

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113>
УДК 616.127-005.8-021.3-06:616.124.2-008

Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца

А.М. Николаева¹, И.В. Кологривова¹, Т.Р. Рябова¹, В.В. Рябов^{1,2}, Т.Е. Суслова¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, Киевская, 111а

² Сибирский медицинский государственный университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель: изучить сывороточные значения GM-CSF, TRAIL, CCL22, CCL11 у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в раннем и отдаленном постинфарктном периодах, а также исследовать их взаимосвязи с ремоделированием сердца через 12 мес. после ИМпСТ.

Материал и методы. В исследование включены 84 пациента с ИМпСТ. Эхокардиография выполнена на 1-е сут и через 12 мес. после инфаркта миокарда (ИМ). Сывороточные уровни GM-CSF, CCL22, CCL11, TRAIL и СРБ, NT-pro-BNP, тропонина I, КФК МВ исследованы на 1-е (Т1) и 7-е сут (Т2) болезни, через 6 (Т3) и 12 мес. (Т4). Через год в зависимости от типа ремоделирования выделено 2 группы пациентов: с дезадаптивным (1-я группа) и адаптивным (2-я группа) ремоделированием.

Результаты. У пациентов 1-й группы маркеры повреждения миокарда (КФК МВ, тропонин I) в первые сут ИМ, а также NT-pro-BNP во всех точках исследования были достоверно выше, чем у больных 2-й группы, $p < 0,05$. При анализе уровня хемокинов выявлено, что значение GM-CSF в точках Т2, Т3, Т4, также TRAIL в точках Т1 и Т4 были значимо выше, а сывороточные уровни CCL22 во всех точках исследования и CCL11 в Т1, Т2, Т3 значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы, $p < 0,05$. Согласно данным множественного линейного регрессионного анализа, предикторами дилатации левого желудочка (ЛЖ) к 12 мес. ИМ явились сывороточное содержание GM-CSF ($p = 0,004$), NT-pro-BNP ($p = 0,009$) на 7-е сут ИМ и возраст пациентов ($p = 0,005$).

Выводы. У пациентов с дезадаптивным постинфарктным левожелудочковым ремоделированием (ЛЖР) выявлены более высокие уровни GM-CSF, TRAIL и низкие уровни CCL11, CCL22 как в раннем, так и в позднем постинфарктном периоде. Среди изученных воспалительных маркеров только уровень GM-CSF на 7-е сут ИМпСТ показал связь с отдаленным неблагоприятным постинфарктным ЛЖР.

Ключевые слова:	инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование сердца, хемокины.
Конфликт интересов:	все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300043-1 «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического и неишемического генеза. Фундаментальные аспекты реализации органопротективных эффектов лечебных вмешательств».
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.
Для цитирования:	Николаева А.М., Кологривова И.В., Рябова Т.Р., Рябов В.В., Суслова Т.Е. Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):104–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113 .

Николаева Антонина Михайловна, e-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Serum levels of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-infarction heart remodeling

Antonina M. Nikolaeva¹, Irina V. Kologrivova¹, Tamara R. Ryabova¹,
Vyacheslav V. Ryabov^{1, 2}, Tatiyana E. Suslova¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim: To study serum values of GM-CSF, CCL22, CCL11 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in early and late post-MI period and their relationship with heart remodeling in 12 months after acute myocardial infarction (MI) diagnosis.

Materials and Methods. Eighty four patients with new-onset STEMI were enrolled in the study. Echocardiography was done on day 1 and in 12 months MI. Serum levels of GM-CSF, CCL22, CCL11, TRAIL and C-reactive protein (CRP), NT-pro-BNP, troponin I, CK-MV were assessed on days 1 (T1), 7 (T2), in 6 (T3) and 12 months (T4). Patients with adverse left ventricle (LV) remodeling were classified as group 1, and patients with adaptive LV remodeling were classified as group 2 in 12 month of follow-up.

Results. 64 patients underwent a 12-month follow-up, of which adverse LV remodeling developed in. Patients from group 1 showed significantly higher levels of markers of myocardial necrosis (CPK MB, troponin I) on the first day of MI and NT-pro-BNP at all points of the investigation than in patients from 2nd group, $p < 0.05$. Analysis of the chemokines revealed, that the serum concentration of GM-CSF at the points T2, T3, T4 and TRAIL at points T1, T4 were significantly higher, and CCL22 at all of the study and CCL11 at T1, T2, T3 significantly lower than patients from group 2, $p < 0.05$. According of multiple linear regression predictors of LV dilatation by the 12th month of MI were the serum levels of GM-CSF ($p = 0.004$), NT-pro-BNP ($p = 0.009$) on the 7th day of MI and the age of patients ($p = 0.005$).

Conclusions. In patients with adverse LV remodeling have higher levels of circulating GM-CSF, TRAIL and lower levels CCL11, CCL22 in early and late post-MI period. Among the studied inflammatory biomarkers, only the level of GM-CSF on the 7th day of STEMI showed an independent relationship with late adverse LV remodeling.

Keywords:	myocardial infarction, post-infarction heart remodeling, chemokines.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was conducted within the framework of the state assignment, FSI topic No. 122020300043-1 "Molecular and cellular mechanisms of the development of cardiovascular diseases of ischemic and non-ischemic genesis. Fundamental aspects of realization of organoprotective effects of therapeutic interventions".
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center. All patients signed a notification of participation in the study.
For citation:	Nikolaeva A.M., Kologrivova I.V., Ryabova T.R., Ryabov V.V., Suslova T.E. Serum levels of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-infarction heart remodeling. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):104–113. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113 .

Актуальность

За последние 20 лет, благодаря внедрению в клиническую практику понятий и принципов доказательной медицины, повышению доступности своевременной высокотехнологичной помощи, госпитальная и 30-дневная летальность от всех причин острого инфаркта миокарда (ИМ) значительно снизилась [1]. Однако даже при полной ре-

ализации всех условий, направленных на ограничение зоны инфаркта примерно у одной трети больных развивается патологическое (далее в тексте синонимы – неблагоприятное, дезадаптивное) ремоделирование сердца, являющееся основным предиктором развития сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и смертности [2, 3].

