

## СВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

- ШАЯХМЕТОВА ЭЛЬВИРА ШИГАБЕТДИНОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-592-7460; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой возрастной и социальной психологии, ФГБОУ ВО Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, 450008, РБ, Уфа, ул. Октябрьской революции, 3-а. E-mail: 7(347)287-99-91office@bspu.ru
- МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru
- ГАЛЯУТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: velenagalyautdinova1704@gmail.com
- ФРИД СВЕТАНА АРКАДЬЕВНА**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru
- МИНГАЗЕТДИНОВА ЛИРА НАБИУЛЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0412-089X; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: minln35@mail.ru
- КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru
- АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru
- РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru
- НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru
- САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: lianasam@inbox.ru
- САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru
- МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Реферат. Введение.** В последние годы все больше обсуждаются вопросы влияния тревожно-депрессивных расстройств на течение кардиоваскулярных заболеваний. К числу основных психосоциальных факторов риска развития острого инфаркта миокарда относятся депрессия, тревога (различные тревожные синдромы и расстройства). В настоящее время именно воспаление рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза, течения и прогноза инфаркта миокарда. Исследования последних лет связывают развитие тревожно-депрессивных расстройств с изменениями уровня провоспалительных цитокинов. Выраженность иммунораспалительных реакций у пациентов с нестабильными формами ишемической болезни сердца имеет большую степень, чем у пациентов со стабильным течением заболевания. **Цель исследования** – изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств. **Материал и методы.** В исследование было включено 160 больных, средний возраст  $56,2 \pm 1,4$  года, поступивших в стационар с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Диагноз заболевания устанавливался согласно общепринятым диагностическим критериям. Пациентам анализируются группы помимо традиционного клинико-инструментального исследования, проведены оценка плазменных концентраций воспалительных биомаркеров и психологическое тестирование с применением оценочных шкал тревоги и депрессии (шкалы депрессии Цунга, тревожности – Спилбергер-Ханина). **Результаты и их обсуждение.** Признаки депрессии выявлены у 82 (51,25%) пациентов с острым инфарктом миокарда. Симптомы легкой депрессии установлены у 44 (53,7%) пациентов, средняя степень депрессии – у 30 (36,6%) пациентов и тяжелая степень депрессии была определена у 8 (9,7%) больных. Доказано, что с увеличением класса тяжести заболевания повышается средний балл депрессии. Средний балл личностной тревожности в группе составил –  $49,72 \pm 1,68$ , реактивной тревожности –  $41,9 \pm 1,6$ . По мере увеличения класса тяжести инфаркта наблюдалось достоверное увеличение уровней тревожности. Выявлено повышение сывороточных концентраций СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  при развитии инфаркта миокарда, статистически значимое связанное с наличием тревожно-депрессивных расстройств и некоторыми показателями сократительной функции миокарда. **Выводы.** Субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния тревожно-депрессивных расстройств на прогноз данной категории пациентов. Наличие симптомов тревоги и депрессии ассоциируется с более высоким уровнем про-

воспалительных маркеров СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Степень активации провоспалительных маркеров зависит от выраженности признаков повреждения миокарда и характера осложнений.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, депрессия, тревога, воспаление.

**Для ссылки:** Шаяхметова Э.Ш., Муталова Э.Г., Галаяудинова В.Р. [и др.]. Связь воспалительных маркеров и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с острым инфарктом миокарда // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 78–86. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).78-86.

## INTERACTION BETWEEN INFLAMMATION MARKERS AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**SHAYAKHMETOVA ELVIRA SH.**, ORCID ID: 0000-0001-592-7460; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Developmental and Social Psychology, Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmulla, 3a October Revolution str., 450008 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia. Tel.: +7(347)287-99-91. E-mail: office@bspu.ru

**MUTALOVA ELVIRA G.**, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

**GALYAUDINOVA VELENA R.**, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: velenagalyautdinova1704@gmail.com

**FRID SVETLANA A.**, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: valex69@mail.ru

**MINGAZETDINOVA LIRA N.**, ORCID ID: 0000-0002-0412-089X; Dr. sc. med., Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: minln35@mail.ru

