой ткани. Однако в наших выборках ИМТ у бурят был выше, чем у русских, а различия в уровне биомаркеров воспаления сохранялись после целенаправленно проведенной коррекции на ИМТ. Все это не позволяет отнести тяжесть ИМ и несоответствие массы тела к возможным причинам выявленных различий. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что различия в иммунно-воспалительном ответе на ишемическое повреждение миокарда этнически детерминированы, и генетические факторы могут объяснить некоторые из них.

Сравнительный анализ данных показал, что уровни ТрТ и КФК-МВ у бурят были ниже, чем у русских. Биомаркеры воспаления и повреждения миокарда при ИМ прямо коррелируют друг с другом, а выраженность воспалительной реакции связана с размером зоны некроза миокарда, а значит, с клиническими исходами ИМ [3–5]. Возможно, менее выраженный провоспалительный ответ в бурятской группе ограничивал зону некроза, что косвенно подтверждается более высокой фракцией выброса левого желудочка.

Возможным ограничением исследования является однократный забор крови на биомаркеры воспаления, что не позволило учесть динамические изменения и определить пиковые концентрации для всех показателей. Предметом дальнейшего изучения может явиться поиск взаимосвязей этнических различий цитокинового статуса при остром ИМ с постинфарктным ремоделированием миокарда и отдаленным прогнозом. Актуальной и нерешенной задачей является оценка клинической и прогностической значимости полиморфизмов генов цитокинов у больных ИМ бурятской национальности.

Заключение

У пациентов с ИМпСТ, по сравнению со здоровыми лицами, содержание ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α и вЧСРБ в крови увеличивается независимо от этнической принадлежности. Провоспалительный ответ при ИМпСТ в бурятской этнической группе, по сравнению с русской, характеризуется меньшими уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , отношения ИЛ-6/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10. После коррекции на пол, возраст и ИМТ различия в этнических группах сохранялись для ИЛ-1 β и ИЛ-6/ИЛ-10, что указывает на менее выраженную провоспалительную реакцию у пациентов с ИМпСТ бурятской национальности.

Литература / References

1. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, Mukhametshina RT, Kwek XY, Cabrera-Fuentes HA, Hausenloy DJ. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology and Therapeutics*. 2018;(186):73–87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
2. Барбараш ОЛ, Зыков МВ, Кашталап ВВ, Осокина АВ, Бернс СА, Каретникова ВН, Барбараш ЛС. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2011;51(3):24–30. [Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, Osokina AV, Berns SA, Karetnikova VN, Barbarash LS. Prognostic value of various markers of inflammation in ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2011;51(3):24–30. (In Russian)] PMID: 21627609
3. Солдатова ОВ, Кубышкин АВ, Ушаков АВ, Гордиенко АИ, Фомочкина ИИ, Гагарина АА. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):92–100. [Soldatova OV, Kubyshkin AV, Ushakov AV, Gordienko AI, Fomochkina II, Gagarina AA. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):92–100. (In Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100
4. Stumpf C, Sheriff A, Zimmermann S, Schaeffner L, Schlundt C, Raaz D, Garlachs CD, Achenbach S. C-reactive protein levels predict systolic heart failure and outcome in patients with first ST-elevation myocardial infarction treated with coronary angioplasty. *Archives of Medical Science*. 2017;13(5):1086–1093. DOI: 10.5114/aoms.2017.69327
5. Thomas MR, James SK, Becker RC, Himmelmann A, Katus HA, Cannon CP, Steg PG, Siegbahn A, Lalic T, Storey RF, Wallentin L. Prognostic impact of baseline inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor and clopidogrel. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019;2048872619878075. DOI: 10.1177/2048872619878075
6. Anzai T. Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling. *Circulation Journal*. 2018;82(3):629–635. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0063
7. Николаева АМ, Бабушкина НП, Рябов ВВ. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):232–239. [Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and post-infarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):232–23. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2020-4007
8. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, Waksman R, Bonow RO, Wu E, Epstein SE. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(17):2050–2060. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.073
9. Сухина ТС, Шахнович РМ, Барсова РМ, Матвеева НА, Титов ВВ, Судомойна МА, Фаворова ОО, Руда МЯ. Значение аллельного полиморфизма генов системы воспаления для прогноза больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2012;52(3):15–21. [Sukhinina TS, Shakhnovich RM, Barsova RM, Matveeva NA, Titov BV, Sudomoina MA, Favorova OO, Ruda MYa. Value of allele gene polymorphism of the inflammation system for prognosis of patients with myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2012;52(3):15–21. (In Russian)] PMID: 22839439
10. Аймагамбетова АО, Каражанова ЛК, Котляр А. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у лиц казахской национальности. *Вестник КазНМУ*. 2017;(4):417–421. [Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar A. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction with elevated ST-segment in subjects of Kazakh nationality. *Vestnik KazNMU*. 2017;(4):417–421. (In Russian)]
11. Pan W, Zhang AQ, Yue CL, Gao JW, Zeng L, Gu W, Jiang JX. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2015;143(2):366–375. DOI: 10.1017/S0950268814000703
12. Гольдерова АС, Николаева ИН, Тарасова ВЕ, Козлов ВА. Особенности продукции цитокинов больных нестабильной стенокардией в зависимости от этнической принадлежности в республике Саха (Якутия). *Медицинская иммунология*. 2012;14(1–2):143–148. [Golderova AS, Nikolaeva IN, Tarasova VE, Kozlov VA. Features of cytokine production in patients with unstable angina: dependence on ethnicity in the Republic of Sakha (Yakutia). *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(1–2):143–14. (In Russian)] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-143-148
13. Чукаева ИИ, Орлова НВ, Спирыкина ЯГ, Пухальский АЛ, Соловьева МВ. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2010;(4):5–9. [Chukaeva II, Orlova NV, Spiryakina YaG, Pukhalsky AL, Solovyeva MV. Cytokine activity in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(4):5–9. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2010-4
14. Хлынова ОВ, Шишкина ЕА, Абгарян НИ. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2316. [Khlynova OV, Shishkina EA, Abgaryan NI. Cytokine status in patients with myocardial infarction as a possible predictor of coronary atherosclerosis severity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2316. (In Russian)] DOI:15829/1728-8800-2020-2316
15. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, Sanz G. Elevation of serum levels