С другой стороны, объем инфаркта не является обязательным условием для развития и прогрессирования левожелудочкового ремоделирования (ЛЖР), что предполагает участие других факторов при постинфарктной восстановительной регенерации сердца [2]. Как бы это ни было парадоксально, процесс реперфузии миокарда может еще больше усиливать миокардиальное повреждение за счет микроваскулярной обструкции и воспаления [4]. Выраженность воспалительной реакции в ответ на ишемическое повреждение является одним из основных факторов в определении окончательного размера некроза ткани миокарда, степени постинфарктной дилатации ЛЖ, тяжести СН и прогноза жизни пациента [5].

Благодаря активному изучению на протяжении десятилетий механизмов хронического асептического воспаления при постинфарктном ремоделировании сердца, на сегодняшний день известно множество про- и противовоспалительных биомаркеров и клеток, показавших свое значение в прогрессировании дилатации ЛЖ. В частности, определена ключевая роль клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда, фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина (IL)-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8 [6]. Однако сложности успешной трансляции экспериментальных данных в клиническую практику и амбивалентность результатов ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что знания об иммунных механизмах ремоделирования сердца раскрыты не полностью, и оно все еще остается актуальным исследовательским направлением [7].

Исходя из этого, необходимы дальнейший поиск и изучение новых биомаркеров, участвующих в совокупности с традиционными маркерами ИМ в определении характера воспаления и типа ЛЖР. Роль хемокинов при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМнST) показана во многих исследованиях, но в немногих клинических исследованиях продемонстрирована их связь с неблагоприятным постинфарктным ремоделированием сердца. Наиболее изучаемыми новыми маркерами рассматриваются гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста (GM-CSF), хемотаксический белок эозинофилов (CCL11), хемокин макрофагов (CCL22) и лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), показавшие в эксперименте свою провоспалительную активность и влияние на расширение зоны воспаления, некроза и систолическую дисфункцию сердца [8–11].

В настоящий момент времени высокопроизводительные лабораторные методы диагностики позволяют одновременно оценить комплекс различных биомаркеров в одном образце, что дает возможность изучить более широкий спектр показателей, отражающих степень иммунного воспаления и характер клеточных взаимодействий [12].

Цель исследования: изучение сывороточных уровней GM-CSF, TRAIL, CCL22, CCL11 с помощью мультиплексного иммуноанализа и определение их взаимосвязи с клинико-эхокардиографическими показателями в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с первичным ИМнST.

Материал и методы

В проспективное неконтролируемое исследование последовательно были включены 84 пациента с первичным ИМнST. Диагноз устанавливали в соответствии с четвертым универсальным определением острого ИМ (повышение уровня высокочувствительного тропонина I выше 99-го перцентилля верхней границы нормы, элева-

ция сегмента ST не менее чем в двух смежных отведениях, клинические симптомы острой ишемии миокарда) [13]. Всем пациентам через 240 (180–320) мин от манифестации симптомов выполнено чрескожное коронарное вмешательство с реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии (ИСКА). Критерием включения в исследование являлся возраст пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии в течение 24 ч от начала появления симптомов острой ишемии миокарда с диагнозом острый ИМнST, старше 18 лет. Критериями исключения из исследования считались тяжелые клапанные пороки, кардиогенный шок, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин), фибрилляция/трепетания предсердий, постинфарктный кардиосклероз, время поступления в блок интенсивной терапии более 24 ч от начала появления симптомов болезни, выраженные когнитивные нарушения.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov с регистрационным номером NCT04296253. Дизайн клинического исследования представлен на рисунке 1.

Всем пациентам в 1-е сут болезни и через 12 мес. выполнена трансторакальная двухмерная (2D) и доплер-эхокардиография на сканере GE Vivid E9 с ЭКГ-синхронизацией и использованием матричного датчика с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S). Все ультразвуковые изображения регистрировали как минимум в трех сердечных циклах, сохраняли на жесткий диск для последующего анализа. В режиме off-line оценивали показатели глобальной деформации ЛЖ в продольном (GLS), циркулярном (GCS) и радиальном (GRS) направлениях с помощью технологии speckle tracking echocardiography, используя soft-программы (Echopac PC, Version 113, GE Healthcare). Кроме того, проведена визуальная (полуколичественная) оценка нарушения локальной сократимости в 16 сегментах, расчет ударного объема ЛЖ в режиме импульсно-волнового доплера. Масса миокарда рассчитана линейным методом согласно рекомендациям ACE/EACI. Объемные параметры и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценены модифицированным методом Симпсона.

По приросту конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на > 15% [14] к 12-му мес. постинфарктного периода больные были разделены на две группы: с дезадаптивным (1-я группа; ЛЖР+) и адаптивным (2-я группа; ЛЖР-) ЛЖР.

В остром периоде ИМ (далее в тексте синоним – ранний постинфарктный период) и через 12 мес. всем больным проводилось рутинное лабораторное исследование общеклинического и биохимического анализов крови. Маркеры субклинического воспаления в раннем и отдаленном периодах ИМ исследованы у 60 (71,4%) пациентов. Забор крови проводили на 1-е и 7-е сут болезни, через 6 и 12 мес. после ИМ. В сыворотке крови определяли уровни пяти биомаркеров: GM-CSF, TRAIL, CCL11, CCL22 и натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). Исследование биомаркеров проводили с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (MerckKGaA, Milliplex, Darmstadt, Germany).