**KAMALTDINOVA GULNARA J.**, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

**ASADULLINA GULNARA V.**, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: asgulnara@rambler.ru

**RUSTYAMOVA ZULFIYA YA.**, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: rzulfiya@yandex.ru

**NIGMATULLINA ALBINA E.**, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: albanigma@mail.ru

**SAMIGULLINA LIANA I.**, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: liana\_sam@inbox.ru

**SADIKOVA REGINA I.**, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: regina281210@yandex.ru

**MUSINA FLARISA S.**, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: musinaflarisa@mail.ru

**Abstract. Introduction.** In recent years, the influence of anxiety and depressive disorders on the course of cardiovascular diseases has been increasingly discussed. The main psychosocial risk factors for the development of acute myocardial infarction include depression and anxiety (various anxiety syndromes and disorders). Currently, inflammation is considered as one of the leading links in myocardial infarction pathogenesis, course, and prognosis. Recent studies have linked the development of anxiety and depressive disorders with changes in the proinflammatory cytokine levels. Severity of immunoinflammatory reactions in patients with unstable forms of coronary heart disease is greater than in patients with a stable course of the disease. **The aim** of our investigation was to study the proinflammatory cytokine levels in patients with myocardial infarction depending on the presence of anxiety and depressive disorders. **Materials and Methods.** The study included 160 patients, averagely aged 56.2 $\pm$ 1.4 years, who were admitted to the hospital with the ST-segment elevation myocardial infarction. The diagnosis of the said disease was set according to the generally accepted diagnostic criteria. In addition to the traditional clinical and instrumental studies, the patients of the groups under study underwent an assessment of the concentrations of inflammatory biomarkers in plasma and psychological tests using anxiety and depression rating scales, such as Zung Depression Scale and Spielberger-Khanin Anxiety Scale. **Results and Discussion.** Signs of depression were identified in 82 (51.25%) patients with acute myocardial infarction. Symptoms of mild depression were identified in 44 (53.7%) patients, moderate depression in 30 (36.6%) patients, and severe depression in 8 (9.7%) patients. It has been proven that the average depression score increases with the increase in the disease severity. The average score was 49.72 $\pm$ 1.68 for personal anxiety in the group and 41.9 $\pm$ 1.6 for reactive anxiety. As the class of infarction severity increased, a significant increase in anxiety levels was observed. An increase in the serum concentrations of CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  was detected during the development of myocardial infarction, which was statistically significantly associated with the presence of anxiety-depressive disorders

and some indicators of myocardial contractile function. **Conclusions.** Subclinical inflammation is one of the mechanisms of the negative impact of anxiety and depressive disorders on the prognosis for this category of patients. The presence of anxiety and depression symptoms is associated with higher levels of pro-inflammatory markers, i. e., CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ . The degree of activation of proinflammatory markers depends on the severity of the myocardial damage signs and on the nature of complications.

**Keywords:** myocardial infarction, depression, anxiety, inflammation.

**For reference:** Shayakhmetova ESh, Mutalova EG, Galyautdinova VR, et al. Interaction between inflammation markers and anxiety-depressive disorders in patients with acute myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 78-86. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).78-86.

**Введение.** В последние годы все больше обсуждаются вопросы влияния тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти расстройства связаны с большим ухудшением качества жизни, повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, а также высокой частотой рецидивов и хронизации [1]. До сих пор дискутируется вопрос о том, является ли депрессия у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) фактором, повышающим риск развития ССЗ и смерти, либо она служит только маркером повышенного риска, обусловленного другими факторами. Существуют данные о том, что выраженность депрессивных и тревожных расстройств растет по мере увеличения тяжести ИМ [2].

Известно, что психоэмоциональные нарушения изменяют функцию ряда регуляторных систем мозга, контролирующей систему кровообращения [3]. Количество диагностированных случаев ИМ увеличивается во всем мире [4]. Снижение качества жизни в результате ИМ у пациентов может быть связано с развитием депрессии. Доказано, что постинфарктная депрессия (ПИД) может иметь отношение к неблагоприятным сердечным исходам даже у пациентов, у которых в анамнезе не было депрессивных расстройств [5]. Во многих экспериментальных исследованиях сообщается о поведенческих последствиях острого ИМ. В исследованиях двух китайских институтов (Университет Тунцзи и Шанхайский Центр психического здоровья) были выявлены нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), центральной нервной системы, вариабельности сердечного ритма, агрегации тромбоцитов и воспалительные проявления [6].

В настоящее время именно воспаление рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза, течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) [7]. Ему же отводится значительная роль в развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) и исхода заболевания, а именно в формировании атеротромбоза, альтерации, некроза и репарации с последующим ремоделированием миокарда [8]. Исследования последних лет связывают развитие депрессии с изменениями уровня провоспалительных цитокинов [9]. Как показали многочисленные исследования последних лет, выраженность иммуновоспалительных реакций у пациентов с нестабильными формами ИБС имеет большую степень, чем у пациентов со стабильным течением заболевания. При этом гиперэкспрессия провоспалительных агентов при развитии ИМ может приводить к развитию

синдрома системной воспалительной реакции (СВР) и осложнений, в частности кардиогенного шока (КШ). В этой связи большое внимание исследователей вызывает изучение гистогормонов белковой природы – цитокинов [10].

