

Оригинальное исследование

CardioСоматика

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

## **Роль ангиотензина-II и нейроэндокринных факторов в иммунологической регуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца: ретроспективное сравнительное исследование**

**В.К. Парфенюк<sup>1</sup>, А.В. Логаткина<sup>2</sup>, С.С. Бондарь<sup>3</sup>, И.В. Терехов<sup>4</sup>, В.С. Никифоров<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Тульский государственный университет, Тула, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Калужская областная клиническая больница, Калуга, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Калуга, Российская Федерация;

<sup>5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

### **АННОТАЦИЯ**

**Обоснование.** Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), лидируют среди причин смерти от хронических неинфекционных болезней. В развитии и прогрессировании ИБС важная роль отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, место которой в регуляции иммуонейроэндокринных взаимодействий требует дальнейшего анализа.

**Цель.** Изучить характер взаимосвязи ангиотензина-II с молекулярными регуляторами активности мононуклеарных клеток цельной крови (МНК) у пациентов со стенокардией напряжения (СН).

**Материалы и методы.** В рамках ретроспективного сравнительного исследования были обследованы 65 пациентов с СН в возрасте от 45 до 67 лет (средний возраст 57,5 года), а также 19 практически здоровых лиц, в сыворотке крови которых определяли

концентрацию различных интерлейкинов (ИЛ), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), простагландина  $E_2$  (ПГ  $E_2$ ), серотонина, тиреотропного гормона (ТТГ), ангиотензина-II (АТ-II). В МНК определяли концентрацию протеинкиназ FAK, JNK, p38, ERK, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) 3, 5A и 6.

**Результаты.** У пациентов с ИБС отмечено повышение продукции TGF- $\beta_1$  в 7,2 раза ( $p=0,00001$ ), АТ-II— на 136,9% ( $p=0,0001$ ), серотонина— на 129,0% ( $p=0,00001$ ), ИЛ-18 — на 92,5% ( $p=0,00001$ ), ТТГ— на 51,7% ( $p=0,0012$ ), активности протеинкиназы ERK — на 86,4% ( $p=0,0001$ ), JNK— на 56,8% ( $p=0,0001$ ), FAK— на 55,3% ( $p=0,00002$ ). Также зарегистрировано уменьшение содержания ИЛ-15 на 38,1% ( $p=0,0001$ ), ПГ  $E_2$  —на 39,5% ( $p=0,0001$ ), STAT3— на 52,5% ( $p=0,0001$ ).

**Заключение.** Характер выявленных взаимосвязей позволяет рассматривать АТ-II в качестве фактора, обеспечивающего адаптивное сопряжение иммунных и нейроэндокринных механизмов регуляции у пациентов с ИБС, способствующего изменению баланса между макрофагами, Т-хелперами 1-го и 2-го типа.

**Ключевые слова:** ангиотензин-II; стенокардия; иммунонейроэндокринные взаимодействия; интерлейкины.

**Как цитировать:**

Парфенюк В.К., Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. Роль ангиотензина II и нейроэндокринных факторов в иммунологической регуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное поперечное исследование. CardioСоматика. 2023. Т. 14, № 4. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

©, Эко-Вектор, 2023

Эта статья доступна по лицензии [Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Рукопись получена: 12.06.2023    Рукопись одобрена: 13.11.2023    Опубликована онлайн: 22.11.2023

ORIGINAL STUDY ARTICLE

CardioSomatics

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

# The role of angiotensin-II and neuroendocrine factors in immunological regulation in patients with coronary heart disease: retrospective comparative study

Vladimir K. Parfenyuk<sup>1</sup>, Anna V. Logatkina<sup>2</sup>, Stanislav S. Bondar<sup>3</sup>, Igor V. Terekhov<sup>4</sup>, Viktor S. Nikiforov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation;

<sup>2</sup> Tula State University, Tula, Russian Federation;

<sup>3</sup> Kaluga Regional Clinical Hospital, Russia, Kaluga, Russian Federation;

<sup>4</sup> Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russian Federation;

<sup>5</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Diseases of the cardiovascular system, in particular coronary heart disease (CHD), are the leading cause of death among chronic non-communicable diseases. In the development and progression of CHD, an important role is played by the renin-angiotensin-aldosterone system, the role of which in the regulation of immunoneuroendocrine interactions requires further analysis.

**OBJECTIVE:** Studying the nature of the relationship of angiotensin-II with molecular regulators of the activity of whole blood mononuclear cells (MNC) in patients with angina pectoris.

**MATERIALS AND METHODS:** As part of a cross-sectional study, 65 patients with exertional angina aged from 45 to 67 years were examined, as well as 19 apparently healthy individuals, in whose blood serum the concentration of interleukins (IL), transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), prostaglandin E<sub>2</sub> (PG) was determined. E<sub>2</sub>), serotonin, thyroid-stimulating hormone (TSH), angiotensin-II (AT-II). In MNC, the concentrations of protein kinases FAK, JNK, p38, ERK, signal transducers and activators of transcription (STAT): 3, 5A and 6 were determined.

**RESULTS:** In patients with coronary artery disease, there was an increase in the production of TGF- $\beta_1$  by 7.2 times ( $p=0.00001$ ), AT-II by 136.9% ( $p=0.0001$ ), and serotonin by 129.0% ( $p=0.00001$ ), IL-18 by 92.5% ( $p=0.00001$ ), TSH by 51.7% ( $p=0.0012$ ), ERK protein kinase content by 86.4% ( $p=0.0001$ ), JNK by 56.8% ( $p=0.0001$ ), FAK by 55.3% ( $p=0.00002$ ). There was also a decrease in the level of IL-15 by 38.1% ( $p=0.0001$ ), PG E<sub>2</sub> by 39.5% ( $p=0.0001$ ), STAT3 by 52.5% ( $p=0.0001$ ).

**CONCLUSION:** The nature of the identified relationships between the studied factors allows us to consider AT-II as a factor that ensures adaptive coupling of immune and neuroendocrine regulatory mechanisms in patients with coronary artery disease, contributing to a change in the balance between macrophages, T-helper types 1 and 2.

**Keywords:** ischemic heart disease; angiotensin-II; cortisol; triiodothyronine; cytokines; immunoneuroendocrine interactions.

**To cite this article:**

Parfenyuk VK, Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. The role of angiotensin II and neuroendocrine factors in immunological regulation in patients with coronary heart disease: retrospective comparative study. *CardioSomatics*. 2023;14(4):XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS492285>

©, Eco-Vector, 2023

This article can be used under the [Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Received: 12.06.2023

Accepted: 13.11.2023

Published Online: 22.11.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), лидируют в структуре причин смертности среди всей неинфекционной патологии у пациентов старших возрастных групп [1]. В развитии и прогрессировании ИБС важную роль играет дисфункция механизмов регуляции артериального давления, сопровождающаяся повышением активности ангиотензина-II(АТ-II)и ремоделированием сосудистого русла под влиянием повышенного артериального давления [2]. При этом АТ-II способствует задержке жидкости в организме, увеличению объёма циркулирующей крови, активации симпатической нервной системы и свёртывающей системы крови, стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов [1, 2]. Активация АТ-II в ответ на стрессовые стимулы также сопровождается повышением провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) за счёт усиления фосфорилирования внутриклеточных протеинкиназмитоген-активируемого / стресс-активируемого сигнального пути (MAPK/SAPK), а также активации NF-kB-зависимых сигнальных путей [2, 3]. Кроме того, увеличение содержания АТ-II активирует стероидогенез

надпочечниках, способствуя усилению интенсивности синтеза кортизола [2–4]. Стрессовые стимулы приводят к активации структур центральной нервной системы, ответственных за нейроэндокринную регуляцию, что сопровождается синтезом таких молекул, как эндорфины, адренокортикотропный гормон, кортизол, обладающих иммуностимулирующими свойствами [5, 6]. Формирующиеся при этом иммуностимулирующие эффекты способствуют изменению характера течения хронической неинфекционной патологии и в частности могут приводить к обострению ИБС и способствовать развитию острого коронарного синдрома [7]. Также необходимо отметить значимую роль глюкокортикостероидов и конкретно кортизола в патогенезе ИБС. Так, модулируя состояние MAPK/SAPK-сигнального пути в макрофагах, изменяя продукцию ими провоспалительных цитокинов, кортизол регулирует активность воспалительного процесса, играющего важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии и развитии осложнений атеросклероза [8]. Кроме того, влияние глюкокортикостероидов на состояние ИКК и активность воспалительного процесса может опосредоваться модуляцией серотонин-зависимых механизмов за счёт повышения интенсивности экспрессии рецепторов к серотонину HTR2c и HTR5a [9]. Следует также отметить провоспалительное влияние глюкокортикостероидов, опосредованное стимуляцией провоспалительных цитокинов, в частности интерферона, что указывает на сложный многофакторный механизм их воздействия на иммунную регуляцию [10]. Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая АТ-II, оказывают существенное влияние на дофамин-и ГАМК-ергическую регуляцию центральной нервной системы, позволяя рассматривать её в качестве нейромодулирующей системы [11].