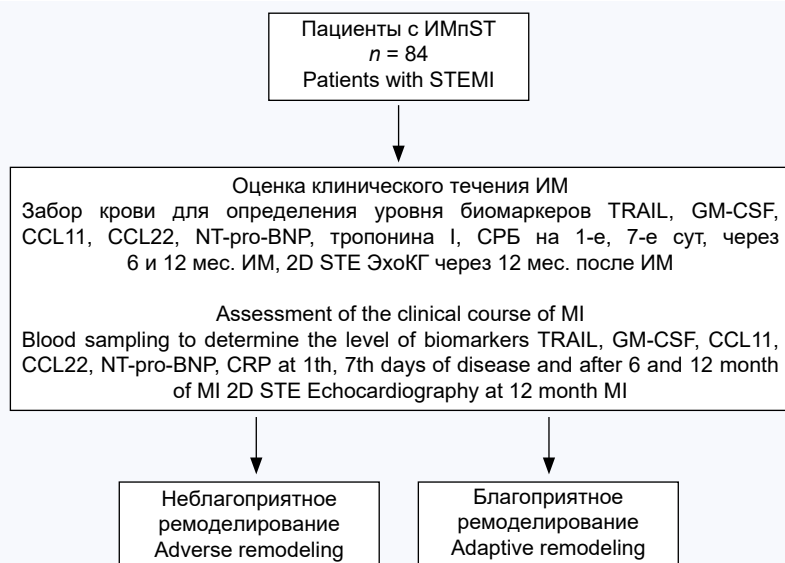


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Примечание: ИМнST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМ – инфаркта миокарда, СРБ – С-реактивный белок, TRAIL – лиганд, индуцирующий апоптоз, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, CCL11 – хемотаксический белок эозинофилов, CCL22 – хемокин макрофагов, NT-pro-BNP – натрий-уретический пептид, ЭхоКГ – эхокардиография.

Note: STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, MI – myocardial infarction, TRAIL – TNF related apoptosis-inducing ligand, GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, CCL11 – C-C motif chemokine ligand, eosinophil chemotactic protein, CCL22 – C-C motif chemokine ligand, macrophage chemokine, NT-pro-BNP – N-terminal pro brain natriuretic peptide, CRP – C-reactive peptide, STE – speckle tracking echocardiography.

Таблица 1. Основные клиничко-демографические характеристики и лабораторно-инструментальные данные у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде

Table 1. Clinical and demographic characteristics, laboratory and instrumental data in patients with STEMI in the early post-MI period

Характеристики Characteristics	Группа с ЛЖР- (n = 44) Group with LVR- (n = 44)	Группа ЛЖР+ (n = 20) Group with LVR+ (n = 20)	p
<i>Клиничко-демографическая характеристика пациентов</i> <i>Clinical and demographic characteristic of patients</i>			
Возраст, лет/Age, years	61,4 ± 11	58,7 ± 11,2	0,3
Мужской пол, n (%) / Male, n (%)	25 (58)	19 (95)	0,003
Гипертония, n (%) / Hypertension, n (%)	40 (93)	18 (90)	0,6
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	13 (30)	4 (20)	0,3
Курение (активное), n (%) / Smoking, n (%)	25 (61)	11 (55)	0,65
Дислипидемия, n (%) / Dyslipidemia, n (%)	36 (84)	17 (85)	0,89
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	28,7 (26; 33,5)	28,4 (24,7; 31,2)	0,4
Общее время ишемии, мин / Total myocardial ischemic time, min	232 (186; 315)	209 (176,5; 267,5)	0,24
Передний ИМ, n (%) / Anterior MI, n (%)	19 (44)	16 (80)	0,014
Q – ИМ, n (%) / Q – MI, n (%)	33 (77)	20 (100)	0,025
Многососудистое поражение КА, n (%) / Multivessel CAD, n (%)	8 (40)	7 (14)	0,33
<i>Данные общеклинического анализа крови в раннем постинфарктном периоде</i> <i>Routine laboratory findings in the early post-infarction period</i>			
Лейкоциты, (1-е сут) / Leucocytes, (1 st day)	10,5 (8,2; 12,8)	12,5 (9,4; 16)	0,07
Нейтрофилы, % (1-е сут) / Neutrophils, % (1 st day)	64,5 (56,3; 73)	75 (63; 81)	0,009
Моноциты, % (1-е сут) / Monocytes, % (1 st day)	8,2 (6,2; 9,7)	6 (5,3; 8,2)	0,02
Моноциты, % (7-е сут) / Monocytes, % (7 th day)	9,9 (8,3; 12,1)	9,6 (8,4; 10,8)	0,6
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты (1-е сут) / Neutrophils/lymphocytes ratio (1 st day)	2,5 (1,7; 3,7)	4 (2,8; 6,4)	0,009
Эритроциты (1-е сут) / Erythrocytes (1 st day)	4,7 (4,4; 5,0)	4,9 (4,7; 5,3)	0,02
Гемоглобин, г/л (1-е сут) / Hemoglobin, g/l (1 st day)	141 (132; 152)	150 (137; 160)	0,05
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l (1 st day)	88 (79; 98)	102 (88; 121)	0,01
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l (7 th day)	88 (70; 100)	103 (85; 120)	0,01
АЛТ, ед/л (1-е сут) / ALT, u/l (1 st day)	30,5 (19,4; 53,4)	70,1 (38; 101,7)	0,001
АЛТ, ед/л (7-е сут) / ALT, u/l (7 th day)	40,3 (28,6; 62,6)	64,9 (55,1; 84,1)	0,001
АСТ, ед/л (1-е сут) / AST, u/l (1 st day)	52,3 (32; 130,3)	240,5 (72,5; 509,5)	0,001
АСТ, ед/л (7-е сут) / AST, u/l (7 th day)	89 (59; 178)	171 (76,2; 305,4)	0,05
КФК МВ пиковое, ед/л / CK-MV peak, u/l	229 (170,9; 330)	553 (456; 692)	0,01
Тропонин I, нг/мл (1-е сут) / Troponin I, ng/ml (1 st day)	54,1 (18,3; 92,7)	87,7 (56,5; 179,3)	0,004
С-реактивный белок, мг/мл (1-е сут) / C-reactive protein, mg/ml (1 st day)	9,2 (2,9; 12,2)	12 (8; 14,1)	0,04

Примечание: ЛЖР – левожелудочковое ремоделирование, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, КФК МВ – МВ-фракция креатининфосфокиназы.

Note: LVR – left ventricle remodeling, BMI – body mass index, MI – myocardial infarction, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, CK-MV – creatine kinase-MV.

При оценке медикаментозной терапии как в раннем, так и отдаленном постинфарктном периоде значимого различия в частоте применения препаратов, оказывающих влияние на процесс ремоделирования сердца, кроме антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($p = 0,002$), на амбулаторном этапе не было.