Изменения различных воспалительных биомаркеров являются общими у людей с депрессией и воспалением, и могут быть связаны с ИМ и постинфарктной депрессией [11]. Долгое время считается, что воспаление играет жизненно важную роль в патофизиологии психических расстройств у взрослых. При депрессии система воспалительного ответа (СВО) активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС), что приводит к выработке кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ), а также увеличению метаболизма серотонина и катехоламинов [12, 13]. Провоспалительные цитокины продуцируются макрофагами, Т-клетками и естественными клетками-киллерами в ответ на иммунную активацию [14]. Психо-нейро-воспалительная теория была подтверждена исследованиями, которые показали, что стимуляция оси ГГН приводит к высвобождению КРГ провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (IL)-IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Многочисленные исследования продемонстрировали повышенный уровень острофазовых белков и цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), IL-1 $\beta$  и IL6 при депрессии [15]. Повышение цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  может быть потенциальным биомаркером уязвимости к психическим расстройствам. Carney R.M. et al. выявили повышение концентрации интерлейкина-1 бета (IL-1 $\beta$ ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с коморбидной депрессией [16]. Повышенная концентрация ИЛ-1 $\beta$  считается фактором риска развития депрессии и имеет связь с большими депрессивными расстройствами [17]. Howren M.V. и соавт. (2009) [18] был проведен мета-анализ практически всех основных работ, в которых исследовали связь цитокинов IL-1 и IL-6 с депрессией. В подавляющем большинстве случаев при депрессии обнаруживалось увеличенное содержание цитокинов по сравнению со здоровыми людьми.

**Целью данного исследования** являлось изучение содержания провоспалительных цитокинов у больных ИМ в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств.

**Материал и методы.** В исследование включено 160 пациентов мужского пола с верифицированным ИМ, поступивших в сроки до 24 ч от момента начала заболевания в стационар ГКБ №13 г. Уфы. Средний возраст пациентов – 56,2 $\pm$ 1,4 года. Передняя

локализация ИМ диагностирована у 52,5 %, задняя (задне-нижняя) – у 47,5 % больных. У 64 пациентов диагностирован I класс тяжести сердечной недостаточности (СН) по Killip, у 80 – II, у 6 пациентов – III. Класс тяжести ИМ определяли по классификации Л.Ф. Николаевой и Д.М. Аронова (1988). При этом II класс тяжести ИМ выявлен у 54, III – у 62 и IV – у 24 пациентов. Неосложненное течение госпитального периода заболевания отмечено у 22 больных. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. на основании клинических, электрокардиологических и лабораторных данных [19].

В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми инфекционными, воспалительными, аутоиммунными, аллергическими, онкологическими и хроническими заболеваниями в стадии обострения, лица с заболеваниями крови, а также пациенты, имевшие хроническую сердечную недостаточность выше I функционального класса до развития ИМ.

Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, стандартное физикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в динамике, стандартное лабораторное обследование, эхокардиографию (ЭхоКГ). Для оценки тяжести ОЛЖН использовалась классификация Киллипа [20].

Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии и по возрастному составу соответствовала группам больных ИМ. Лечение и наблюдение пациентов всех групп осуществлялось согласно лечебно-диагностическим стандартам ведения больных с ИМ [19].

Материалом для проведения лабораторных исследований служили образцы венозной крови, которые получали из периферической вены общепринятым способом. Количественное содержание в сыворотке крови провоспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) оценивалось при поступлении больных в стационар и верификации диагноза ИМ. Время взятия крови составляло 18–28 ч от начала развития симптомов заболевания. Концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Результаты регистрировали с помощью иммунологического анализатора Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific) при длине волны 450 нм.

Методы оценки психологического статуса включали шкалу депрессии Цунга, адаптированную Т.И. Балашовой в НИИ им. Бехтерева, шкалы личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) Спилбергера-Ханина.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки  $M \pm m$ . Сравнение между группами пациентов проводилось с использованием параметрическо-

го критерия Стьюдента с учетом предварительной проверки данных на нормальное распределение. Результаты и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам шкалы Цунга из 160 больных ИМ у 82 (51,25%) выявлялись признаки депрессии. Больные были разделены на две группы: с депрессивными симптомами (SDS  $\geq 50$ ) и без депрессивных симптомов (по шкале SDS  $< 50$ ). При анализе выраженности депрессии признаки легкой депрессии выявлены у 44 (53,7%) пациентов, средняя степень депрессии – у 30 (36,6%) пациентов и тяжелая степень депрессии была определена у 8 (9,7%) больных. При анализе различий в среднем балле депрессии по шкале Цунга у пациентов с различным классом тяжести ИМ доказано, что с увеличением класса тяжести ИМ повышается средний балл депрессии. У пациентов со II классом тяжести ИМ средний балл депрессии составил  $32,7 \pm 1,4$ , в то время как у больных ИМ IV класса тяжести –  $38,2 \pm 1,5$  ( $p=0,01$ ).

