

## УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Шаленкова М.А.<sup>1</sup>, Михайлова З.Д.<sup>1</sup>, Манюкова Э.Т.<sup>1</sup>, Басалгина Т.А.<sup>2</sup>,  
Шишкина А.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», г. Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup> ООО СЦ «Химаналитсервис», г. Дзержинск, Россия

**Резюме.** В литературе обсуждается цитокиновая активация у больных ишемической болезнью сердца (ИБС): как при хроническом, так и при остром течении заболевания, однако результаты неоднозначны. Внимание исследователей привлекают роль гормона эпифиза — мелатонина (МТ). Данные о продукции МТ при острых формах ИБС противоречивы. Нами у 98 больных ИБС (93 — острый коронарный синдром [ОКС] и 5 — стабильная стенокардия [СС] II–III функционального класса) был изучен уровень интерлейкинов (IL) -6 и -10 в крови и их взаимосвязь с содержанием метаболита МТ (6-гидроксимелатонина — 6-ГОМТ) в моче. У больных ОКС, по сравнению с больными СС, повышено содержание IL-6 и IL-10, напротив, снижено содержание 6-ГОМТ. При нестабильной стенокардии и не Q инфаркте миокарда (ИМ) выявлены более высокие значения как IL-6 и IL-10, так и 6-ГОМТ. У больных ИМ уровни IL-6 и IL-10 были выше, а 6-ГОМТ ниже у лиц с перенесенным ранее ИМ, при его передней локализации. У лиц с осложненным течением ИМ, напротив, уровень 6-ГОМТ был достоверно выше.

Уровень IL-6 и -10 в крови и 6-ГОМТ в моче может быть использован в качестве дополнительных диагностических критериев для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде ОКС.

**Ключевые слова:** интерлейкины, 6-гидроксимелатонин, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-473-480>

### Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, поэтому продолжается поиск универсального маркера для прогнозирования развития осложнений при ОКС.

Воспалительная теория атеросклероза сейчас как никогда привлекает внимание исследователей. Определенная роль отводится цитокиновой активации [13]. Ранее в работах изучался имму-

нологический сдвиг при острых формах ишемической болезни сердца (ИБС), выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов с максимальными величинами у больных с сосудистыми осложнениями [1, 3, 5, 8, 11, 12] и снижение уровня противовоспалительных цитокинов в большей степени при дестабилизации ИБС и при развитии осложнений [10, 12, 16]. Условно интерлейкины (IL) можно разделить на проатерогенные (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17), антиатерогенные (IL-9, IL-10,

### Авторы:

Шаленкова М.А. — д.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород, Россия

Михайлова З.Д. — к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород, Россия

Манюкова Э.Т. — врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород, Россия

Басалгина Т.А. — врач клинической лаборатории ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр», г. Нижний Новгород, Россия

Шишкина А.П. — химик-хроматографист ООО СЦ «Химаналитсервис», г. Дзержинск, Россия

### Адрес для переписки:

Михайлова Зинаида Дмитриевна  
к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38»  
603000, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22.

Тел.: 8 (831) 430-34-42, 434-20-45.

Факс: 8 (831) 433-35-44.

E-mail: [zinaida.mihailowa@yandex.ru](mailto:zinaida.mihailowa@yandex.ru)

Поступила 17.12.2013

Отправлена на доработку 17.01.2014

Принята к печати 21.01.2014

© Шаленкова М.А. и соавт., 2014

IL-11), обладающие атерогенной и антиатерогенной активностью (IL-4, IL-13) и такие, роль которых в развитии атеросклероза (IL-5 и др.) в настоящее время не определена [17].

Вместе с тем в последние годы пристальное внимание исследователей привлекают роль эпифиза и продуцируемого им гормона мелатонина (МТ). По данным литературы продукция МТ снижена у пожилых [6, 9]; у больных с артериальной гипертензией (М. Jonas, 2003) [4, 9, 14]; ИБС, в большей степени у больных стенокардией покоя (Р. Brugger, 1995) [4, 7, 9], ИМ [15]; с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) (L. Girotti, 2003) и др. [9]. И.Д. Рачицкий (1978) определял МТ у больных с ХСН и наблюдал, что его количество зависит от степени недостаточности. Данные о продукции МТ при острых формах ИБС противоречивы. С.А. Сендецкая (1978), изучая содержание МТ у больных ИМ, показала его увеличение при данной патологии, с наибольшим уровнем при длительном и выраженном болевом синдроме [6]. L. Girotti и соавт. (2000), Н.К. Малиновская и соавт. (2004) показали, что чем тяжелее форма ИБС, тем ниже уровень МТ [9].