of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *American Heart Journal*. 2002;144(5):811–817. DOI: 10.1067/mhj.2002.124831

16. Zheng Y, Ma W, Zeng Y, Liu J, Ye S, Chen S, Lan L, Erbel R, Liu Q. Comparative study of clinical characteristics between Chinese Han and German Caucasian patients with coronary heart disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2010;99(1):45–50. DOI: 10.1007/s00392-009-0076-3

17. Morimoto Y, Conroy SM, Ollberding NJ, Kim Y, Lim U, Cooney RV, Franke AA, Wilkens LR, Hernandez BY, Goodman MT, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, Maskarinec G. Ethnic differences in serum adipokine and C-reactive protein levels: the multiethnic cohort. *International Journal of Obesity*. 2014;38(11):1416–1422. DOI: 10.1038/ijo.2014.25

18. Coe CL, Love GD, Karasawa M, Kawakami N, Kitayama S, Markus HR, Tracy RP, Ryff CD. Population differences in proinflammatory biology: Japanese have healthier profiles than Americans. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(3):494–502. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.11.013

19. Bardymova TP, Protasov KV, Belokhvostikova TS, Tsyretorova SS, Mistiakov MV, Donirova OS. Cytokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Evolution of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction of Buryat Ethnic Group. 2019;68(S1):2214. DOI 10.2337/db19-2214-PUB

Сведения об авторах

Донирова Оюна Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением неотложной кардиологии, Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко; адрес: Российская Фе-

дерация, 670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, д. 12; тел.: +79025634336; e-mail: donirovaos@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7409-9096>

Протасов Константин Викторович д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; тел.: +79148834554; e-mail: protasov_k@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Батунова Елена Владимировна, младший научный сотрудник, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; тел.: +79025134441; e-mail: 8899878@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8665-4969>

Бардымова Татьяна Прокотьевна, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный-100; тел.: +79149553584; e-mail: tpbardymova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4241-2217>

Цыреторова Сэсэг Самбуевна, врач, Иркутская городская клиническая больница №3; адрес: Российская Федерация, 664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 31; тел.: +79501021584; e-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7957-5277>

Author information

Ojuna S. Donirova, Cand.Med.Sci., Republic clinical hospital named after N. A. Semashko; Address: 12, Pavlov Str., Ulan-Ude, Russian Federation 670031; Phone: +79025634336; e-mail: donirovaos@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7409-9096>

Konstantin V. Protasov, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79148834554; e-mail: protasov_k@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Elena V. Batunova, Junior researcher, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79025134441; e-mail: 8899878@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8665-4969>

Tatiana P. Bardymova, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Address: 100, Jubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79149553584; e-mail: tpbardymova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4241-2217>

Seseg S. Tsyretorova, Physician, Irkutsk City Hospital N3; Address: 31, Timirjazeva Str., Irkutsk, Russian Federation 664007; Phone: +79501021584; e-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7957-5277>

Дата поступления 19.01.2022

Дата рецензирования 01.03.2022

Принята к печати 29.03.2022

Received 19 January 2022

Revision Received 01 March 2022

Accepted 29 March 2022