В нашем исследовании уровень тревожности оценивался по шкале Спилбергера-Ханина. Средний балл ЛТ в группе составил  $49,72 \pm 1,68$ . При оценке шкал было выявлено, что высокий балл ЛТ ( $54,2 \pm 1,6$ ) имели 82 (51,25%) пациента, умеренно повышенный ( $44,7 \pm 1,4$ ) – 78 (48,75%). Пациентов с низким уровнем ЛТ выявлено не было. Уровни реактивной Т (РТ) распределились иначе: 19 (11,87%) пациентов имели высокий уровень РТ (средний балл  $48,5 \pm 1,4$ ), 78 (48,75%) человек – умеренно повышенный и 63 (39,38%) пациента – низкий, средний балл составил  $41,9 \pm 1,6$  и  $35,2 \pm 1,5$ , соответственно. Далее была оценена взаимосвязь между уровнем Т и тяжестью ИМ. По мере увеличения класса тяжести ИМ наблюдалось достоверное увеличение уровней как ЛТ – средний балл от  $45,8 \pm 1,5$  при ИМ II класса тяжести до  $52,5 \pm 1,4$  при ИМ III-IV класса тяжести ( $p=0,0014$ ), так и РТ – средний балл от  $31,3 \pm 1,4$  при ИМ II класса тяжести до  $43,8 \pm 1,6$  при ИМ III-IV класса тяжести ( $p=0,0000$ ). Сопоставление средних баллов ЛТ и РТ у больных с различными осложнениями позволило прийти к выводу о том, что уровень Т был достоверно выше у пациентов с осложненным ИМ –  $53,2 \pm 1,9$  балла, по сравнению с неосложненным –  $44,9 \pm 1,7$  балла ( $p=0,0015$ ). В группах были изучены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В группе пациентов без ТДР были меньше стаж курения:  $12,7 \pm 2,3$  лет по сравнению с  $21,4 \pm 2,5$  лет ( $p=0,0114$ ) и меньшее количество выкуриваемых сигарет в сутки:  $8,5 \pm 1,2$  штук по сравнению с  $17,3 \pm 1,6$  штук, чем у пациентов без аффективных расстройств ( $p=0,0085$ ). Сходные результаты были получены в отношении употребления алкоголя. Гипертоническая болезнь (ГБ) и гиподинамия встречались в обеих подгруппах с примерно одинаковой частотой: в группе ГБ ТДР диагностированы у 82,8% больных, гиподинамия выявлена у 76,8%, а в группе без ТДР – у 78,2% и 82,1% соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении сывороточных концентраций СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  при развитии

ИМ. Так, у пациентов с ИМ отмечалось достоверное повышение содержания всех провоспалительных маркеров в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Во всех представленных группах был выявлен значительный рост сывороточных уровней СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , которые были повышены более, чем в два раза по отношению к величине этих показателей в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Полученные результаты показали, что в группах больных с более тяжелым течением ИМ наблюдается более интенсивный рост провоспалительных маркеров. Анализ корреляционных связей выявил наиболее значимые: между уровнем СРБ и ИЛ-6 ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,01$ ), СРБ и фракцией выброса (ФВ) ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,01$ ), ЛТ и ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,06$ ), РТ и СРБ ( $r = 0,691$ ,  $p = 0,003$ ), а также слабые положительные корреляционные связи депрессии с ИЛ-6 ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,03$ ). Также установлено, что уровень СРБ положительно коррелирует с ИМТ ( $r = 0,234$ ,  $P < 0,05$ ) и возрастом ( $r = 0,386$ ,  $P < 0,01$ ), уровень ИЛ-1 $\beta$  отрицательно коррелировал с концентрацией общего холестерина ( $r = -0,329$ ,  $P < 0,05$ ).