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета STATISTICA 10.0. Полученные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение и Me ($Q_{25} - Q_{75}$), где Me – медиана, Q_{25} , Q_{75} – верхний и нижний квартили. Проверка нормальности распределения количественных переменных осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При отсутствии согласия с нормальным распределением, статистическую значимость различий количественных переменных в независимых группах оценивали с использованием критерия Манна – Уитни, а в случае нормального распределения использовали t -критерий Стьюдента для независимых групп. Категориальные переменные представляли абсолютными и относительными (в %) частотами, статистическую значимость различий между ними оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Степень взаимосвязи между исследуемыми количественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для определения предикторов развития позднего неблагоприятного ЛЖР была построена модель множественной линейной регрессии.

Результаты

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов и данные рутинных лабораторных исследований представлены в таблице 1. Количество лиц мужского пола, частота передней локализации и Q-образующего ИМ в 1-й группе были значимо больше, чем во 2-й. Достоверной разницы во времени реперфузии симптом-зависимой артерии в группах не выявлено. У пациентов с неблагоприятным ремоделированием маркеры некроза миокарда в 1-е сут ИМ и маркер миокардиального стресса NT-pro-BNP на 1-е и 7-е сут, через 6 и 12 мес. были значимо выше (см. табл. 1, рис. 2).

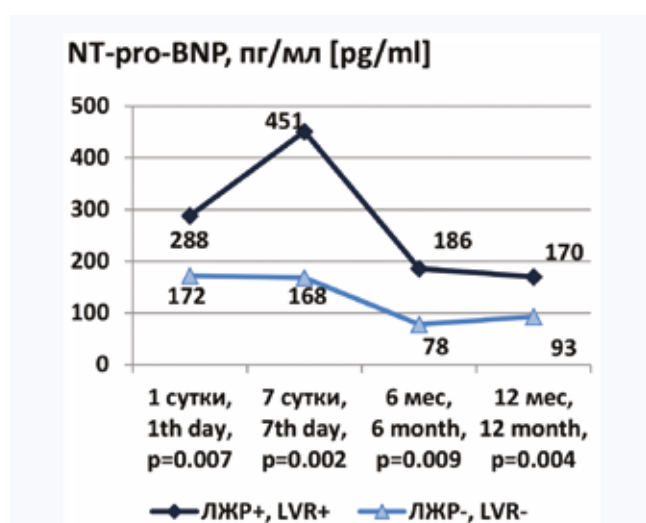


Рис. 2. Динамика NT-pro-BNP в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда

Fig. 2. NT-pro-BNP dynamics in patients in the early and late post-MI period

В результатах рутинных лабораторных анализов у данной группы пациентов отмечены более высокие уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения и более низкие значения моноцитов в 1-е сут ИМ. При этом высокие показатели эритроцитов выявлены и к годовому визиту. Кроме того, на протяжении всего острого периода ИМ у больных 1-й группы были выше уровни печеночных трансаминаз и креатинина.

Годовой визит прошли 64 пациента (76%), из них ремоделирование по дезадаптивному варианту развилось у 20 больных (31%). Данные основных показателей эхокардиографии, выполненной через 12 мес. после индексного инфаркта миокарда представлены в таблице 2. У пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца были существенно больше индекс массы миокарда, объемные показатели ЛЖ: конечный систолический объем (КСО), КДО и их индексированные значения, хуже систолическая функция ЛЖ в виде низких значений ФВ ЛЖ, глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном и циркулярном направлениях, а также большего значения индекса нарушения локальной сократимости. При этом достоверной разницы в параметрах насосной функции сердца не выявлено.

Таблица 2. Показатели эхокардиографии в отдаленном постинфарктном периоде

Table 2. Echocardiography parameters in the late post-MI period

Показатели Indicators	Группа с ЛЖР- Group LVR- (n=44)	Группа с ЛЖР+ Group LVR+ (n=20)	p
КДО ЛЖ, мл/ EDV LV, ml	88,4 (73,6; 107)	148,5 (123; 174,5)	< 0,00001
КСО ЛЖ, мл/ ESV LV, ml	31,5 (24,8; 44,5)	80,4 (52,4; 98,3)	< 0,00001
КДО/BSA, мл/м²/ EDV/BSA, ml/m²	47,5 (40; 55)	75 (62,7; 87)	< 0,00001
КСО/BSA, мл/м²/ EDV/BSA, ml/m²	17,5 (12,6; 22,5)	37,4 (29,6; 48,5)	< 0,00001
ФВ ЛЖ, %/ EF LV, %	63 (56,1; 68,3)	46,3 (41,5; 54,6)	< 0,00001
ИНЛС/WMIS GLS, %	1,25 (1,06; 1,43) -17,2 (-18,7; -13,8)	1,87 (1,62; 2,09) -10 (-13,5; -8,3)	< 0,00001 0,00006
GCS, %	-12,4 (-14,7; -10,3)	-10,6 (-12,5; -9)	0,01
GRS, %	29,8 (22,9; 40,6)	24,5 (20,2; 27,7)	0,01
ИММ, г/м²/ MMI, g/m²	93,4 (81,4; 105,9)	103,9 (95,2; 121,3)	0,02
УИ, мл/м²/ SI, ml/m²	33,5 (30; 37,2)	32,5 (29,7; 42,9)	0,8
СИ, л/м²/СЛ, л/м²	2,1 (1,9; 2,4)	1,9 (1,7; 2,1)	0,1

Примечание: ЛЖР – левожелудочковое ремоделирование, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, BSA – площадь поверхности тела, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ИММ – индекс массы миокарда, GLS – глобальная продольная деформация, GCS – глобальная циркулярная деформация, GRS – глобальная радиальная деформация, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс.

Note: LVR – left ventricle remodeling, EDV LV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, LV – left ventricle, BSA – body surface area, WMIS – wall motion systolic index, MMI – myocardial mass index, GLS – global longitudinal strain, GCS – global circular strain, GRS – global radial strain, SI – stroke index, CI – cardiac index.

У всех пациентов как в раннем, так и в отдаленном периодах ИМ уровни всех исследованных провоспалительных цитокинов находились в пределах референсных значений. У больных с неблагоприятным ремоделированием сердца сывороточные уровни провоспалительного

хемокина GM-CSF на 7-е сут, через 6 и 12 мес., а также цитокина TRAIL на 1-е сут и через 12 мес. были достоверно выше, чем у больных с адаптивным ЛЖР. Напротив, значения хемокинов CCL11 и CCL22 на 1-е, 7-е сут, через 6 мес., а также CCL22 через 12 мес. показали более низкие значения относительно 2-й группы. Кривые изменения средних значений во времени и уровни значимости их различий представлены в виде диаграмм на рисунках 3–6.

При проведении корреляционного анализа исследованные биомаркеры показали статистически значимую умеренной силы взаимосвязь друг с другом: GM-CSF с TRAIL, CCL22, а также CCL11 с CCL22 на 1-е и 7-е сут, 6-й мес. и 12-й мес. болезни. Кроме этого, изученные белки достоверно коррелировали с основными эхокардиографическими параметрами ЛЖ. Результат корреляционного анализа представлен в таблице 3.

GM-CSF, пг/мл [pg/ml]

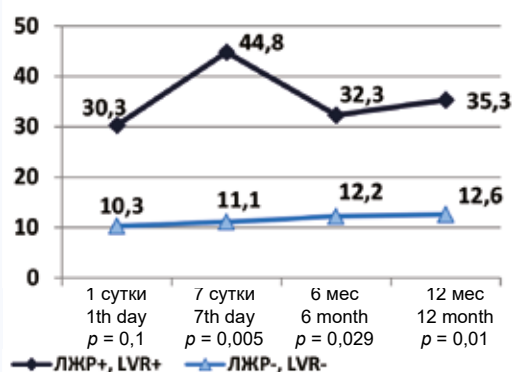


Рис. 3. Динамика GM-CSF в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 3. GM-CSF dynamics in patients in the early and late post-MI period

TRAIL, пг/мл [pg/ml]

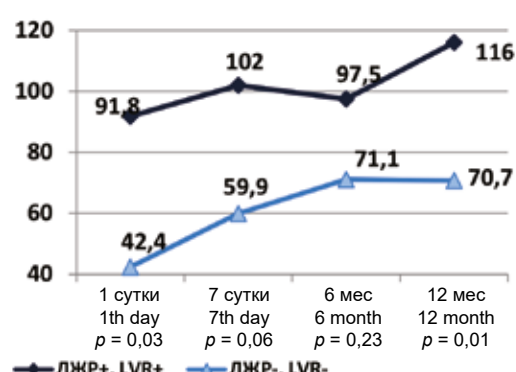


Рис. 4. Динамика TRAIL в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 4. TRAIL dynamics in patients in the early and late post-MI period

CCL22, пг/мл [pg/ml]

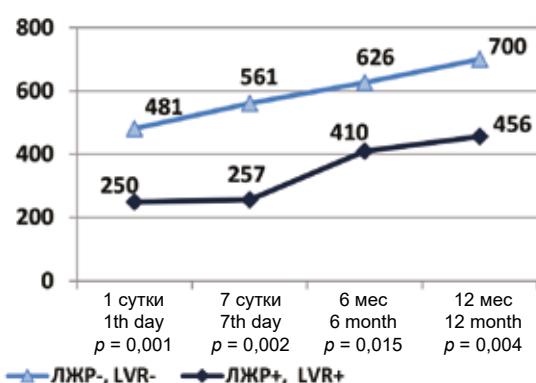


Рис. 5. Динамика CCL22 в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 5. CCL22 dynamics in patients in the early and late post-MI period

CCL11, пг/мл [pg/ml]

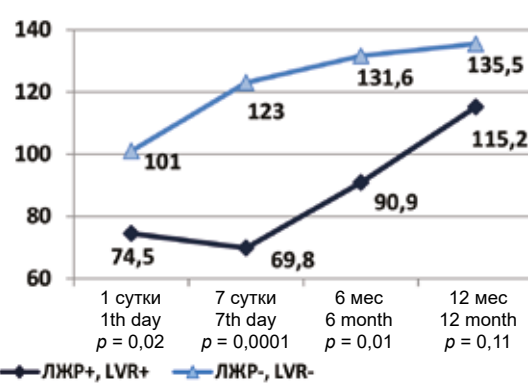


Рис. 6. Динамика CCL11 в сыворотке крови пациентов в ранние и отдаленные сроки инфаркта миокарда
Fig. 6. CCL11 dynamics in patients in the early and late post-MI period

Таблица 3. Корреляционный анализ взаимосвязей сывороточных уровней цитокинов/хемокинов в разные временные точки с основными показателями эхокардиографии на 12-м месяце постинфарктного периода
Table 3. Correlation analysis of serum levels of cytokines/chemokines at different time points and main parameters of echocardiography at the 12th month of the post-MI period

Сывороточные уровни цитокинов/хемокинов в разные временные точки Serum levels of cytokines/chemokines at different time points	КДИ ЛЖ EDV LV	КСИ ЛЖ ESV LV	ФВ ЛЖ EF LV	ГЛС ЛЖ GLS LV
TRAIL 1 сут/1 st day	0,37	0,35	-0,28	0,44
TRAIL 12 мес./12 month	0,13*	0,09*	-0,03*	-0,18*
GM-CSF 1 сут/1 st day	0,35	0,37	-0,32	0,38
GM-CSF 7 сут/7 th day	0,34	0,36	-0,33	0,42
GM-CSF 6 мес./6 month	0,28	0,29	-0,22*	0,30
GM-CSF 12 мес./12 month	0,29	0,27	-0,20	0,36
CCL22 1 сут/1 st day	-0,39	-0,38	0,32	-0,36
CCL22 7 сут/7 th day	-0,42	-0,45	0,43	-0,51
CCL22 6 мес/6 month	-0,33	-0,39	0,42	-0,46

Примечание: * – статистически незначимое значение, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, TRAIL – лиганд, индуцирующий апоптоз, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, CCL11 – хемотаксический белок эозинофилов, CCL22 – хемокин макрофагов.

Note: * – statistically insignificant, EDV – end diastolic volume, ESV – end systolic volume, EF – ejection fraction, LV – left ventricle, GLS – global longitudinal strain, TRAIL – TNF related apoptosis-inducing ligand, GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, CCL11 – C-C motif chemokine ligand, eosinophil chemotactic protein, CCL22 – C-C motif chemokine ligand, macrophage chemokine.

С целью выявления наиболее значимых предикторов неблагоприятного ремоделирования в отдаленном постинфарктном периоде проведен множественный регрессионный анализ с пошаговым включением показателей уровня хемокинов, TRAIL, NT-pro-BNP в раннем постинфарктном периоде, пикового значения тропонина I и возраста пациентов. Полученная модель показала связь дилатации полости ЛЖ через год после первичного ИМ-пСТ с уровнем GM-CSF ($p = 0,004$), NT-pro-BNP ($p = 0,009$) на 7-е сут ИМ и возрастом ($p = 0,005$). Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Модель множественного регрессионного анализа с включением показателей хемокинов, TRAIL, NT-pro-BNP в раннем постинфарктном периоде, тропонина и возраста больных

Table 4. Model of multiple regression analysis with the inclusion of chemokines, TRAIL, NT-pro-BNP in the early post-MI period, troponin and age of patients

Показатели Indicators	β	T	p
GM-CSF 1-е сут/1 st day	-0,3	1,7	0,09
GM-CSF 7-е сут/7 th day	-0,53	-3,1	0,004
CCL22 1-е сут/1 st day	-0,1	-0,52	0,6
CCL22 7-е сут/7 th day	-0,09	-0,43	0,6
TRAIL 1-е сут/1 st day	-0,1	-0,79	0,4
NT-pro-BNP 1-е сут/1 st day	0,19	1,06	0,3
NT-pro-BNP 7-е сут/7 th day	0,57	2,8	0,009
Тропонин I пиковое/Troponin I peak, ng/ml	0,01	0,1	0,9
Возраст/Age	-0,44	-3	0,005

Обсуждение

Исследуемые группы по среднему возрасту и основным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний были сопоставимы, кроме гендерного соотношения в виде преобладания лиц мужского пола в группе дезадаптивного ЛЖР. Позднее постинфарктное ремоделирование сердца по дезадаптивному типу было ассоциировано с большим объемом ишемического повреждения миокарда и характеризовалось существенно высокими цифрами тропонина I, MB КФК, NT-pro-BNP в 1-е сут ИМ и более выраженной системной воспалительной реакцией организма, что проявлялось лейкоцитозом, нейтрофилизмом, повышением С-реактивного белка и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения. Связь перечисленных маркеров с неблагоприятным постинфарктным ремоделированием сердца ранее доказана результатами многих исследований [15]. Кроме этого, в течение первых 7 сут болезни у больных с патологическим ремоделированием сердца имела место более выраженная дисфункция внутренних органов, в частности, печени и почек, проявляющаяся значимо высокими цифрами печеночных трансаминаз и креатинина сыворотки. Последнее, вероятно, объясняется преобладанием у данной когорты больных более выраженных структурно-функциональных нарушений сердца с изменением внутрисердечной и системной гемодинамики с развитием ишемии внутренних органов.

В целях оценки цитокинового профиля у пациентов с ИМпСТ были выбраны и проанализированы сывороточные уровни следующих биомаркеров: GM-CSF, TRAIL, CCL22 и CCL11, место которых в патофизиологии постинфарктного ремоделирования сердца полностью не раскрыто. Изучение роли GM-CSF при ИМ и дезадаптивном ремоделировании сердца проводилось преимуще-

ственно в эксперименте на модели животных. GM-CSF – провоспалительный цитокин, участвующий во многих клеточных процессах, основными из которых является активация и пролиферация миелоидных клеток, дифференцировка моноцитов в макрофаги и их поляризация по M1-фенотипу [10, 11]. При этом активированные GM-CSF макрофаги являются источником синтеза TNF α , IL-1, IL-1 β , IL-23 и IL-12 [16].

Подобная нашим результатам связь данного провоспалительного цитокина со структурными изменениями сердца показана в работах зарубежных исследователей. Так, A. Anzai и соавт. (2017) на крысиной модели выявили ассоциацию GM-CSF с ухудшением процессов постишемической регенерации миокарда, дилатацией камер сердца и систолической дисфункцией ЛЖ вследствие увеличения макрофагальной инфильтрации в участке некроза [10]. Другими исследователями показано улучшение функции сердца в результате введения антител к GM-CSF и снижения количества активированных тканевых макрофагов [11]. На сегодняшний день данный биомаркер является одним из центральных цитокинов при COVID-19 и изучается в качестве потенциальной терапевтической мишени при данном заболевании в исследовании MASHCOVID-19 [16]. Последнее подтверждает мощные провоспалительные свойства GM-CSF.

Одним из недостаточно изученных маркеров при постишемическом ремоделировании сердца является представитель семейства фактора некроза опухоли – TRAIL. Связывание TRAIL с соответствующими рецепторами *in vitro* инициирует внутриклеточный сигнальный каскад каспазы-8, что запускает терминальную фазу апоптоза [8]. По последним данным на модели животных также показано как прямое повреждающее действие TRAIL на кардиомиоциты, так и опосредованное, через активацию рекрутирования лейкоцитов, миграции макрофагов, экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда и усиление интенсивности асептического воспаления в инфарктированном участке миокарда [9].

В нашей работе у пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца содержание TRAIL в сыворотке крови в течение первых 7 сут и через год было значимо выше по сравнению с больными с адаптивным ремоделированием ЛЖ. Была выявлена положительная корреляция TRAIL на 1-е сут ИМ с объемными параметрами, ФВ ЛЖ и глобальной деформацией миокарда в продольном направлении через год после индексного события. Однако в результатах ранее проведенных исследований демонстрируются данные, где показано, что, напротив, низкая концентрация TRAIL в сыворотке крови является предиктором неблагоприятного прогноза у лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [17], острым коронарным синдромом [8] и СН [18].

Некоторые авторы объясняют низкие значения TRAIL в крови у пациентов с более благоприятным течением болезни после перенесенного ИМ возможным протективным действием данного цитокина на ткань сердца. Однако последнее противоречит повреждающему и проапоптотическому механизму действия цитокина в отношении клеток и тканей. Связь высокого уровня TRAIL и большего конечно-диастолического размера, низкой ФВ ЛЖ описывается у пациентов с неишемической кардиомиопатией [19]. Также в недавно опубликованной работе Y. Wang

и соавт. (2020) выявлена ассоциация TRAIL с патологическим постинфарктным ремоделированием сердца на модели животных. Блокирование TRAIL предотвращало гибель кардиомиоцитов и воспаление, тем самым приводило к уменьшению зоны инфаркта [9].

В периферической крови концентрации CCL11 и CCL22 у пациентов с дезадаптивным ремоделированием сердца в раннем и отдаленном постинфарктном периодах были статистически значимо ниже. При этом достоверность разницы в уровне CCL22 наблюдалась и на 12-й мес. ИМ. Корреляция со структурно-функциональными параметрами ЛЖ как в раннем, так и в отдаленном периодах ИМ получена только с CCL22. Данный белок синтезируется преимущественно моноцитарными M2-макрофагами, способствует миграции и рекрутированию моноцитов в зону воспаления. Также описано, что GM-CSF является ключевым индуктором синтеза CCL22 [20]. В исследованиях высокие сывороточные уровни CCL22 были выявлены у пациентов с прогрессирующим течением коронарной болезни сердца и у больных, имеющих факторы риска, ассоциированные с коронарной болезнью сердца: дислипидемию и ожирение [21]. В работе F. Noori и соавт. (2018) предполагается возможная связь полиморфизма генов CCL22 с увеличением риска ИМ [22]. Исследований, затрагивающих взаимосвязь CCL22 с ремоделированием ЛЖ, не найдено.

CCL11 секретируется в ответ на действие TNF α и IL-1 β и, взаимодействуя с соответствующими рецепторами CCL11, стимулирует миграцию эозинофилов, Th2-клеток, нейтрофилов и макрофагов. Связь хемокина CCL11 установлена с такими клиническими состояниями, как бронхиальная астма, нейродегенеративные заболевания, онкологические и аутоиммунные заболевания [20].

Влияние CCL11 на течение ИМ на сегодняшний день изучено недостаточно, а исследования при патологическом ремоделировании сердца вообще отсутствуют. В нашем исследовании у пациентов с дезадаптивным ремоделированием в раннем постинфарктном периоде и на 6-й мес. визита уровень CCL11 был достоверно ниже. При этом с 1-х по 7-е сут ИМ происходило снижение содержания CCL11, а затем постепенный рост его сывороточной концентрации к 6-му и 12-му мес. ИМ. При анализе литературы удалось найти лишь одну работу, в которой оценивается связь CCL11 с течением ИМ, осложненным кардиогенным шоком. Тем не менее, в исследовании показана подобная динамика изменения уровня CCL11 в раннем постинфарктном периоде [23].

Связь CCL11 с ССЗ также продемонстрирована у пациентов с ишемическим инсультом, где более низкое

значение CCL11 обладало прогностическим значением более тяжелого течения инсульта и грубых функциональных нарушений в отдаленном периоде [24]. Снижение количества уровня CCL11 в периферической крови в 1-е сут ИМ может быть обусловлено мобилизацией хемокина из периферического русла в зону некроза. В последнее время предметом научного интереса являются эозинофилы при постинфарктном воспалении и репарации. В нескольких работах выявлена ассоциация низких значений эозинофилов в крови в 1-е сут ИМ с неблагоприятными исходами [25]. Иными словами, учитывая то, что CCL11 является основным хемоаттрактантом, участвующим в регуляции мобилизации и транспорта эозинофилов, его связь с процессами заживления ИМ может иметь большое значение.

Таким образом, принимая во внимание основные механизмы действия изученных биомаркеров, результаты настоящей работы не только подтверждают ключевое значение клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда при постинфарктном воспалении миокарда, но и косвенно свидетельствуют о важной роли клеток микроокружения макрофагов, которые способствуют изменению их фенотипа и характера воспалительной реакции.

Учитывая, что GM-CSF оказался единственным цитокином в нашем исследовании, для которого была продемонстрирована взаимосвязь с дилатацией ЛЖ к 12-му мес. ИМ, его можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда. Однако следует проявлять осторожность в связи с важной ролью GM-CSF в поддержании мукозального иммунитета и возможностью тяжелых инфекционных осложнений, ассоциированных с его блокадой [26]. Противоречивые результаты исследований, в частности по цитокину TRAIL, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения молекулярно-клеточного аспекта постинфарктного ремоделирования сердца.

Выводы

У больных с поздним дезадаптивным постинфарктным ЛЖР, наряду с высокими значениями кардиоспецифических ферментов, на протяжении всего периода наблюдения выявлены высокие уровни GM-CSF, TRAIL и низкие значения CCL11, CCL22.

В условиях множественного регрессионного анализа GM-CSF показал себя единственным воспалительным биомаркером, связанным с патологическим ремоделированием сердца, наряду с такими известными факторами, как уровень NT-pro-BNP и возраст.

Литература / References

1. Szummer K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C. et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.* 2017;38(41):3056–3065. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515.
2. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E. et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(17):2050–2060. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.
3. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Алексеева Я.В., Кжишкова Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации

при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология.* 2019;59(8S):15–23.

[Ryabov V.V., Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Alekseeva Yu.V., Kzhyshkowska Yu.G. Inflammation as universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologija.* 2019;59(8S):15–23. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2668.

4. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2021;61(5):23–31.

[Alekseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction

- with ST-segment elevation. *Kardiologija*. 2021;61(5):23–31. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
5. Kologrivova I., Shtatolkin M., Suslova T., Ryabov V. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Front. Immunol.* 2021;12:664457. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664457.
 6. Ong S.-B., Hernandez-Resendiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A. et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2018;186:73–87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
 7. Huang S., Frangogiannis N.G. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175(9):1377–1400. DOI: 10.1111/bph.14155.
 8. Osmancik P., Teringova E., Tousek P., Paulu P., Widimsky P. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e53860. DOI: 10.1371/journal.pone.0053860.
 9. Wang Y., Zhang H., Wang Z., Wei Y., Wang M., Liu M. et al. Blocking the death checkpoint protein TRAIL improves cardiac function after myocardial infarction in monkeys, pigs, and rats. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(540):eaaw3172. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw3172.
 10. Anzai A., Choi J.L., He Sh., Fenn A.M., Nairz M., Rattik S. et al. The infarcted myocardium solicits GM-CSF for the detrimental oversupply of inflammatory leukocytes. *J. Exp. Med.* 2017;214(11):3293–3310. DOI: 10.1084/jem.20170689.
 11. Kellar R.S., Lancaster J.J., Thai H.M., Juneman E., Johnson N.M., Byrne H.G. et al. Antibody to granulocyte macrophage colony-stimulating factor reduces the number of activated tissue macrophages and improves left ventricular function after myocardial infarction in a rat coronary artery ligation model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011;57(5):568–574. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318213258b.
 12. Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Рябов В.В., Керчева М.А. Использование мультиплексного анализа на платформе Luminex в комплексной оценке динамики сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(9):525–529. [Gusakova A.M., Suslova T.E., Ryabov V.V., Kercheva M.A. Multiplex analysis on the luminex platform in complex estimation of cardiovascular biomarker dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(9):525–529. (In Russ.).] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-525-529.
 13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019;40(3):237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
 14. Reindl M., Reinstadler S.J., Tiller C., Feistritz H.J., Kofler M., Brix A. et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Radiol.* 2019;29(5):2330–2339. DOI: 10.1007/s00330-018-5875-3.
 15. Berezin A.E., Berezin A.A. Adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers. *Dis. Markers*. 2020;1215802. DOI: 10.1155/2020/1215802.
 16. Cremer P., Abbate A., Hudock K., McWilliams C., Mehta J., Chang S.Y. et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyper inflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e410–e418. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00070-9.
 17. Volpato S., Ferrucci L., Secchiero P., Corallini F., Zuliani G., Fellin R. et al. Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):452–458. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.004.
 18. Richter B., Koller L., Hohensinner P.J., Zorn G., Brekelo M., Berger R. et al. A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(2):1251–1257. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.052.
 19. Lula J.F., Rocha M.O., Nunes M. do C., Ribeiro A.L., Teixeira M.M., Bahia M.T. et al. Plasma concentrations of tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and Fas Ligand/CD95L in patients with Chagas cardiomyopathy correlate with left ventricular dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2009;11(9):825–831. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp105.
 20. Piseddu I., Rohrer N., Knott M.M.L., Moder S., Eiber S., Schnell K. et al. Constitutive expression of CCL22 is mediated by T cell-derived GM-CSF. *J. Immunol.* 2020;205(8):2056–2065. DOI: 10.4049/jimmunol.2000004.
 21. Safa A., Rashidinejad H.R., Khalili M., Dabiri S., Nemati M., Mohammadi M.M. et al. Higher circulating levels of chemokines CXCL10, CCL20 and CCL22 in patients with ischemic heart disease. *Cytokine*. 2016;83:147–157. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.04.006.
 22. Noori F., Naeimi S., Zibaenezhad M.J., Gharemirshamlu F.R. CCL22 and CCR4 gene polymorphisms in myocardial infarction: risk assessment of rs4359426 and rs2228428 in Iranian Population. *Clin. Lab.* 2018;64(6):907–913. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.171106.
 23. Cuinet J., Garbagnati A., Rusca M., Yerly P., Schneider A.G., Kirsch M. et al. Cardiogenic shock elicits acute inflammation, delayed eosinophilia, and depletion of immune cells in most severe cases. *Sci. Rep.* 2020;10(1):7639. DOI: 10.1038/s41598-020-64702-0.
 24. Roy-O'Reilly M., Ritzel R.M., Conway S.E., Staff I., Fortunato G., McCullough L.D. CCL11 (Eotaxin-1) levels predict long-term functional outcomes in patients following ischemic stroke. *Transl. Stroke Res.* 2017;8(6):578–584. DOI: 10.1007/s12975-017-0545-3.
 25. Toor I.S., Rückerl D., Mair I., Ainsworth R., Meloni M., Spiroski A.M. et al. Eosinophil deficiency promotes aberrant repair and adverse remodeling following acute myocardial infarction. *JACC Basic Transl. Sci.* 2020;5(7):665–681. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.05.005.
 26. Mindur J.E., Swirski F.K. Growth factors as immunotherapeutic targets in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(7):1275–1287. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311994.

Информация о вкладе авторов

Николаева А.М. – сбор данных, подготовка базы данных, статистическая обработка, написание текста статьи.

Кологривова И.В. – исследование уровня биомаркеров методом мультиплексного анализа, редактирование текста.

Рябова Т.Р. – эхокардиографическое исследование, редактирование текста.

Рябов В.В. – формирование концепции исследования, редактирование текста.

Суслова Т.Е. – формирование концепции исследования.

Information on author contributions

Antonina M. Nikolaeva – data collection, database analysis, statistical processing of data, and writing the manuscript.

Irina V. Kologrivova – measuring of the level of biomarkers by the method of multiplex analysis, manuscript editing.

Tamara R. Ryabova – echocardiography and manuscript editing.

Vyacheslav V. Ryabov – supervision, development of study concept and manuscript editing.

Tatiana E. Suslova – development of study concept.

Сведения об авторах

Николаева Антонина Михайловна, аспирант, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1632-6342.

E-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Науч-

Information about the authors

Antonina M. Nikolaeva, Graduate Student, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1632-6342.

E-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand.Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute,

но-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

Email: ikologrivova@gmail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, исполняющий обязанности заведующего отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой кардиологии; заведующий кафедрой кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

 **Николаева Антонина Михайловна**, e-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.ru.

Tamara R. Ryabova, Cand.Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Functional Diagnostics and Ultrasound, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8573-5695.

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

 **Antonina M. Nikolaeva**, e-mail: tonya_nikolaeva93@mail.ru.

Received September 16, 2022

Поступила 16.09.2022