Таким образом, АТ-II у пациентов с сердечно-сосудистой патологией оказывает существенное влияние на состояние нейроэндокринной и иммунной регуляции, что определяет актуальность дальнейшего изучения межсистемных взаимодействий у таких пациентов [12, 13].

**Цель исследования** — изучить характер взаимосвязи АТ-II с молекулярными регуляторами активности мононуклеарных клеток цельной крови (МНК) у пациентов со стенокардией напряжения (СН).

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Дизайн исследования**

Проведено ретроспективное сравнительное исследование.

## **УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено на базе Тульского государственного университета в период с января 2015 по декабрь 2018 года.

## **КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ**

*Критерии включения:*

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- СНII–III функционального класса (ФК);
- отсутствие декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

*Критерии не включения:*

- возраст <45 или >65 лет;
- острый коронарный синдром в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование;
- декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- отказ от участия в исследовании.

*Критерии исключения:*

- возникновение в период проведения исследования острых заболеваний и состояний;
- обострение (декомпенсация) имеющихся хронических заболеваний.

## **ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Первичной конечной точкой исследования являлось увеличение толерантности к физической нагрузке — достижение IФК СН.

## **МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

Клинико-инструментальное обследование включало выполнение эхокардиографического исследования («Vivid S70», GE, США), неинвазивный нагрузочный тест для верификации ишемии (эхокардиография с физической нагрузкой), 24-часовой мониторинг электрокардиограммы («МН-02-5», Валента, Россия). Для оценки ФК стенокардии применяли критерии Канадского кардиологического общества.

Пациентам проводили терапию, направленную на увеличение толерантности к физической нагрузке и уменьшение выраженности клинических симптомов ишемии миокарда, послуживших поводом для обращения за медицинской помощью. Базисная терапия включала бисопролол («БИОКОМ», Россия), амлодипин («АЛСИ ФАРМА», Россия), лизиноприл («АЛСИ ФАРМА», Россия), аторвастатин («КРКА», Словения), индапамид-ретард («АЛСИ ФАРМА», Россия), ацетилсалициловую кислоту («Обновление ПФК», Россия), нитраты (по требованию). Начальная доза амлодипина составляла 2,5 мг/сут, лизиноприла и бисопролола — 5,0 мг/сут с последующим удвоением дозы каждые 2–3 дня по результатам клинического осмотра. Аторвастатин назначали в дозе 20 мг/сут, индапамид-ретард — 1,5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту — 100 мг/сут. Максимальные дозы составили: для амлодипина —  $7,5 \pm 1,5$  мг/сут, лизиноприла —  $25,0 \pm 5,0$  мг/сут, бисопролола —  $15,0 \pm 5,0$  мг/сут.

Материалом для исследования регуляторных молекул и маркеров воспаления служили образцы венозной крови, забирившиеся для проведения рутинных лабораторных исследований в период плановой госпитализации пациентов в стационар после достижения исходов лечения. В рамках изучения иммунометаболических взаимосвязей в сыворотке венозной крови обследуемых пациентов определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ)1 $\beta$ , -2, -6, -13, -15, -17A, -18, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ-1), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), фактора роста фибробластов 1-го типа (ФРФ), простагландина E<sub>2</sub> (ПГ E<sub>2</sub>), окиси азота (NO), серотонина, тканевого активатора плазминогена (ТАП), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМ-1), растворимой формы молекулы MAdCAM (sMAdCAM),  $\beta$ -эндорфина (ЭФ), кортизола (КЗ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), АТ-II, а также активности ренина плазмы (aPn). В ядерно-цитоплазматических лизатах МНК определяли содержание протеинкиназы фокальной адгезии (ФАК), 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК), янус-киназы JAK2, сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) 3, 5A и 6, c-Jun N-терминальной протеинкиназы 1-й и 2-й изоформ (JNK), митоген-активируемой протеинкиназы p38, протеинкиназы ERK 1-й и 2-й изоформ, протеинкиназы АКТ1, ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, эндотелиальной синтазы азота (eNOS).

#### **АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ**

Основную группу исследования составили пациенты с СН, госпитализированные в стационар для планового обследования и коррекции (подбора) лекарственной терапии. В

контрольную группу вошли лица, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту, не имевшие патологии сердечно-сосудистой системы.

В целях изучения влияния АТ-II на уровень исследуемых факторов, основная группа была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу ( $n=32$ ) включены пациенты с концентрацией АТ-II менее значений медианы выборки, составившей 37,1 пг/мл, во вторую ( $n=33$ ) — с концентрацией АТ-II равной и превышавшей медианные значения — 37,1 пг/мл.

### ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Медицинского института Тульского государственного университета (протокол № 1 от 03.02.2015). От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA v. 13.0 (StatSoft Inc., США). Значимость межгрупповых различий оценивали при помощи теста Манна–Уитни. Взаимосвязи между исследованными факторами изучали методом линейного корреляционного анализа с расчётом коэффициента корреляции Спирмена  $\rho$ . Данные представлены в виде среднего, медианы, 25-го и 75-го процентилей. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 65 пациентов (25 мужчин и 40 женщин) в возрасте 45–65 лет (средний возраст 57,5 года) с СНII–III ФК. Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined persons

Характеристика	Основная группа( $n=65$ )	Контрольная группа ( $n=19$ )
Возраст, лет, среднее значение (min–max)	57,5 (45; 65)	55,2 (45; 65)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , среднее значение (min–max)	35,1 (25; 39)	29,3 (24; 33)

Пол, *n* (%):

- мужской 25 (38,5) 7 (36,8)  
- женский 40 (61,5) 12 (63,2)

ФК СН, *n* (%):

- П44 (67,7) -  
- П21 (32,3) -

Сопутствующие заболевания, *n* (%):

- артериальная гипертензия 50 (79,4) -  
- гиперлипидемия / дислипидемия 41 (65,1) -  
- атеросклероз 26 (41,3) -  
нарушения ритма сердца 15 (23,8) -

*Примечание.* СН — стенокардия напряжения, ФК — функциональный класс.

*Note.* СН — exertional angina, ФК — functional class.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов со стенокардией в сравнении с группой контроля имело место повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-18, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, а также серотонина и эндорфина, при этом отмечалось снижение концентрации ИЛ-15 и РАИЛ-1, ПГ E<sub>2</sub>, NO и растворимой формы мукозного адгезина — MAdCAM. В МНК обследованных пациентов отмечалось повышение содержания протеинкиназы FAK, АКТ, JNK, STAT6, ERK, ассоциировавшееся со снижением уровня STAT3, STAT5A, eNOS, JAK2 и NF- $\kappa$ B. Указанные изменения сопровождались снижением концентрации активного ренина и кортизола, а также повышением концентрации АТ-II, трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и ТТГ. Уровень АКТГ у обследованных пациентов и практически здоровых лиц значимо не различался. Концентрации исследованных факторов представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Содержание исследованных факторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и практически здоровых лиц

**Table 2.** The level of the studied factors in patients with coronary artery disease and practically healthy individuals

Исследуемый фактор	Группа контроля ( <i>n</i> =19)		Основная группа ( <i>n</i> =65)		$\Delta$ , %	<i>p</i>
	<i>x</i>	Me (25; 75)	<i>x</i>	Me (25; 75)		
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	9,89	9,20 (8,5; 12,1)	14,0	13,44 (11,7; 15,4)	41,9	0,0001
ИЛ-2, пг/мл	2,5	2,33 (2,2; 2,6)	3,52	3,52 (2,5; 4,3)	41,0	0,001
ИЛ-6, пг/мл	3,09	2,85 (2,3; 3,9)	2,85	2,74 (2,6; 3,2)	-7,6	0,22
ИЛ-12, пг/мл	1,44	1,35 (1,3; 1,5)	2,51	2,55 (2,2; 2,8)	74,4	0,00001
ИЛ-13, пг/мл	2,44	2,25 (2,2; 2,6)	2,95	2,78 (2,5; 3,3)	20,6	0,08
ИЛ-15, пг/мл	2,59	2,34 (2,2; 3,1)	1,6	1,61 (1,4; 1,7)	-38,1	0,0001
ИЛ-17, пг/мл	2,39	2,38 (2,2; 2,5)	3,45	3,43 (2,8; 3,7)	44,5	0,0001
ИЛ-18, пг/мл	169,0	175,0 (121,5; 187,7)	325,3	360,7 (290,1; 388,3)	92,5	0,00001

РАИЛ-1, пг/мл	537,8	487,0 (463,5; 657,4)	380,7	369,4 (355,9; 403,0)	-29,2	0,001
TGF- $\beta_1$ , пг/мл	46,0	50,3 (44,9; 57,3)	377,7	345,6 (324,6; 449,5)	721,2	0,00001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	18,0	17,6 (16,9; 18,5)	19,6	17,8 (14,6; 22,2)	8,5	0,32
ФРФ, пг/мл	7,18	7,24 (6,0; 8,4)	6,64	6,26 (5,7; 7,4)	-7,5	0,13
ИФН- $\gamma$ , пг/мл	4,04	4,26 (3,6; 4,4)	3,66	3,57 (3,1; 4,7)	-9,5	0,17
ПГ E <sub>2</sub> , пг/мл	5,81	5,72 (5,5; 6,3)	3,51	3,48 (3,2; 3,6)	-39,5	0,0001
ФАК, нг/мл	1,36	1,24 (1,2; 1,5)	2,1	2,27 (1,5; 2,6)	55,3	0,00002
АМРК, нг/мл	1,3	1,24 (1,2; 1,4)	1,3	1,23 (1,1; 1,5)	-0,3	0,96
АКТ, нг/мл	2,24	2,2 (2,1; 2,3)	2,49	2,52 (2,1; 2,7)	11,5	0,01
JNK, нг/мл	1,62	1,32 (1,3; 2,2)	2,54	2,52 (2,2; 2,8)	56,8	0,0001
NO, мкмоль/л	2,77	2,75 (2,7; 2,9)	2,38	2,36 (2,1; 2,6)	-13,8	0,001
СТАТ3, нг/мл	5,3	4,83 (3,7; 6,2)	2,52	2,54 (2,2; 2,7)	-52,5	0,0001
ТАП, нг/мл	2,51	2,41 (2,3; 2,7)	2,68	2,58 (2,3; 2,8)	6,8	0,22
eNOS, нг/мл	9,76	10,5 (7,3; 12,2)	8,18	7,62 (7,2; 9,7)	-16,2	0,006
СТАТ6, нг/мл	3,21	3,18 (2,6; 3,9)	4,24	4,15 (3,4; 4,6)	32,2	0,003
СТАТ5а, нг/мл	3,21	3,08 (2,5; 3,4)	2,38	2,31 (2,1; 2,6)	-26,0	0,001
Jak2, нг/мл	5,33	4,87 (3,8; 6,3)	3,2	2,92 (2,4; 4,0)	-40,0	0,0001
ERK, нг/мл	1,83	1,7 (1,1; 2,5)	3,41	2,98 (2,5; 4,1)	86,4	0,0001
p38МАРК, нг/мл	0,29	0,28 (0,2; 0,3)	0,32	0,34 (0,3; 0,4)	8,5	0,24
NF-kB, нг/мл	2,83	2,64 (2,4; 3,2)	2,05	1,93 (1,5; 2,6)	-27,4	0,001
sMAcSAM, пг/мл	5,33	5,26 (5,0; 5,8)	3,23	3,14 (2,9; 3,4)	-39,4	0,0001
Серотонин, нг/мл	71,7	70,5 (63,8; 75,7)	164,1	168,7 (150,7; 182,4)	129,0	0,00001
ТИМ-1, нг/мл	100,4	99,4 (98,2; 103,3)	98,7	98,5 (96,3; 101,1)	-1,7	0,08
ЭФ, пг/мл	22,5	22,9 (20,0; 23,8)	27,4	26,5 (22,6; 30,3)	22,1	0,007
aPn, нг/мл	21,5	21,7 (18,9; 24,4)	18,0	17,0 (14,7; 21,1)	-16,0	0,012
АТ-II, пг/мл	15,7	16,1 (15,7; 16,9)	37,2	37,1 (33,6; 47,4)	136,9	0,0001
КЗ, нг/мл	462,3	481,6 (382,7; 534,3)	396,6	361,7 (354,6; 446,0)	-14,2	0,02
АКТГ, пг/мл	14,5	15,0 (12,4; 16,2)	14,1	14,0 (11,9; 16,7)	-2,9	0,61
ТТГ, мкМЕ/мл	1,22	0,94 (0,88; 1,18)	1,86	1,89 (1,19; 2,41)	51,7	0,0012
T <sub>3</sub> , нмоль/л	2,12	2,11 (1,94; 2,28)	2,36	2,3 (2,18; 2,59)	11,4	0,027

У обследованных пациентов с ИБС имела место провоспалительная активация МНК, сопровождавшаяся дефицитом продукции вазодилатирующих факторов, снижением уровня активного ренина плазмы и кортизола на фоне повышенного содержания ТТГ, T<sub>3</sub> и АТ-II. Следует также отметить выраженное повышение у пациентов основной группы продукции серотонина и цитокинов, в особенности ИЛ-18 и TGF- $\beta_1$ . Таким образом, у обследованных нами лиц ИБС протекала на фоне провоспалительной активации макрофагов, Т-хелперов 17-го типа (Th<sub>17</sub>), а также цитотоксических лимфоцитов. Концентрации исследованных факторов в зависимости от продукции АТ-II у пациентов с ИБС представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Содержание исследованных факторов в зависимости от концентрации АТ-II в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца

**Table 3.** The level of the studied factors depending on the concentration in the blood serum of AT-II in patients with coronary artery disease

Исследуемый фактор	Подгруппа 1 (n=32)		Подгруппа 2 (n=33)		Δ, %	p
	x	Me (25; 75)	x	Me (25; 75)		
ИЛ-1β, пг/мл	13,4	13,3 (12,4; 14,4)	14,5	13,7 (11,7; 18,0)	8,0	0,35
ИЛ-2, пг/мл	4,45	5,04 (3,7; 5,2)	3,59	3,89 (2,7; 4,2)	-19,2	0,17
ИЛ-6, пг/мл	2,87	2,93 (2,6; 3,2)	3,28	3,36 (2,7; 3,8)	14,2	0,13
ИЛ-12, пг/мл	2,57	2,61 (2,4; 2,7)	2,76	2,79 (2,4; 3,0)	7,3	0,24
ИЛ-13, пг/мл	2,53	2,54 (2,4; 2,6)	3,41	3,35 (3,2; 3,7)	34,8	0,0001
ИЛ-15, пг/мл	1,52	1,56 (1,4; 1,7)	1,62	1,7 (1,5; 1,7)	6,5	0,34
ИЛ-17A, пг/мл	3,08	3,02 (2,7; 3,4)	3,5	3,68 (2,6; 4,2)	13,5	0,21
ИЛ-18, пг/мл	326,8	375,3(251,9; 401,7)	338,8	380,3 (241,6; 394,6)	3,7	0,83
РАИЛ-1, пг/мл	405,3	397,1(361,5; 449,1)	380,8	369,3 (301,5; 471,6)	-6,0	0,49
TGF-β1, пг/мл	457,3	441,5(375,2; 539,4)	305,9	324,5 (256,5; 336,6)	-33,1	0,009
ФНО-α, пг/мл	18,1	18,0 (14,2; 22,0)	18,6	14,4 (11,8; 29,7)	2,7	0,89
ПГ E <sub>2</sub> , пг/мл	3,55	3,37 (3,2; 3,9)	3,62	3,19 (2,7; 5,0)	2,1	0,86
ФАК,нг/мл	2,09	2,12 (1,7; 2,5)	2,33	2,38 (2,2; 2,5)	11,4	0,31
АМРК,нг/мл	1,35	1,34 (1,2; 1,5)	0,88	0,95 (0,6; 1,1)	-34,7	0,001
АКТ,нг/мл	2,51	2,61 (2,4; 2,6)	2,5	2,25 (2,1; 3,2)	-0,3	0,97
JNK,нг/мл	2,2	2,36 (1,9; 2,5)	2,95	3,02 (2,5; 3,3)	33,9	0,007
NO, мкмоль/л	2,35	2,3 (2,2; 2,6)	2,2	2,09 (2,0; 2,2)	-6,2	0,32
СТАТ3,нг/мл	2,66	2,57 (2,0; 3,3)	2,32	2,21 (2,1; 2,6)	-12,8	0,34
ФРФ, пг/мл	7,71	7,5 (6,6; 8,9)	5,62	5,64 (5,5; 5,8)	-27,2	0,002
ТАП,нг/мл	2,36	2,32 (2,3; 2,4)	3,15	2,57 (2,5; 4,4)	33,3	0,04
eNOS,нг/мл	8,99	8,7 (7,3; 10,6)	7,59	7,71 (6,7; 8,4)	-15,5	0,11
СТАТ6,нг/мл	3,73	3,66 (3,1; 4,3)	4,81	4,74 (4,3; 5,4)	28,9	0,01
СТАТ5а,нг/мл	2,16	2,15 (2,0; 2,3)	2,39	2,21 (2,1; 2,8)	10,8	0,16
Jak2,нг/мл	3,31	3,42 (2,4; 4,2)	2,5	2,44 (2,4; 2,7)	-24,6	0,08
ЕРК,нг/мл	3,69	3,65 (2,8; 4,5)	2,53	2,6 (2,2; 2,8)	-31,3	0,03
p38МАРК,нг/мл	0,38	0,37 (0,3; 0,4)	0,28	0,34 (0,2; 0,4)	-24,9	0,06
NF-kB,нг/мл	2,14	2,12 (1,6; 2,7)	2,24	2,13 (1,7; 2,9)	4,6	0,77
sMAдСАМ, нг/мл	3,39	3,5 (2,9; 3,9)	2,97	2,87 (2,7; 3,4)	-12,3	0,15
Серотонин, нг/мл	178,1	164,0 (148,8; 207,5)	162,0	180,2 (121,1; 184,6)	-9,1	0,44
ИФН-γ,пг/мл	4,76	4,83 (4,2; 5,3)	2,28	2,64 (1,1; 3,1)	-52,1	0,0002
ТИМ-1, нг/мл	98,6	99,2 (97,1; 100,2)	101,3	101,4 (98,3; 104,1)	2,7	0,059

ЭФ, пг/мл	27,4	26,8 (24,8; 30,0)	21,9	19,8 (19,0; 26,9)	-20,2	0,02
аРн, нг/мл	15,0	14,7 (13,8; 16,2)	23,0	24,4 (15,9; 28,6)	53,2	0,003
АТ-II, пг/мл	30,0	31,1 (27,9; 32,2)	46,0	46,9 (44,1; 47,1)	53,4	0,000001
КЗ, нг/мл	349,2	335,0 (291,6; 406,8)	501,2	461,7 (354,6; 687,4)	43,5	0,027
АКТГ, пг/мл	13,9	15,8 (11,4; 16,4)	15,2	16,6 (11,9; 17,1)	9,3	0,5
ТТГ, мкМЕ/мл	1,57	1,26 (1,01; 2,12)	1,52	1,64 (0,86; 1,91)	-2,9	0,79
Т <sub>3</sub> , нмоль/л	2,13	2,08 (1,94; 2,28)	2,48	2,29 (2,21; 2,86)	16,5	0,0003

Полученные данные позволяют говорить о том, что высокий уровень АТ-II у пациентов с ИБС был ассоциирован с увеличением концентрации в сыворотке крови ИЛ-13, ТАП и ТИМ-1, на фоне чего имело место снижение уровня ИФН- $\gamma$ , TGF- $\beta_1$ , ФРФ и эндорфина. В МНК при этом отмечалось повышение содержания протеинкиназы JNK и фактора STAT6, а также снижение уровня протеинкиназ AMPK, ERK и p38MAPK. Кроме того, следует отметить, что высокий уровень АТ-II отличался повышенной концентрацией в сыворотке крови кортизола и Т<sub>3</sub> при неизменном содержании ТТГ и АКТГ. Уровень АТ-II ожидаемо увеличивался на фоне повышения активности ренина плазмы у таких больных.

В целях изучения взаимосвязей между факторами, уровень которых у пациентов с ИБС был в наибольшей степени связан с изменением продукции АТ-II, нами проведён корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Взаимосвязи между исследованными факторами в группе практически здоровых лиц

**Table 4.** Relationships between the studied factors in a group of practically healthy individuals

	AMPK	JNK	TGF- $\beta_1$	STAT6	ERK	ИФН- $\gamma$	ЭФ	АТ-II	Т <sub>3</sub>	КЗ	ТТГ	АКТГ
<b>AMPK</b>		0,28	-0,44	0,12	<b>0,56</b>	0,32	0,4	0,12	-0,05	<b>-0,53</b>	0,18	0,29
<b>JNK</b>	0,28		<b>-0,75</b>	0,32	-0,04	-0,29	<b>0,52</b>	<b>-0,63</b>	<b>0,69</b>	<b>-0,53</b>	-0,09	0,03
<b>TGF-<math>\beta_1</math></b>	-0,44	<b>-0,75</b>		<b>-0,5</b>	-0,34	0,16	<b>-0,68</b>	0,16	-0,26	<b>0,84</b>	0,07	-0,11
<b>STAT6</b>	0,12	0,32	<b>-0,5</b>		-0,13	-0,38	0,33	0,09	0,12	-0,42	<b>-0,58</b>	<b>-0,39</b>
<b>ERK</b>	<b>0,56</b>	-0,04	-0,34	-0,13		0,16	0,1	0,33	-0,33	<b>-0,6</b>	0,29	<b>0,38</b>
<b>ИФН-<math>\gamma</math></b>	0,32	-0,29	0,16	-0,38	0,16		0,21	<b>0,5</b>	<b>-0,45</b>	0,35	<b>0,47</b>	0,13
<b>ЭФ</b>	0,4	<b>0,52</b>	<b>-0,68</b>	0,33	0,1	0,21		-0,27	0,43	<b>-0,52</b>	0,16	-0,29
<b>АТ-II</b>	0,12	<b>-0,63</b>	0,16	0,09	0,33	<b>0,5</b>	-0,27		<b>-0,83</b>	0,14	0,16	0,28
<b>Т<sub>3</sub></b>	-0,05	<b>0,69</b>	-0,26	0,12	-0,33	<b>-0,45</b>	0,43	<b>-0,83</b>		-0,24	0,12	-0,17
<b>КЗ</b>	<b>-0,53</b>	<b>-0,53</b>	<b>0,84</b>	-0,42	<b>-0,6</b>	0,35	<b>-0,52</b>	0,14	-0,24		0,05	-0,22
<b>ТТГ</b>	0,18	-0,09	0,07	<b>-0,58</b>	0,29	<b>0,47</b>	0,16	0,16	0,12	0,05		<b>0,48</b>
<b>АКТГ</b>	0,29	0,03	-0,11	-0,39	0,38	0,13	-0,29	0,28	-0,17	-0,22	<b>0,48</b>	

Примечание (здесь и в табл. 5, 6). Полужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции  $r$  с  $p < 0,05$ .

Note (here and in Tables 5, 6). Correlation coefficients  $\rho$  with  $p < 0.05$  are in bold.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у здоровых лиц значимых иммунонейроэндокринных взаимосвязей, затрагивающих функциональную активность МНК. Наиболее тесные взаимосвязи наблюдаются между уровнем  $T_3$  и АТ-II, продукцией эндорфина и  $TGF-\beta_1$ , уровнем КЗ и  $TGF-\beta_1$ , а также содержанием в МНК протеинкиназы JNK и  $TGF-\beta_1$ . Менее выражено проявлялась взаимосвязь АТ-II с JNK, ERK и КЗ, а также с AMPK, ERK и КЗ. Таким образом, у практически здоровых лиц имеет место формирование сети взаимосвязей, охватывающей нейроэндокринной регуляцией факторы, контролируемые метаболические и воспалительные процессы.

Взаимосвязи между исследованными молекулами в группе пациентов с ИБС с низким уровнем АТ-II представлены в табл. 5.