Тревожно-депрессивные расстройства являются наиболее часто встречающимися психоэмоциональными нарушениями у больных ИМ. В течение длительного времени ТДР считались коморбидной патологией, сопутствующей ИМ, которая исчезает относительно быстро и не влияет на прогноз заболевания. Однако более поздние исследования [21, 22] свидетельствуют о связи психоэмоциональной дисфункции с прогнозом заболевания и позволяют предполагать более сложные причинно-следственные взаимоотношения ИМ и депрессией. Многие исследователи, описывая психоэмоциональные особенности пациентов с рассматриваемым заболеванием, выделяют более частую, чем в общей популяции, встречаемость тревожных и депрессивных состояний у кардиологических больных [23]. Считается также, что тревога и депрессия оказывают негативное влияние на течение ИБС. В связи с этим выявление пациентов с тревожной и/или депрессивной симптоматикой важно для проведения своевременной психокоррекционной работы, способной улучшить прогноз исходов заболевания. Взаимосвязь тревоги и депрессии с ИБС отличается двунаправленностью – тревога и депрессия могут повышать риск развития ИБС; в свою очередь сам

факт заболевания также может приводить к возникновению тревоги и депрессии [24].

По оценкам специалистов, 11–14 % пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями страдают генерализованным тревожным расстройством [25] и более 40 % пациентов со стабильной ИБС могут иметь повышенный уровень выраженности симптомов тревоги [26]. В нашем исследовании 51,25% больных ИМ имели признаки депрессии, а различный уровень тревожности выявлялся у всех больных. У больных с осложнениями инфаркта миокарда госпитальные уровни ЛТ и РТ были достоверно выше по сравнению с пациентами без осложнений. Так, получены достоверные различия уровня ЛТ в зависимости от величины ФВ:  $50,7 \pm 1,5$  балла при ФВ < 40% и  $44,8 \pm 1,4$  балла при ФВ > 40%. При оценке психологических особенностей больных ИБС разного пола результаты исследований демонстрируют устойчивую тенденцию к большей подверженности депрессивному состоянию у женщин с ИБС, чем у мужчин [27]. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении тревожных расстройств [28]. Несмотря на неоднократно выявляемую большую подверженность женщин с ИБС к тревожным и депрессивным расстройствам, у мужчин с ИБС наличие депрессии имеет более устойчивую связь с ухудшением прогноза болезни. В то же время некоторые исследователи сообщают, что наличие у женщин депрессии на 50 % повышает риск возникновения ИМ и кардиальной смерти [29].

Также большой интерес вызывает вопрос влияния тревоги и депрессии на смертность пациентов с ИБС, однако результаты таких исследований нередко противоречивы. Американской кардиологической ассоциацией было официально рекомендовано рассматривать наличие депрессии в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятных медицинских исходов у пациентов с острым коронарным синдромом [30]. Однако ряд исследований сообщают об отсутствии связи между наличием и уровнем депрессии и тревоги, с одной стороны, и смертностью – с другой [31], а также об отсутствии связи проявлений тревоги и депрессии с нежелательными коронарными событиями среди пациентов с ИБС или без нее [32]. Еще в нескольких крупных исследованиях была установлена выраженная связь между депрессией и смертностью при ИМ [33]. Было показано, что депрессия серьезно влияет на течение

Таблица 1

Показатели сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов у больных ИМ

Table 1

Serum Concentrations of Proinflammatory Cytokines in Patients with MI

Показатель	Больные с ОИМ (n=160)	Контрольная группа (n=30)	p
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	119,4 $\pm$ 9,6	76,8 $\pm$ 5,8	0.0002
ИЛ-6, пг/мл	4,84 $\pm$ 0,9	0,89 $\pm$ 0,7	0.0007
ИЛ-8, пг/мл	3,72 $\pm$ 0,6	1,65 $\pm$ 0,5	0.0087
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	128,2 $\pm$ 9,53	86,8 $\pm$ 7,1	0.0006
СРБ, мг/мл	11,2 $\pm$ 0,85	2,8 $\pm$ 0,29	0.0000

и смертность от ИМ у ранее здоровых пациентов даже после контроля таких факторов риска (ФР), как пол, возраст, курение, физическая активность, уровни АД и холестерина [34] и наличие депрессии после ИМ существенно коррелирует с повышением уровня смертности от ИБС в первые месяцы [35]. Кроме того, депрессия повышает сердечно-сосудистую смертность в течение 3-х лет после перенесенного ОИМ. Даже минимальная депрессивная симптоматика оказалась связана с повышением риска смерти после ИМ. Было продемонстрировано повышение 4-месячной летальности с 12 % до 50 % у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при наличии даже минимальной депрессивной симптоматики повышалась. Результаты нашего исследования подтверждают данные о высокой частоте выявления у пациентов с ИМ ТДР, выраженность которых растет по мере увеличения тяжести заболевания. Полученные результаты соответствуют данным других авторов [36], в которых отмечена достоверная взаимосвязь развития ТДР и осложнений ИМ, в частности повторных ИМ, сердечной недостаточности.