МТ способен оказывать двойственное влияние на функцию иммунной системы, может как угнетать, так и стимулировать ее. *In vitro* продемонстрирован стимулирующий эффект МТ на секрецию и активность IL-1, IL-2 и IL-6 [2, 4, 6, 9]. Взаимосвязь продукции МТ с другими цитокинами, в том числе в клинических исследованиях, не изучалась.

**Цель работы:** определить содержание цитокинов 6 и 10 и мелатонина у больных ОКС.

## Материалы и методы

В исследование включены 98 больных (71 мужчина и 27 женщин) ИБС в возрасте от 31 до 76 лет (средний возраст  $60 \pm 9$  лет), доставленных в городские инвазивный и неинвазивный стационары. Основная группа — 93 больных ОКС [41 — нестабильной стенокардией (НС), 52 — инфарктом миокарда (ИМ), в том числе с зубцом Q (QИМ) — 19 и без зубца Q (неQИМ) — 33 больных. Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2007). Группа сравнения — 5 больных стабильной стенокардией (СС) II-III функционального класса.

Критериями исключения из исследования служило наличие: сердечной недостаточности IIБ-III стадии; тяжелой дыхательной и/или почечной и/или печеночной недостаточности; заболеваний эндокринной и центральной нервной систем; острых инфекционных процессов; зло-

качественных новообразований; психической патологии. Также в исследование не включали больных, не подписавших информированного согласия на участие в исследовании.

У всех пациентов в 1-3 день госпитализации натошак забиралась венозная кровь с определением в ней содержания IL-6 и IL-10 (пг/мл) иммуноферментным методом с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), согласно инструкции фирмы-изготовителя. Для определения содержания метаболита МТ — 6-гидроксимелатонина (6-ГОМТ) (нг/мл) у всех больных собирали мочу в 1-3 день госпитализации с 23<sup>00</sup> до 8<sup>00</sup>. Анализ выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (хроматограф «Хромос-ЖХ-301», Дзержинск, 2011 г.) с использованием твердофазной экстракции на концентрирующих патронах Диапак П, содержащих сверхсшитый полистирол (Purosep-200). Всем больным выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимические показатели в соответствии с общепринятыми стандартами. Инструментальное обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с рекомендациями ВНОК (2007) и утвержденными стандартами в инвазивном и неинвазивном стационарах.

Электронная база данных была создана с помощью Microsoft Office Excel 2007 с учетом требований, предъявляемым к современным реляционным базам данных. Статистическая обработка осуществлялась с помощью специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. Для описательной статистики рассчитывались средние значения (Me — медиана) в виде Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), где  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  — нижний и верхний квартили; относительные показатели в %. В случаях сравнения групп по значениям отдельных признаков при несвязанных выборках для сравнения количественных данных использовался U-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Группы больных ИБС по основным характеристикам (пол, возраст, анамнез) были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

В крови максимальные уровни IL-6 [8,45 (1,6; 16,06)] и IL-10 [2,01 (0,1; 3,14)] выявлены при ОКС по сравнению со СС ( $p < 0,009$  и  $p < 0,02$ ).

Выявлена зависимость уровня IL-6 и IL-10 от наличия в анамнезе ИМ (постинфаркты кардиосклероз — ПИКС), локализации ИМ (табл. 1)