**Таблица 5.** Взаимосвязи между исследованными молекулами в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца с низким содержанием АТ-II

**Table 5.** Relationships between the studied molecules in the group of patients with coronary artery disease with low AT-II levels

	AMPK	JNK	$TGF-\beta_1$	STAT6	ERK	ИФН- $\gamma$	ЭФ	АТ-II	$T_3$	КЗ	ТТГ	АКТГ
AMPK		-0,04	-0,23	0,2	<b>0,85</b>	0,4	<b>-0,7</b>	<b>-0,61</b>	<b>0,74</b>	0,0	0,3	0,35
JNK	-0,04		-0,26	0,26	0,25	-0,17	-0,16	0,38	<b>-0,49</b>	0,07	-0,3	0,29
$TGF-\beta_1$	-0,23	-0,26		-0,11	-0,36	<b>0,67</b>	0,42	0,02	-0,16	<b>-0,71</b>	<b>0,45</b>	<b>-0,79</b>
STAT6	0,2	0,26	-0,11		0,05	0,25	-0,27	<b>0,48</b>	0,28	-0,31	<b>-0,49</b>	0,27
ERK	<b>0,85</b>	0,25	-0,36	0,05		0,17	<b>-0,48</b>	<b>-0,52</b>	0,35	0,19	0,11	0,37
ИФН- $\gamma$	0,4	-0,17	<b>0,67</b>	0,25	0,17		-0,28	-0,2	0,32	<b>-0,86</b>	<b>0,64</b>	-0,17
ЭФ	<b>-0,7</b>	-0,16	0,42	-0,27	<b>-0,48</b>	-0,28		0,23	<b>-0,64</b>	0,02	-0,36	<b>-0,74</b>
АТ-II	<b>-0,61</b>	0,38	0,02	<b>0,48</b>	<b>-0,52</b>	-0,2	0,23		<b>-0,42</b>	-0,01	<b>-0,59</b>	-0,05
$T_3$	<b>0,74</b>	<b>-0,49</b>	-0,16	0,28	0,35	0,32	<b>-0,64</b>	<b>-0,42</b>		0,03	0,24	0,25
КЗ	0,0	0,07	<b>-0,71</b>	-0,31	0,19	<b>-0,86</b>	0,02	-0,01	0,03		<b>-0,46</b>	0,18
ТТГ	0,3	-0,3	<b>0,45</b>	<b>-0,49</b>	0,11	<b>0,64</b>	-0,36	<b>-0,59</b>	0,24	<b>-0,46</b>		-0,06
АКТГ	0,35	0,29	<b>-0,79</b>	0,27	0,37	-0,17	<b>-0,74</b>	-0,05	0,25	0,18	-0,06	

Проведённый анализ указывает на значительное изменение характера взаимосвязей между исследованными факторами в группе пациентов с низким уровнем АТ-II. В сравнении с практически здоровыми лицами, у пациентов с СН наблюдалось ослабление взаимосвязей нейрогормональных факторов с регуляторами функциональной активности МНК, в частности протеинкиназой JNK. При этом зафиксировано усиление взаимосвязей продукции АТ-II, эндорфина и  $T_3$  с содержанием в клетке AMPK. Обращает на себя внимание тесная отрицательная взаимосвязь между уровнем кортизола и ИФН- $\gamma$ ,  $TGF-\beta_1$  и АКТГ,  $T_3$  и AMPK, AMPK и ERK.

Результаты корреляционного анализа в подгруппе с высоким уровнем АТ-II представлены в табл. 6.

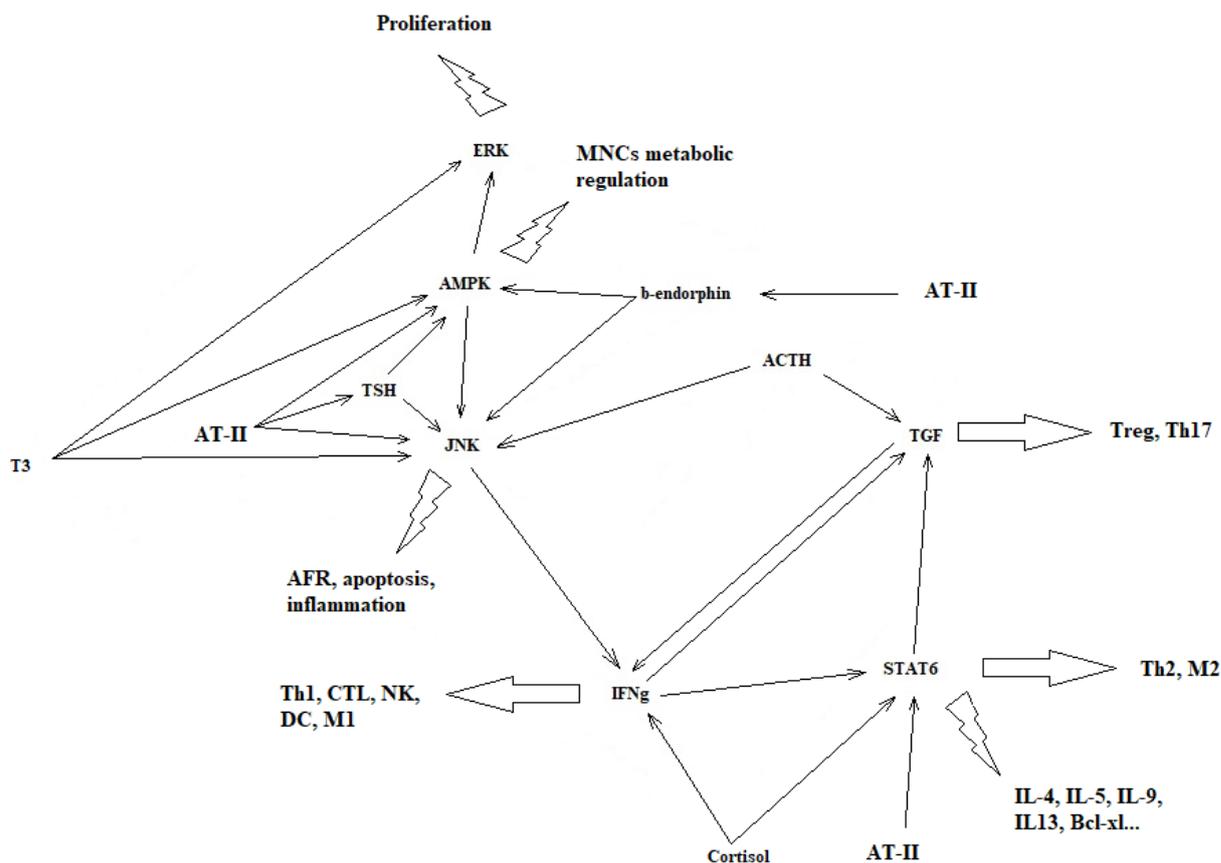
**Таблица 6.** Взаимосвязи между исследованными факторами в подгруппе пациентов с ишемической болезнью сердца с высоким содержанием АТ-II

**Table 6.** Relationships between the studied factors in the subgroup of patients with high AT-II levels

	АМПК	JNK	TGF- $\beta_1$	STAT6	ERK	ИФН- $\gamma$	ЭФ	АТ-II	T <sub>3</sub>	КЗ	ТТГ	АКТГ
<b>АМПК</b>		<b>-0,57</b>	0,38	<b>-0,5</b>	0,16	<b>0,47</b>	<b>0,55</b>	<b>-0,86</b>	<b>0,6</b>	-0,37	<b>0,78</b>	-0,14
<b>JNK</b>	<b>-0,57</b>		-0,01	0,31	-0,23	<b>-0,63</b>	<b>-0,75</b>	<b>0,76</b>	-0,03	0,01	<b>-0,72</b>	<b>0,52</b>
<b>TGF-<math>\beta_1</math></b>	0,38	-0,01		<b>-0,79</b>	-0,33	<b>0,63</b>	-0,06	-0,43	0,39	-0,29	<b>0,6</b>	<b>0,5</b>
<b>STAT6</b>	<b>-0,5</b>	0,31	<b>-0,79</b>		0,03	<b>-0,77</b>	-0,13	<b>0,64</b>	<b>-0,47</b>	<b>0,44</b>	<b>-0,61</b>	-0,29
<b>ERK</b>	0,16	-0,23	-0,33	0,03		0,17	-0,08	-0,12	<b>0,61</b>	-0,22	0,02	-0,26
<b>ИФН-<math>\gamma</math></b>	<b>0,47</b>	<b>-0,63</b>	<b>0,63</b>	<b>-0,77</b>	0,17		<b>0,45</b>	<b>-0,76</b>	0,35	-0,15	<b>0,73</b>	0,06
<b>ЭФ</b>	<b>0,55</b>	<b>-0,75</b>	-0,06	-0,13	-0,08	<b>0,45</b>		<b>-0,74</b>	-0,17	0,24	<b>0,44</b>	-0,33
<b>АТ-II</b>	<b>-0,86</b>	<b>0,76</b>	-0,43	<b>0,64</b>	-0,12	<b>-0,76</b>	<b>-0,74</b>		-0,38	0,35	<b>-0,79</b>	0,27
<b>T<sub>3</sub></b>	<b>0,6</b>	-0,03	0,39	<b>-0,47</b>	<b>0,61</b>	0,35	-0,17	-0,38		<b>-0,49</b>	<b>0,41</b>	0,21
<b>КЗ</b>	-0,37	0,01	-0,29	<b>0,44</b>	-0,22	-0,15	0,24	0,35	<b>-0,49</b>		-0,2	0,37
<b>ТТГ</b>	<b>0,78</b>	<b>-0,72</b>	<b>0,6</b>	<b>-0,61</b>	0,02	<b>0,73</b>	<b>0,44</b>	<b>-0,79</b>	<b>0,41</b>	-0,2		-0,08
<b>АКТГ</b>	-0,14	<b>0,52</b>	<b>0,5</b>	-0,29	-0,26	0,06	-0,33	0,27	0,21	0,37	-0,08	