Поиск возможных механизмов негативного влияния психоземональных расстройств на ближайший и отдаленный прогноз острых коронарных событий является предметом исследований последних лет. С одной стороны, получены убедительные данные о важной патогенетической роли субклинического воспаления при ОИМ. Существует убеждение, что риск развития как ОКС, так и его осложнений опосредован дисбалансом между про- и противовоспалительными факторами. Известно, что особая роль в индукции сосудистого повреждения отводится провоспалительным цитокинам ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, которые усиливают экспрессию адгезивных молекул, направляя в очаг атеросклеротического воспаления клетки общевоспалительного назначения и повышая их функциональную активность [37], а также стимулируют прокоагулянтную активность эндотелия и нарушают метаболизм липидов, вызывая увеличение содержания липопротеидов очень низкой плотности.

С другой стороны, доказано, что иммунная активация, сопровождающаяся увеличением продукции провоспалительных цитокинов - таких как ИЛ-1 и ФНО, приводит к изменению активности моноаминовых систем, что в свою очередь влияет на поведенческие процессы, чем и может объясняться взаимосвязь провоспалительных маркеров с повышенными уровнями Д, ЛТ и РТ [38]. В крупных исследованиях доказано, что пациенты с симптомами депрессии имели высокие значения циркулирующих провоспалительных маркеров - таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген, и дисфункцию эндотелия (ДЭ). В проспективных исследованиях у здоровых лиц высокие уровни СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6 являлись предикторами развития депрессии в ближайшие 5 лет. Существует третья точка зрения, основанная на том, что связующим звеном острых и хронических эмоциональных стрессов и клинических проявлений атеросклероза является субклиническое воспаление. У здоровых людей синдром выгорания – хроническое эмоцио-

нальное состояние – активирует белки острой фазы (СРБ и фибриноген). С позиции данного факты ясна психоземональная природа развития самого ИМ. Представленные данные литературы подчеркивают патогенетическую общность острых и хронических стрессов, воспаления и атеросклероза [39]. В нашем исследовании наличие симптомов депрессии и тревоги также ассоциировалось с более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ .

Как известно из экспериментальных исследований последних лет, С-реактивный белок является не только маркером, но и активным участником иммунного воспаления при инфаркте миокарда. В частности, С-РБ активирует ядерный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, ведущий фактор экспрессии генов большинства провоспалительных цитокинов. С-РБ стимулирует синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM1), сосудистой адгезии (VCAM-1), белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), E-селектина, стимулирует выделение ИЛ-6 и эндотелина-1 клетками эндотелия [40]. Установлено, что С-РБ способен угнетать дифференциацию и пролиферацию костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников, участвуя в торможении процессов компенсаторного ангиогенеза при некрозе миокарда, что также может быть фактором отрицательного влияния С-РБ на сократимость миокарда. При экспериментальном инфаркте миокарда С-РБ связывался с некротизированными кардиомиоцитами, активируя комплемент и расширяя зону поражения.

Наши данные согласуются с результатами других исследователей, также выявивших повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в 1-е сутки развития ИМ [41]. Уровень их прогрессивно нарастал и достигал своего максимума в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, что может быть использовано в качестве предиктора развития фатальных осложнений. Процесс ремоделирования начинается как компенсаторная реакция на повреждение миокарда при ИМ, что приводит к сердечной недостаточности [42], эта перестройка происходит за счет увеличения нескольких цитокинов: TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и TFG- $\beta$ 1.

Интерлейкин-6 также является важнейшим фактором в патогенезе острого коронарного синдрома. Интерлейкин-6 усиливает продукцию макрофагами тканевого фактора и матричных металлопротеиназ – ключевых факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. Он является основным стимулятором продукции С-реактивного белка, фибриногена и сывороточного амилоида А, а также продукции ФНО-альфа и других провоспалительных цитокинов, обладающих кардиодепрессивными эффектами [42]. ИЛ-6 является стимулятором адгезивных свойств эндотелия за счет активации образования E-селектина и клеточных молекул адгезии [42]. ИЛ-6 активно секретируется в зоне некроза при ОИМ и граничащей с некрозом ишемизированной части миокарда, пик экспрессии отмечается в первые трое суток ОИМ с последующим снижением. Повышенный уровень ИЛ-6 через

2 недели после ОИМ подавляет продукцию костным мозгом стволовых клеток, участвующих в регенерации миокарда. Как показано в недавно завершеном исследовании, введение моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 резко снижает активность воспалительного ответа и уровень С-РБ в крови у больных ОИМ [42].

В ряде работ было показано, что высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови является независимым и достоверным предиктором развития ИМ, а максимальное нарастание их концентраций связывают с летальным исходом заболевания [43]. В данном исследовании также отмечено, что повышение сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  у больных с ИМ достоверно коррелирует с возникновением осложнений или наличием выраженной ОЛЖН (III–IV классов по Киллипу).