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6 И 10 И 6-ГОМТ У БОЛЬНЫХ ОКС (ИМ И НС), Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатель	Анамнез		p
	ОКС (с ПИКС, n = 26)	ОКС (без ПИКС, n = 67)	
IL-6, пг/мл	8,69 (1,57; 26,01)	8,13 (1,62; 13,52)	0,33
IL-10, пг/мл	2,51 (0,1; 3,25)	1,96 (0,1; 3,13)	0,68
6-ГОМТ, нг/мл	0,22 (0,14; 0,49)	0,27 (0,13; 0,45)	0,95
	НС (с ПИКС, n = 15)	НС (без ПИКС, n = 26)	
IL-6, пг/мл	8,61 (1,54; 23,28)	9,72 (1,27; 21,08)	0,82
IL-10, пг/мл	2,85 (0,1; 3,59)	2,88 (0,1; 4,65)	0,64
6-ГОМТ, нг/мл	0,38 (0,14; 0,6)	0,29 (0,17; 1,73)	0,71
	ИМ (повторный, n = 11)	ИМ (первичный, n = 41)	
IL-6, пг/мл	14,16 (1,86; 36,84)	7,18 (1,75; 10,67)	0,13
IL-10, пг/мл	1,9 (0,1; 2,9)	0,1 (0,1; 2,94)	0,43
6-ГОМТ, нг/мл	0,2 (0,14; 0,36)	0,23 (0,12; 0,42)	0,76
	Локализация ИМ		
	ИМ (передний, n = 38)	ИМ (задний, n = 14)	
IL-6, пг/мл	8,53 (1,86; 13,8)	1,88 (1,46; 14,11)	0,23
IL-10, пг/мл	1,78 (0,1; 3,06)	0,1 (0,1; 2,11)	0,055
6-ГОМТ, нг/мл	0,22 (0,13; 0,4)	0,23 (0,05; 0,47)	0,72

Примечание. \* – различия достоверны при p < 0,05.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6 И 10 В КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ИБС, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Интерлейкин, пг/мл	ИМ (n = 52)	Q ИМ (n = 19)	не Q ИМ (n = 33)	НС (n = 41)	СС (n = 5)
IL-6	8,05 (1,83; 13,64) <sup>а</sup>	5,1 (1,54; 13,68) <sup>г</sup>	8,45 (1,88; 13,84) <sup>д</sup>	8,77 (1,48; 21,48) <sup>б</sup>	1,46 (0,1; 1,54) <sup>абгд</sup>
IL-10	1,46 (0,1; 2,9) <sup>ав</sup>	0,1 (0,1; 1,96) <sup>еж</sup>	2,28 (0,1; 2,94) <sup>де</sup>	2,85 (0,1; 4,05) <sup>бвж</sup>	0,1 (0,1; 0,1) <sup>абд</sup>

Примечание. Различия достоверны при p < 0,05; <sup>а</sup> – между ИМ и СС, <sup>б</sup> – между НС и СС, <sup>в</sup> – между ИМ и НС, <sup>г</sup> – между Q ИМ и СС (p = 0,03), <sup>д</sup> – между не Q ИМ и СС (p = 0,004 для IL-6 и p = 0,01 для IL-10), <sup>е</sup> – между Q ИМ и не Q ИМ (p = 0,035), <sup>ж</sup> – между Q ИМ и НС.

и наличия сердечно-сосудистых осложнений (табл. 3).

Медиана IL-6 и IL-10 была выше при ОКС и ИМ у лиц с ИМ в анамнезе, при его передней локализации, а также при развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных ИМ, однако различия не достигли статистической значимости.

Отдельно проанализировано содержание IL-6 и IL-10 в госпитальном периоде у больных QИМ, неQИМ, НС, СС (табл. 2).

Уровни IL-6 в группах ИМ и НС были в 5,5 ( $p=0,006$ ) и 6 ( $p=0,022$ ) раз, IL-10 – в 14 ( $p=0,034$ ) и 28 ( $p=0,017$ ) раз выше, чем при СС. При ИМ уровень IL-10 был почти в 2 раза ниже, чем при НС ( $p=0,048$ ). Ме IL-6 при QИМ и неQИМ была ниже, чем при НС. Уровень IL-10 был выше при НС по сравнению с QИМ ( $p=0,022$ ) и неQИМ ( $p>0,05$ ).

Полученные в нашем исследовании величины (Ме) IL-6 у пациентов с ИМ в основном соответствовали данным литературы [3, 5, 11]. Однако, они были выше значений, полученных в работе Е.С. Киприной и соавт. [8], но значительно ниже величин, представленных в исследовании Р.Г. Оганова и соавт. [12]. Ме (P25; P75) IL-6 при НС также была в несколько раз ниже, чем в работе Р.Г. Оганова и соавт. [12]. Сывороточные уровни IL-6 у больных ИМ и НС в острый период были выше у пациентов с НС, но различия были не достоверные ( $p=0,73$ ). Напротив, в работе Р.Г. Оганова и соавт. зарегистрирован чрезвычайно высокий значимый уровень IL-6 при ИМ.