В подгруппе пациентов с ИБС с высоким уровнем АТ-II в сравнении с подгруппой с его низким содержанием имело место существенное изменение структуры взаимосвязей между исследованными молекулярными регуляторами, проявившееся в том числе увеличением числа связей между нейроэндокринными регуляторами и регуляторами функциональной активности МНК. Расширение сети взаимосвязей характеризовалось усилением корреляций между АМПК и JNK, ТТГ; JNK и эндорфином, ТТГ, ИФН- $\gamma$ , АКТГ; STAT6 и TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ , кортизолом; ERK и T<sub>3</sub>; АТ-II и АМПК, JNK, TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ , эндорфином, ТТГ; T<sub>3</sub> и кортизолом. На этом фоне отмечено ослабление взаимосвязей между АМПК и ERK, эндорфином; JNK и T<sub>3</sub>, ERK и АМПК, эндорфином, АТ-II; ИФН- $\gamma$  и кортизолом, эндорфином и АКТГ; T<sub>3</sub> и АМПК, JNK, эндорфином; кортизолом и TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ ; АКТГ и TGF- $\beta_1$ , эндорфином.

Многофакторный характер взаимосвязей между рассмотренными в настоящем исследовании факторами отражён на рис. 1.



**Рис. 1.** Взаимосвязи между исследованными факторами у пациентов с ишемической болезнью сердца (авторский рисунок).

*Примечание.* ACTH — аденокортикотропный гормон (АКТГ), TSH — тиреотропный гормон (ТТГ), Th<sub>1</sub> — Т-хелперы 1-го типа (Tx1), CTL — цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), Th<sub>2</sub> — Т-хелперы 2-го типа (Tx2), T<sub>reg</sub> — Т-регуляторные лимфоциты (T<sub>per</sub>), Th<sub>17</sub> — Т-хелперы-17 (Tx17), TGF-β<sub>1</sub> — трансформирующий фактор роста β<sub>1</sub>, IFN-γ — интерферон-γ, β-endorphin — эндорфин-β, Cortisol — кортизол, M<sub>1</sub> — макрофаги фенотипа M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> — макрофаги фенотипа M<sub>2</sub>, DC — дендритные клетки, NK — натуральные киллеры, MNCs metabolic regulation — метаболическая регуляция мононуклеарных клеток (МНК), AFR — ответ острой фазы (ОФ), apoptosis — апоптоз, inflammation — воспаление, proliferation — пролиферация. Символом → на рисунке обозначено направление регуляции, символом ⇨ — влияние фактора на функциональную активность соответствующих популяций МНК, ⚡ — влияние фактора на регуляцию экспрессии генов и/или внутриклеточных процессов.

**Fig. 1.** Relationships between the studied factors in patients with coronary artery disease.

*Note.* ACTH — adrenocorticotrophic hormone, TSH — thyroid-stimulating hormone, Th<sub>1</sub> — T-helper type 1, CTL — cytotoxic lymphocytes, Th<sub>2</sub> — T-helper type 2, T<sub>reg</sub> — T-regulatory lymphocytes, Th<sub>17</sub> — T helper 17, TGF-β<sub>1</sub> — transforming growth factor β<sub>1</sub>, IFN-γ — interferon-γ, M<sub>1</sub> — macrophages of M<sub>1</sub> phenotype, M<sub>2</sub> — macrophages of M<sub>2</sub> phenotype, DC — dendritic cells, NK — natural killer cells, MNCs metabolic regulation — metabolic regulation of mononuclear cells (MNCs), AFR — acute phase response (APR). The symbol → in the figure indicates the direction of regulation, symbol ⇨ — the influence of the factor on the functional activity of the corresponding populations of MNCs, ⚡ — influence of the factor on the regulation of gene expression and/or intracellular processes.

Анализ полученных результатов свидетельствует о наличии сложной системы взаимосвязей, обеспечивающей сопряжение между иммунной и нейроэндокринной регуляцией у пациентов с ИБС.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательных реакций, потребовавших отмены либо снижения дозы лекарственных препаратов, зарегистрировано не было.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

### **РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ**

СН сопровождается существенными изменениями функциональной активности как врождённых, так и адаптивных механизмов иммунного ответа, способствующими прогрессированию эндотелиальной дисфункции у таких пациентов. В формировании иммунологических изменений важную роль играет активность АТ-II.

### **ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты нашего исследования свидетельствуют о существенных изменениях продукции провоспалительных, иммунорегуляторных и эндокринных факторов, сопровождающих течение ИБС. При этом наиболее существенно у обследованных пациентов был изменён уровень ИЛ-12, ИЛ-17А, ИЛ-18, TGF- $\beta_1$  и серотонина, что указывает на повышенную активацию у них макрофагов, Th<sub>17</sub>, а также тромбоцитов [14, 15].

Выраженные изменения касались также и регуляторов передачи рецепторных сигналов, в частности протеинкиназ FAK, JNK и ERK, а также фактора STAT3, содержание которого в основной группе было ниже, чем у практически здоровых лиц. Продукция таких факторов, как ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  у обследованных пациентов находилась на уровне практически здоровых лиц, а концентрация ИЛ-15 и РАИЛ-1 была ниже, чем в группе контроля. Повышение содержания в МНК пациентов с ИБС протеинкиназ ERK и JNK позволяет говорить об активации стресс-активируемого / митоген-активируемого сигнального пути, очевидно, вследствие избытка митогенов и недостаточной активности стресс-лимитирующих систем у обследованных больных [16, 17]. С учётом снижения содержания факторов STAT3 и STAT5, NF- $\kappa$ B провоспалительная активация МНК у обследованных больных, очевидно, обусловлена активностью фактора транскрипции AP-1 [18, 19]. Также в основной группе наблюдалось повышение уровня ТТГ, Т<sub>3</sub> и ЭФ, сочетавшееся со снижением продукции кортизола, ПГ E<sub>2</sub> и NO, указывая на модификацию нейроэндокринных взаимосвязей у пациентов с ИБС.

Результаты анализа взаимосвязей между исследованными молекулярными маркерами показали, что изменение концентрации АТ-II связано с изменением продукции ИЛ-13, TGF- $\beta_1$ , ИФН- $\gamma$ , ФРФ, ТАП, ЭФ, кортизола и Т<sub>3</sub>. В МНК при этом изменялось содержание AMPK, JNK, ERK, STAT6. Высокий уровень АТ-II характеризовался сильной

отрицательной взаимосвязью с содержанием в МНК протеинкиназы АМРК, а также продукцией ЭФ, ТТГ и ИФН- $\gamma$ . Напротив, уровни JNK и STAT6 были положительно взаимосвязаны с содержанием АТ-II в подгруппе с высокой его продукцией. Низкая концентрация АТ-II характеризовалась отрицательной взаимосвязью с содержанием протеинкиназ JNK, ERK, продукцией ТТГ и положительной — с уровнем STAT6. В группе контроля тоже наблюдалась отрицательная корреляция продукции АТ-II с содержанием JNK.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли АТ-II в формировании стресс-индуцированных клеточных реакций, в большей степени связанных с активацией JNK-зависимых механизмов в макрофагах, а также Т-лимфоцитах. Анализ особенностей цитокинового профиля в зависимости от уровня АТ-II позволяет говорить о том, что изучаемый фактор не приводит к дополнительной стимуляции Т-хелперов 1-го типа и Th<sub>17</sub>, не проявляя, таким образом, провоспалительной активности у пациентов с ИБС [20, 21].

Оказывая влияние на внутриклеточный уровень протеинкиназы АМРК, АТ-II участвует в регуляции энергетического баланса МНК. При этом дефицит АМРК может определять снижение функциональной активности отдельных клеточных субпопуляций Т-лимфоцитов, приводя к нарушению баланса иммунологической реактивности у пациентов с ИБС [22, 23].

Полученные результаты свидетельствуют о значительном изменении характера взаимосвязей между АТ-II, ТТГ и Т<sub>3</sub> в группе практически здоровых лиц и пациентов с ИБС, что указывает на потенциальную возможность АТ-II оказывать влияние на продукцию ТТГ (и тем самым на метаболические процессы) за счёт изменения концентрации гормонов щитовидной железы. При этом, оказывая влияние на уровень тиреоидных гормонов, АТ-II способствует изменению иммунологической реактивности через изменение внутриклеточного содержания протеинкиназы ERK [24]. Увеличение концентрации кортизола на фоне высокой продукции АТ-II позволяет говорить о его влиянии на стресс-лимитирующие механизмы у пациентов с ИБС [25–28]. Возможно, что подобные эффекты определяются его прямым влиянием на адренокортикоциты сетчатой зоны надпочечников [29, 30]. Взаимосвязи АТ-II с указанными факторами позволяют говорить о его вовлечённости в нейроэндокринную регуляцию метаболических процессов и возможном влиянии на реализацию адаптивных механизмов контроля патогенеза ИБС со стороны нервной системы [31–33].

Результаты нашего исследования указывают на важную роль АТ-II в регуляции иммунонейроэндокринных взаимосвязей у пациентов с ИБС. При этом АТ-II у таких

больных выступает в роли фактора, модулирующего провоспалительную и метаболическую активность МНК цельной крови.

#### **ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ходе исследования выявлены ограничения, связанные с невозможностью предварительного расчёта оптимального объёма выборки для описания всех особенностей иммунонейроэндокринных взаимосвязей, что затрудняет экстраполяцию результатов исследования на всю когорту пациентов с СН.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентов со стабильной ИБС имеет место повышенная провоспалительная активность ИКК и тромбоцитов, сопровождающаяся дефицитом внутриклеточных стресс-лимитирующих систем. Установлено, что компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывают значимое влияние на функциональную активность ИКК и продукцию ими провоспалительных цитокинов, факторов роста и пролиферацию эндотелия и соединительной ткани. Показана важная роль АТ-II в модуляции иммунонейроэндокринных взаимосвязей, заключающаяся в регуляции внутриклеточного энергетического баланса в МНК цельной крови. Характер установленных взаимосвязей между исследованными молекулярными регуляторами позволяет рассматривать АТ-II в качестве фактора, обеспечивающего адаптивное сопряжение иммунных и нейроэндокринных механизмов в соответствии с особенностями функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИБС. Эффективная профилактика прогрессирования стенокардии должна учитывать необходимость коррекции у таких пациентов состояния вазоактивных механизмов регуляции артериального давления.

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFORMATION**

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author's contribution.** . Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Не указан.

**Funding source.** Not specified.

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

**Competing interests.** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Satou R., Penrose H., Navar L.G. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure // *Curr Hypertens Rep.* 2018. Vol. 20, N 12. P. 100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0
3. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург: Фолиант, 2018.
4. Caroccia B., Vnderrielle P.E., Seccia T.M., et al. Aldosterone and cortisol synthesis regulation by angiotensin-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the human adrenal cortex // *J Hypertens.* 2021. Vol. 39, N 8. P. 1577–1585. doi: 10.1097/HJH.0000000000002816
5. Гейн С.В., Баева Т.А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность // *Проблемы эндокринологии.* 2020. Т. 66, № 1. С. 78–86. doi: 10.14341/probl10364
6. Кунельская Н.Л., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Уровень β-эндорфина, хронический стресс и депрессия при вестибулярной патологии // *Вестник оториноларингологии.* 2015. Т. 80, № 1. С. 12–16. doi: 10.17116/otorino201580112-16
7. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца // *Клиническая медицина.* 2017. Т. 95, № 3. С. 238–244. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244
8. Dittel L.J., Dittel B.N., Brod S.A. Ingested (oral) adrenocorticotrophic hormone inhibits IL-17 in the central nervous system in the mouse model of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis // *Immunohorizons.* 2022. Vol. 6, N 7. P. 497–506. doi: 10.4049/immunohorizons.2200023
9. Priyadarshini S., Pradhan B., Griebel P., Aich P. Cortisol regulates immune and metabolic processes in murine adipocytes and macrophages through HTR2c and HTR5a

serotonin receptors // Eur J Cell Biol. 2018. Vol. 97, N 7. P. 483–492. doi: 10.1016/j.ejcb.2018.07.004

10. Aladio J.M., Costa D., Matsudo M., et al. Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome // Curr Probl Cardiol. 2021. Vol. 46, N 3. P. 100623. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100623

11. Kobic T., Otero-Losada M., Chevalier G., et al. The Renin-angiotensin system modulates dopaminergic neurotransmission: a new player on the scene // Front Synaptic Neurosci. 2021. N 13. P. 638519. doi: 10.3389/fnsyn.2021.638519

12. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 3. С. 51–55. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-51-55

13. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С., Ломоносов А.В. Использование радиоволнового зондирования водосодержащих сред миокарда у больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 18, № 5. С. 40–43. doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-40-43

14. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Terekhov I.V, Bondar' SS. Relationship between the contents of cyclins, cyclin-dependent kinases, and their inhibitors in whole blood mononuclear leukocytes during the postclinical stage of community-acquired pneumonia under the influence of 1-GHz microwaves // Bull Exp Biol Med. 2017. Vol. 163, N 5. P. 623–626. doi: 10.1007/s10517-017-3864-1

15. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С., и др. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови // Физиотерапевт. 2013. № 1. С. 26–32.

16. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Никифоров В.С., и др. Роль антиоксидантов в регуляции воспалительного ответа клеток цельной крови на фоне их стимуляции митогенами и липополисахаридом // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022. Т. 25, № 4. С. 29–39. doi: 10.29296/25877313-2022-04-05

17. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., и др. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 11. С. 61–65. doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091

18. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне

комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии // Артериальная гипертензия. 2018. Т. 24, № 2. С. 206–216. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216

19. Xue H.M., Sun W.T., Chen H.X., et al. Targeting IRE1 $\alpha$ -JNK-c-Jun/AP-1-sEH Signaling Pathway Improves Myocardial and Coronary Endothelial Function Following Global Myocardial Ischemia / Reperfusion // *Int J Med Sci.* 2022. Vol. 19, N 9. P. 1460–1472. doi: 10.7150/ijms.74533

20. Feng B., Lin L., Li L., et al. Glucocorticoid induced group 2 innate lymphoid cell over activation exacerbates experimental colitis // *Front Immunol.* 2022. N 13. P. 863034. doi: 10.3389/fimmu.2022.863034

21. Yu T., Gan S., Zhu Q., et al. Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24 // *Nat Commun.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 4353. doi: 10.1038/s41467-019-12384-2

22. Liu G., Chen Y., Wang Y., et al. Angiotensin II enhances group 2 innate lymphoid cell responses via AT1a during airway inflammation // *J Exp Med.* 2022. Vol. 219, N 3. P. e20211001. doi: 10.1084/jem.20211001

23. Rao E., Zhang Y., Zhu G., et al. Deficiency of AMPK in CD8<sup>+</sup> T cells suppresses their anti-tumor function by inducing protein phosphatase-mediated cell death // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, N 10. P. 7944–7958. doi: 10.18632/oncotarget.3501

24. Suarez J., Scott B.T., Suarez-Ramirez J.A., et al. Thyroid hormone inhibits ERK phosphorylation in pressure overload-induced hypertrophied mouse hearts through a receptor-mediated mechanism // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010. Vol. 299, N 6. P. C1524–C1529. doi: 10.1152/ajpcell.00168.2010

25. Yang H., Xia L., Chen J., et al. Stress-glucocorticoid-TSC2/2D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity // *Nat Med.* 2019. Vol. 25, N 9. P. 1428–1441. doi: 10.1038/s41591-019-0566-4

26. Dong J., Li J., Cui L., et al. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways // *BMC Vet Res.* 2018. Vol. 14, N 1. P. 30. doi: 10.1186/s12917-018-1360-0

27. Yeager M.P., Guyre C.A., Sites B.D., et al. The stress hormone cortisol enhances interferon- $\gamma$ -mediated proinflammatory responses of human immune cells // *Anesth Analg.* 2018. Vol. 127, N 2. P. 556–563. doi: 10.1213/ANE.0000000000003481

28. Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии // *CardioСоматика.* 2020. Т. 11, № 3. С. 16–21. doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408

29. Benigni A., Cassis P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging // *EMBO Mol Med.* 2010. Vol. 2, N 7. P. 247–257. doi: 10.1002/emmm.201000080
30. Pállinger E., Csaba G. A hormone map of human immune cells showing the presence of adrenocorticotrophic hormone, triiodothyronine and endorphin in immunophenotyped white blood cells // *Immunology.* 2008. Vol. 123, N 4. P. 584–589. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02731.x
31. Singh M.R., Vigh J., Amberg G.C. Angiotensin-II Modulates GABAergic Neurotransmission in the Mouse Substantia Nigra // *eNeuro.* 2021. Vol. 8, N 2. ENEURO.0090-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0090-21.2021
32. Pilozzi A., Carro C., Huang X. Roles of  $\beta$ -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 22, N 1. P. 338. doi: 10.3390/ijms22010338
33. Severino P., D'Amato A., Pucci M., et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 21. P. 8118. doi: 10.3390/ijms21218118

## REFERENCES

1. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
2. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(12):100. doi: 10.1007/s11906-018-0900-0
3. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.* St.Petersburg: Foliant; 2018 (In Russ).
4. Caroccia B, Vanderrielle PE, Seccia TM, et al. Aldosterone and cortisol synthesis regulation by angiotensin-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the human adrenal cortex. *J Hypertens.* 2021;39(8):1577–1585. doi: 10.1097/HJH.0000000000002816
5. Gein SV, Baeva TA. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):78–86. (In Russ). doi: 10.14341/probl10364
6. Kunelskaya NL, Guseva AL, Chistov SD. The level of  $\beta$ -endorphin, chronic stress, and depression associated with vestibular pathology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2015;80(1):12–16. (In Russ). doi: 10.17116/otorino201580112-16

7. Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar' SS, Terekhov IV. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary heart disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(3):238–244. (In Russ). doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-238-244
8. Dittel LJ, Dittel BN, Brod SA. Ingested (Oral) Adrenocorticotrophic Hormone Inhibits IL-17 in the Central Nervous System in the Mouse Model of Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Immunohorizons*. 2022;6(7):497–506. doi: 10.4049/immunohorizons.2200023
9. Priyadarshini S, Pradhan B, Griebel P, Aich P. Cortisol regulates immune and metabolic processes in murine adipocytes and macrophages through HTR2c and HTR5a serotonin receptors. *Eur J Cell Biol*. 2018;97(7):483–492. doi: 10.1016/j.ejcb.2018.07.004
10. Aladio JM, Costa D, Matsudo M, et al. Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100623. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100623
11. Kobic T, Otero-Losada M, Chevalier G, et al. The Renin-Angiotensin System Modulates Dopaminergic Neurotransmission: A New Player on the Scene. *Front Synaptic Neurosci*. 2021;(13):638519. doi: 10.3389/fnsyn.2021.638519
12. Gordeeva EK, Kade AK. Correction of cytokine and hormonal imbalance in the treatment of angina pectoris. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(3):51–55. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-51-55
13. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Lomonosov AV. Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(5):40–43. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-40-43
14. Zilov VG, Khadartsev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Relationship between the Contents of Cyclins, Cyclin-Dependent Kinases, and Their Inhibitors in Whole Blood Mononuclear Leukocytes during the Postclinical Stage of Community-Acquired Pneumonia under the Influence of 1-GHz Microwaves. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):623–626. doi: 10.1007/s10517-017-3864-1
15. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, et al. Features of the biological effect of low-intensity microwave irradiation under conditions of antigenic stimulation of whole blood mononuclears. *Physiotherapist*. 2013;(1):26–32. (In Russ).
16. Logatkina AV, Bondar SS, Nikiforov VS, et al. Features of the effect of antioxidant status on the production of cytokines and pro-inflammatory molecules under stimulation of human whole blood cells with mitogen and lipopolysaccharide. *Problems of*

*Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(4):29–39. (In Russ). doi: 10.29296/25877313-2022-04-05

17. Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS, et al. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF- $\kappa$ B and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):61–65. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091

18. Khadartcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. *Arterial Hypertension*. 2018;24(2):206–216. (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216

19. Xue HM, Sun WT, Chen HX, et al. Targeting IRE1 $\alpha$ -JNK-c-Jun/AP-1-sEH Signaling Pathway Improves Myocardial and Coronary Endothelial Function Following Global Myocardial Ischemia / Reperfusion. *Int J Med Sci*. 2022;19(9):1460–1472. doi: 10.7150/ijms.74533

20. Feng B, Lin L, Li L, et al. Glucocorticoid induced group 2 innate lymphoid cell overactivation exacerbates experimental colitis. *Front Immunol*. 2022;(13):863034. doi: 10.3389/fimmu.2022.863034

21. Yu T, Gan S, Zhu Q, et al. Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24. *Nat Commun*. 2019;10(1):4353. doi: 10.1038/s41467-019-12384-2

22. Liu G, Chen Y, Wang Y, et al. Angiotensin II enhances group 2 innate lymphoid cell responses via AT1a during airway inflammation. *J Exp Med*. 2022;219(3):e20211001. doi: 10.1084/jem.20211001

23. Rao E, Zhang Y, Zhu G, et al. Deficiency of AMPK in CD8<sup>+</sup> T cells suppresses their anti-tumor function by inducing protein phosphatase-mediated cell death. *Oncotarget*. 2015;6(10):7944–7958. doi: 10.18632/oncotarget.3501

24. Suarez J, Scott BT, Suarez-Ramirez JA, et al. Thyroid hormone inhibits ERK phosphorylation in pressure overload-induced hypertrophied mouse hearts through a receptor-mediated mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(6):C1524–C1529. doi: 10.1152/ajpcell.00168.2010

25. Yang H, Xia L, Chen J, et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nat Med*. 2019;25(9):1428–1441. doi: 10.1038/s41591-019-0566-4

26. Dong J, Li J, Cui L, et al. Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):30. doi: 10.1186/s12917-018-1360-0

27. Yeager MP, Guyre CA, Sites BD, et al. The Stress Hormone Cortisol Enhances Interferon- $\gamma$ -Mediated Proinflammatory Responses of Human Immune Cells. *Anesth Analg.* 2018;127(2):556–563. doi: 10.1213/ANE.0000000000003481
28. Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, et al. Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension. *Cardiosomatics.* 2020;11(3):16–21. (In Russ). doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408
29. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010;2(7):247–257. doi: 10.1002/emmm.201000080
30. Pállinger E, Csaba G. A hormone map of human immune cells showing the presence of adrenocorticotrophic hormone, triiodothyronine and endorphin in immunophenotyped white blood cells. *Immunology.* 2008;123(4):584–589. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02731.x
31. Singh MR, Vigh J, Amberg GC. Angiotensin-II Modulates GABAergic Neurotransmission in the Mouse Substantia Nigra. *eNeuro.* 2021;8(2):ENEURO.0090-21.2021. doi: 10.1523/ENEURO.0090-21.2021
32. Pilozzi A, Carro C, Huang X. Roles of  $\beta$ -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):338. doi: 10.3390/ijms22010338
33. Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8118. doi: 10.3390/ijms21218118

## ОБ АВТОРАХ

**Парфенюк Владимир Корнеевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры; ORCID: 0000-0003-1329-4178; e-library SPIN: 8154-2179; e-mail: parfenyk0111@mail.ru

**Логаткина Анна Владимировна**, аспирант; ORCID: 0000-0002-3397-136X; e-library SPIN: 5365-6058; e-mail: Logatkina\_a@mail.ru

**Бондарь Станислав Станиславович**, врач-терапевт; ORCID: 0000-0003-2749-8366; e-library SPIN: 6644-6951; e-mail: stos34@mail.ru

\* **Терехов Игорь Владимирович**, канд. мед. наук, доцент кафедры; адрес: Россия, 248023, Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; ORCID: 0000-0002-6548-083X; e-library SPIN: 2798-1551; e-mail: trft@mail.ru

**Никифоров Виктор Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры; ORCID: 0000-0001-7862-0937; e-library SPIN: 4652-0981; e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

## **AUTHORSINFO**

**Vladimir K. Parfenyuk**, MD, Dr Sci. (Med.), department professor; ORCID: 0000-0003-1329-4178; e-library SPIN: 8154-2179; e-mail: parfenyk0111@mail.ru

**Anna V. Logatkina**, graduate student; ORCID: 0000-0002-3397-136X; e-library SPIN: 5365-6058; e-mail: Logatkina\_a@mail.ru

**Stanislav S. Bondar**, therapist; ORCID: 0000-0003-2749-8366; e-library SPIN: 6644-6951; e-mail: stos34@mail.ru

\* **Igor V. Terekhov**, MD, Cand Sci. (Med.), associate professor; address: 26 Stepana Razina Str., 248023, Kaluga, Russia; ORCID: 0000-0002-6548-083X; e-library SPIN: 2798-1551; e-mail: trft@mail.ru

**Viktor S. Nikiforov**, MD, Dr Sci. (Med.), department professor; ORCID: 0000-0001-7862-0937; e-library SPIN: 4652-0981; e-mail: [viktor.nikiforov@szgmu.ru](mailto:viktor.nikiforov@szgmu.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ALREADY OF PRINT