Повышение содержания ФНО- $\alpha$  также объясняется свойствами данного цитокина. ФНО- $\alpha$  экспрессируется при острой ишемии миокарда и является ведущим фактором активации цитокинового звена при остром инфаркте миокарда. Кардиодепрессивные эффекты ФНО- $\alpha$  хорошо известны. В экспериментальных моделях повторное введение ФНО- $\alpha$  вызывало дилатацию полостей сердца, кардиомиопатию и сердечную недостаточность [41, 43].

#### **Выводы.**

Приведенные в настоящей работе данные о повышении провоспалительных маркеров у больных ИМ с наличием и отсутствием психоэмоциональных нарушений позволяют сделать вывод о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов негативного влияния тревожно-депрессивных расстройств на прогноз данной категории пациентов. Наличие симптомов тревоги и депрессии ассоциируется с более высоким уровнем провоспалительных маркеров СРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ . Степень активации провоспалительных маркеров зависит от выраженности признаков повреждения миокарда и характера осложнений.

**Прозрачность исследования.** Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Tonhajzerova I, Sekaninova N, Olexova LB, Visnovcova Z. Novel Insight into Neuroimmune Regulatory Mechanisms and Biomarkers Linking Major Depression and Vascular Diseases: The Dilemma Continues. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 2317. DOI:10.3390/ijms21072317
2. Kala P, Hudakova N, Jurajda M, et al. Depression and anxiety after acute myocardial infarction treated by primary PCI. *PLoS One.* 2016; 11: e0152367. DOI: 10.1371/journal.pone.0152367
3. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Прогностическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (2). – С.2278. [Abdumalikova FB, Nurillaeva NM. Prognostическое значение психоэмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза [Prognostic value of psycho-emotional status in patients with coronary heart disease in relation to violations of the platelet link of the hemostasis system]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2020; 19 (2): 2278. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2278
4. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J.* 2019; 40: 2671–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz363
5. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129: 1350–69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019
6. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 277–86. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.003
7. Shang YX, Ding WQ, Qiu HY, et al. Association of depression with inflammation in hospitalized patients of myocardial Infarction. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (4): 692–697. DOI: 10.12669/pjms.304.4584
8. Leonard BE. Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* 2018; 30 (1): 1–16. DOI: 10.1017/neu.2016.69
9. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 135(5): 373–387. DOI: 10.1111/acps.12698
10. Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В. [и др.]. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (1). – С.92–100. [Soldatova OV, Kubyshekin AV, Ushakov AV, et al. Dinamika urovnya provospalitel'nykh citokinov pri razlichnykh variantah techeniya ostrogo infarkta miokarda [Dynamics of the level of pro-inflammatory cytokines in various variants of the course of acute myocardial infarction]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2017; 16 (1): 92–100. (In Russ.)]. DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100
11. Ellul P, Boyer L, Groc L, et al. Interleukin-1  $\beta$ -targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care. *Acta Psychiatr Scand.* 2016; 134: 469–84. DOI: 10.1111/acps.12656
12. Mahadevan J, Sundaresh A, Rajkumar RP, et al. An exploratory study of immune markers in acute and transient psychosis. *Asian J of Psychiatr.* 2017; 25: 219–223. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.11.010
13. Rowland T, Perry BI, Uptegrove R, et al. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2018; 213 (3): 514–525. DOI: 10.1192/bjp.2018.144