При ИМ средние уровни IL-10 (табл. 2) были ниже, чем в ранее опубликованных работах [5, 10,

12], но значимо выше по сравнению с данными, представленными в исследовании А. Malarstig и соавт. [16]. Концентрация IL-10 при НС была ниже, чем было представлено в ряде работ [10, 12]. Величины сывороточных уровней IL-10 были сопоставимы в обеих группах, с выявлением достоверно более высоких показателей у пациентов с НС ( $p<0,05$ ), что соответствует данным, представленным в работе Р.Г. Оганова и соавт. [12].

Таким образом, высокий уровень циркулирующих IL-6 и IL-10, отражал более выраженную системную воспалительную реакцию в группе пациентов с НС. Это может свидетельствовать об индукции эндогенной реакции, направленной на поддержание баланса между про- и противовоспалительными звеньями иммунного ответа организма.

В госпитальном периоде у 39,8% больных ОКС (у 17,1% – при НС и у 57,7% – при ИМ) развились следующие сердечно-сосудистые осложнения: острая левожелудочковая недостаточность (8,6%), пароксизм фибрилляции предсердий (6,4%), пароксизм наджелудочковой тахикардии (6,5%), частая наджелудочковая (3,2%) и желудочковая (10,7%) экстрасистолия, пароксизм желудочковой тахикардии (1,1%), синоатриальная блокада II степени (1,1%), атрио-вентрикулярная блокада II-III степени (2,1%), синдром слабости синусового узла (3,2%), острая аневризма (5,4%), ранняя постинфарктная стенокардия (7,5%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (2,1%).

Два и более сердечно-сосудистых осложнения имели 16,1% больных ОКС, в том числе 23% па-

**ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6 И 10 И 6-ГОМТ У БОЛЬНЫХ НС И ИМ С ОСЛОЖНЕННЫМ И НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показатель	Анамнез		p
	НС (с осложнениями, n = 7)	НС (без осложнений, n = 34)	
IL-6, пг/мл	1,43 (0,1; 8,77)	10,11 (1,58; 23,57)	0,12
IL-10, пг/мл	2,01 (0,1; 3,14)	2,92 (0,1; 4,06)	0,53
6-ГОМТ, нг/мл	0,38 (0,14; 0,53)	0,29 (0,15; 1,3)	0,8
	ИМ (с осложнениями, n = 30)	ИМ (без осложнений, n = 22)	
IL-6, пг/мл	8,29 (1,86; 13,68)	4,99 (1,4; 14,2)	0,33
IL-10, пг/мл	1,47 (0,1; 3,03)	0,81 (0,1; 2,53)	0,42
6-ГОМТ, нг/мл	0,26 (0,15; 0,5) *	0,14 (0,05; 0,329) *	0,018

**Примечание.** \* – различия достоверны при  $p<0,05$ .

циентов с ИМ. Умер один пациент с ИМ (причина: ОНМК).

При анализе содержания 6-ГОМТ установлено, что его уровень был выше у больных СС, чем при ОКС [0,28 (0,24; 0,74) против 0,26 (0,14; 0,46)] ( $p = 0,3$ ). При НС содержание 6-ГОМТ было выше, чем при ИМ [0,3 (0,15; 0,7) против 0,22 (0,13; 0,42)] ( $p = 0,078$ ). Ме 6-ГОМТ при QИМ (0,14) была ниже, чем при неQИМ (0,23) ( $p = 0,32$ ).

Уровень 6-ГОМТ был ниже при ОКС и ИМ у лиц с ПИКС, при передней локализации ИМ (табл. 2), напротив, выше ( $p = 0,018$ ) у лиц с осложненным течением ИМ (табл. 3), что не совсем согласуется с данными, полученными ранее в работах L. Girotti и соавт., A. Dominguez-Rodriguez и соавт. [15], Н.К. Малиновской и соавт. [9].

Проанализирована взаимосвязь уровня исследуемых цитокинов и 6-ГОМТ в госпитальном периоде. При ОКС получена значимая положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и IL-10 ( $R = 0,653$ ;  $p < 0,0001$ ), содержанием IL-6 и 6-ГОМТ ( $R = 0,291$ ;  $p < 0,005$ ) и IL-10 и 6-ГОМТ ( $R = 0,353$ ;  $p < 0,001$ ). Выявлена тесная связь между величиной IL-6 и IL-10 при ИМ ( $R = 0,67$ ;  $p < 0,0001$ ) (как QИМ ( $R = 0,47$ ;  $p = 0,04$ ), так и неQИМ ( $R = 0,72$ ;  $p < 0,001$ )) и НС ( $R = 0,624$ ;  $p < 0,001$ ), а также между уровнем IL-6, IL-10 и 6-ГОМТ при ИМ ( $R = 0,319$ ;  $p = 0,023$ ;  $R = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ). Как при неослож-

ненным, так и осложненным течением ОКС получена значимая положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и IL-10 ( $R = 0,601$ ;  $p < 0,001$ ;  $R = 0,693$ ;  $p < 0,001$ ), содержанием IL-10 и 6-ГОМТ ( $R = 0,336$ ;  $p = 0,014$ ;  $R = 0,432$ ;  $p = 0,008$ ) и IL-6 и 6-ГОМТ ( $R = 0,346$ ;  $p = 0,011$ ;  $p > 0,05$  — при осложненном течении).

Таким образом, у больных ОКС выраженность воспалительной реакции, подтверждаемой с помощью измерения концентрации IL-6 и IL-10 в крови, коррелировала с уровнем 6-ГОМТ в моче.

## Заключение

У больных ОКС, по сравнению с больными СС повышено содержание IL-6 и IL-10 в крови, снижено содержание 6-ГОМТ в моче. При незавершенном атеротромботическом процессе (НС и неQИМ) выявлены более высокие значения IL-6 и IL-10 в крови, а 6-ГОМТ — в моче. У больных ИМ уровни IL-6 и IL-10 были выше, а 6-ГОМТ ниже у лиц с ПИКС, при передней локализации ИМ. У лиц с осложненным течением ИМ, напротив, уровень 6-ГОМТ был достоверно выше.

Уровень IL-6 и IL-10 в крови и 6-ГОМТ в моче может быть использован в качестве дополнительных диагностических критериев для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде ОКС.

## Список литературы / References

1. Аляви А.Л., Низомов А.А., Касимова Г.М. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и возможности коррекции выявленных нарушений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов 2012. № 0024. С. 43-44. [Alyavi A.L., Nizomov A.A., Kasimova G.M. *Kliniko-diagnosticskoe znachenie aktivatsii tsitokinov i vozmozhnosti korrektsii vyyavlennykh narusheniy u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST / Tezisy Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov* [Clinico-diagnostic significance of cytokin activation and possibilities of correction of the detected disorders in patients with acute coronary syndrome with elevation of ST segment / In: Proceedings of the Russian national congress of cardiologists]. 2012, no. 0024, pp. 43-44].
2. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина // Клиническая медицина. 2013. № 7. С. 18-22. [Arushanyan E.B., Naumov S.S. *Protivovospalitel'nye vozmozhnosti melatonina* [Anti-inflammatory potential of melatonin]. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2013, no. 7, pp. 4-7].
3. Белоконева К.П., Бичан Н.А. Провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 4. С. 87. [Belokoneva K.P., Bichan N.A. *Provospalitel'nye tsitokiny pri razlichnykh oslozhneniyakh infarkta miokarda* [Proinflammatory cytokines in different complications of myocardial infarction]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = The Journal of the Ural Medical Academic Science*, 2012, no. 4, p. 87].
4. Беспятовых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В., Голиченков В.А., Вознесенская Л.А., Колесников Д.Б., Молчанов А.Ю., Рапопорт С.И. Мелатонин: теория и практика. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. 100 с. [Bespyatykh A.Yu., Brodskiy V.Ya., Burlakova O.V., Golichenkov V.A., Voznesenskaya L.A., Kolesnikov D.B., Molchanov A.Yu., Rapoport S.I. *Melatonin: teoriya i praktika* [Melatonin: theory and practice]. Moscow: PH «MEDPRAKTIKA-M», 2009. 100 p.]

5. Данько А.А., Белков С.А., Репетий Н.Г., Лысов А.Ю., Минкова Т.А., Матвеев А.А., Палченкова М.В. Цитокиновый профиль при сочетанном течении острого инфаркта миокарда с внебольничной пневмонией // ВМЖ. 2012. Т. XXXIII, № 11 (ноябрь). С. 59-60. [Dan'ko A.A., Belkov S.A., Repetiy N.G., Lysov A.Yu., Minkova T.A., Matveev A.A., Palchenkova M.V. Tsitokinovyy profil' pri sochetannom techenii ostrogo infarkta miokarda s vnebol'nichnoy pnevmoniey [Cytokine profile in combined course of acute myocardial infarction with community-acquired pneumonia]. *VMZH = MMJ*, 2012, Vol. 33, no. 11, pp. 59-60].

6. Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2005. 192 с. [Zaslavskaya R.M., Shakirova A.N., Lilita G.V., Shcherban' E.A. *Melatonin v kompleksnom lechenii bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami* [Melatonin in complex therapy of patients with cardiovascular diseases]. Moscow: PH «MEDPRACTICA-M», 2005. 192 p.]

7. Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.А., Логвиненко С.И., Морозова И.А., Келимбердиева Э.С. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. 2-ое изд., доп. и перераб. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. 316 с. [Zaslavskaya R.M., Lilita G.V., Shcherban' E.A., Logvinenko S.I., Morozova I.A., Kelimberdieva E.S. *Effektivnost' metabolicheskoy terapii pozhilykh bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa*. 2-oe izdanie, dopolnennoe i pererabotannoe [Efficacy of metabolic therapy in old patients with ischemic heart disease. Second edition, added and processed. Monograph]. Moscow: PH «MEDPRACTICA-M», 2010. 316 p.]

8. Киприна Е.С., Веремеев А.В., Шмидт Е.А., Барбараш О.Л., Бернс С.А. Медиаторы системного воспаления у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после проведения коронарной ангиопластики // «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Приложение 1, 2010. № 9 (4). С.6-7. [Kiprina E.S., Veremeev A.V., SHmidt E.A., Barbarash O.L., Berns S.A. Mediatory sistemnogo vospaleniya u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST posle provedeniya koronarnoy angioplastiki [Mediators of the systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome with elevation of ST segment after performing coronary angioplastics]. *"Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika", Prilozhenie 1 = Journal "Cardiovascular Therapy and Prevention", Supplement 1, 2010, no. 9 (4), pp. 6-7.*]

9. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2004. 308 с. [Komarov F.I., Rapoport S.I., Malinovskaya N.K., Anisimov V.N. *Melatonin v norme i patologii* [Melatonin in norm and pathology]. Moscow: PH «MEDPRACTICA-M», 2004. 308 p.]

10. Копица Н.П., Литвин Е.И. Интерлейкин-10 и С-реактивный протеин как прогностические маркеры повторных сосудистых событий после перенесенного острого коронарного синдрома. 2009. www.nbu.gov.ua. [Kopitsa N.P., Litvin E.I. *Interleukin-10 i S-reaktivnyy protein kak prognosticheskie markery povtornykh sosudistyykh sobytiy posle perenesennogo ostrogo koronarnogo sindroma*. Available at: 2009. www.nbu.gov.ua [Interleukin-10 and C-reactive protein as prognostic markers of the recurrent vascular cases after acute coronary syndrome]. Available at: 2009.www.nbu.gov.ua].

11. Нестерова Н.Н., Кухарчик Г.А., Павлова А.М., Гайковская Л.Б. Содержание биомаркеров у пациентов с осложненным течением Q-инфаркта миокарда // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. 2012. № 0478. С. 326-327. [Nesterova N.N., Kukharchik G.A., Pavlova A.M., Gaykovaya L.B. *Soderzhanie biomarkerov u patsientov s oslozhnennym techeniem Q-infarkta miokarda. Tezisy Rossiyskogo natsional'nogo kongressa kardiologov* [The content of biomarkers in patients with complicated course of Q-myocardial infarction. In: Proceedings of the Russian national congress of cardiologists]. 2012, no. 0478, pp. 326-327].

12. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. №5. С. 15-19. [Oganov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N., Salakhova G.M., Plotnikova M.R. *Immunovospalitel'nye reaktsii pri ostrom koronarnom sindrome* [Immunoinflammatory reactions in acute coronary syndrome]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2007, no. 5, pp. 15-19].

13. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Белокопытова И.С. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца // Кардиология. 2010. № 2. С. 69-72. [Paleev F.N., Abudeeva I.S., Moskalets O.V., Belokopytova I.S. *Izmenenie interleukina-6 pri razlichnykh formakh ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Changes of Interleukin-6 in Various Forms of Ischemic Heart Disease]. *Kardiologiya = Cardiology*, 2010, no. 2, pp. 69-72].

14. Рапопорт С.И., Бреус Т.К. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Часть II // Клиническая медицина. 2011. № 4. С. 4-7. [Rapoport S.I., Breus T.K. Melatonin kak odin iz vazhneyshikh faktorov vozdeystviya slabykh estestvennykh elektromagnitnykh poley na bol'nykh gipertonicheskoy bolezni yu i ishemicheskoy bolezni yu serdtsa. Chast' II [Melatonin as an important factor of influence on patients with hypotension and ischemic heart disease by weak natural electro-magnetic fields. Part II]. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2011, no. 4, pp. 4-7].
15. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia M.J., Sanchez J., Marrero F., de Acmas-Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J. Pineal Res.*, 2002, no. 33 (4), pp. 248-252.
16. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*, 2008, no. 94, pp. 724-729.
17. Von der Thusen J.H., Kuiper J. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol. Rev.*, 2003, no. 55, pp. 133-166.

Medical Immunology/ Meditsinskaya Immunologiya  
2014, Vol. 16, No 5, pp. 473-480

ORIGINAL ARTICLES

## LEVELS OF INTERLEUKINS AND MELATONIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Shalenkova M.A.<sup>a</sup>, Mikhailova Z.D.<sup>a</sup>, Manukova<sup>a</sup> E.T., Basalgina T.A.<sup>b</sup>, Shishkina A.P.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Municipal Clinical Hospital N 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>b</sup> Center of Clinical Diagnostics, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>c</sup> Chemanalyservice, Dzerzhinsk, Russian Federation

**Abstract.** The issues of cytokine activation in patients with ischemic heart disease (IHD) are widely discussed in medical literature, including both chronic and acute clinical course of the disorder. However, appropriate changes still remain unclear. E.g., attention in research is drawn to possible role of melatonin (MT), an epiphysis hormone. The available findings on MT production in acute forms of IHD are controversial. We have determined blood levels of IL-6 and IL-10 in 98 patients with IHD, of them 93 suffering from acute coronary syndrome (ACS), and 5, with stable angina pectoris (SAP), functional class II-III, and evaluated their correlation with urinary contents of the MT metabolite (6-hydroxymelatonin, 6-HOMT). ACS patients, when compared with SAP patients, showed an increase of IL-6 and IL-10 levels, whereas 6-HOMT contents were found to be decreased. In the patients with unstable angina pectoris and non-Q myocardial infarction (IM), we have revealed more elevated values of IL-6 and IL-10, as well as 6-HOMT. IL-6 and IL-10 levels appeared to be higher and those of 6-HOMT proved to be lower in patients with a history of anterior IM. The levels of 6-HOMT were found to be significantly increased in the patients with complicated IM. The levels of IL-6 and IL-10 in blood and 6-HOMT in urine can be used as auxiliary diagnostic criteria, in order to predict possible development of cardiovascular complications during ACS during hospital period. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 5, pp 473-480)

**Keywords:** interleukins, 6-hydroxymelatonin, myocardial infarction, instable angina pectoris, stable angina pectoris

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-473-480>

### Authors:

Shalenkova M.A., PhD, MD (Medicine), Consultant, Municipal Clinical Hospital N 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Mikhailova Z.D., PhD (Medicine), Consultant, Municipal Clinical Hospital N 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Manukova E.T., PhD, MD (Medicine), Municipal Clinical Hospital N 38, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Basalgina T.A., Clinical Chemist, Clinical Laboratory #2, Center of Clinical Diagnostics, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Shishkina A.P., Chemist (Chromatography), Chimanalyservice, Dzerzhinsk, Russian Federation

**Address for correspondence:**

Mikhailova Zinaida D.

PhD, Consultant, Municipal Clinical Hospital N 38

603000, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Chernyshevsky str., 22.

Phone: 7 (831) 430-34-42, 434-20-45.

Fax: 7 (831) 433-35-44.

E-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

Received 17.12.2013

Revision received 17.01.2014

Accepted 21.01.2014