14. Miller AH, Raison C. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (1): 22–34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
15. Amitai M, Taler M, Carmel M, et al. The Relationship Between Plasma Cytokine Levels and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment in Children and Adolescents with Depression and/or Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016; 26 (8): 727–732. DOI: 10.1089/cap.2015.0147
16. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14 (3): 145–55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.181
17. Ma W, Shen D, Liu J, et al. Statin Function as an Antiinflammation Therapy for Depression in Patients With Coronary Artery Disease by Downregulating Interleukin1 $\beta$ . *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 67 (2): 129–35. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000323
18. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C–reactive protein, IL–1, and IL–6: a meta–analysis. *Psychosom Med.* 2009; 71 (2): 171–186. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
19. Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А. [и др.]. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ: Российские клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8). – С.1–66. [Ruda MYa, Golitsyn SP, Gratsianskiy NA, et al. Diagnostika i lechenie bol'nyh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST EKG [Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation ECG]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention].* 2007; 6(8): 1–66. (In Russ.)). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2007-0>
20. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non–ST–elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA.* 2003; 290(16): 2174–81. DOI: 10.1001/jama.290.16.2174
21. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4(4): CD002902. DOI: 10.1002/14651858
22. Choi KW, Kim YK, Jeon HJ. Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1191: 219–235. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0\_14
23. Dhital PS, Sharma K, Poudel P, et al. Anxiety and Depression among Patients with Coronary Artery Disease Attending at a Cardiac Center, Kathmandu, Nepal. *Nurs Res Pract.* 2018; 2018: 4181952. DOI:10.1155/2018/4181952
24. Reavell J, Hopkinson M, Clarkesmith D, et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for depression and anxiety in patients with cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Psychosom Med.* 2018; 80 (8): 742–753. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000626
25. Albus C, Herrmann–Lingen C, Jensen K, et al. Additional effects of psychological interventions on subjective and objective outcomes compared with exercise–based cardiac rehabilitation alone in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta–analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26 (10): 1035–1049. DOI: 10.1177/2047487319832393
26. Chaddha A, Robinson EA, Kline–Rogers E, et al. Mental health and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2016; 129(11): 1145–1148. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.05.018
27. Khan SA, Azhar S, Asad SM, et al. Assessment of anxiety and depression in hospitalized cardiac patients of Faisalabad Institute of Cardiology, Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2016; 15 (11): 2483–2488. DOI: 10.4314/tjpr.v15i11.25
28. Buckland SA, Pozehl B, Yates B. Depressive symptoms in women with coronary heart disease: a systematic review of the longitudinal literature. *J Cardiovasc Nurs.* 2019; 34 (1): 52–59. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000533
29. Doyle F, McGee H, Conroy R, et al. Systematic review and individual patient data meta–analysis of sex differences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction: A MINDMAPS Study. *Psychosom Med.* 2015; 77 (4): 419–428. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000174
30. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129 (12): 1350–1369. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019
31. Altino DM, Nogueira–Martins LA, Gonçalves MAB, et al. Impact of anxiety and depression on morbidity and mortality of patients with coronary syndrome. *Rev Bras Enferm.* 2018; 71 (6): 3048–3053. DOI: 10.1590/0034-7167-2017-0709
32. Pelletier R, Bacon SL, Arsenault A, et al. Relative associations between depression and anxiety on adverse cardiovascular events: does a history of coronary artery disease matter? A prospective observational study. *BMJ Open.* 2015; 5 (12): e006582. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006582
33. Worcester MU, Goble AJ, Elliott PC, et al. Mild Depression Predicts Long–Term Mortality After Acute Myocardial Infarction: A 25–Year Follow–Up. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (12): 1812–1818. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.11.013
34. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta–Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (6): e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815
35. Roest AM, Wardenaar KJ, de Jonge P. Symptom and course heterogeneity of depressive symptoms and prognosis following myocardial infarction. *Health Psychol.* 2016; 35 (5): 413–22. DOI: 10.1037/hea0000256
36. AbuRuz ME. Patients with ST segment elevation myocardial infarction: moderating effect of perceived control on the relationship between depression and in–hospital complications. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1): 143. DOI: 10.1186/s12872-019-1126-z
37. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and inflammatory cells in myocardial infarction and reperfusion injury: A double–edged sword. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016; 10: 79–84. DOI: 10.4137/CMC.S33164
38. Charlton RA, Lamar M, Zhang A, et al. Associations between pro–inflammatory cytokines, learning, and memory in late–life depression and healthy aging. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33 (1): 104–112. DOI: 10.1002/gps.4686
39. Шальнев В.И., Мазуров В.И. Медиаторы воспаления и сократимость миокарда у больных острым коронарным синдромом: корреляционные взаимосвязи и



- влияние ранней терапии максимальными дозами статинов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т.9. – № 4. – С.5–11. [SHal'nev VI, Mazurov VI. Mediatory vospaleniya i sokratimost' miokarda u bol'nyh ostrym koronarnym sindromom: korrelyacionnye vzaimosvyazi i vliyanie rannej terapii maksimal'nymi dozami statinov [Inflammatory mediators and myocardial contractility in patients with acute coronary syndrome: correlations and the impact of early therapy with maximum doses of statins]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of the Northwestern State Medical University]. 2017; 9 (4): 5–11. (In Russ.)].
40. Zeigler AC, Nelson AR, Chandrabhatla AS, et al. Computational model predicts paracrine and intracellular drivers of fibroblast phenotype after myocardial infarction. *Matrix Biol.* 2020; 91–92: 136–151. DOI: 10.1016/j.matbio.2020.03.007
41. Guo X, Yin H, Li L, et al. Cardioprotective Role of Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 2 by Suppressing Apoptosis and Necroptosis. *Circulation.* 2017; 136 (8): 729–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026240
42. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation.* 2006; 113 (6): e72–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595520
43. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016; 37 (30): 2406–2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw171