

Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

А.М. Алиева^{✉1}, А.В. Бутенко², Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник¹, Р.К. Валиев³, Э.А. Скрипниченко¹,
А.В. Созыкин^{1,2}, И.Г. Никитин¹

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время продолжают поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Представленный нами литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки членов семейства интерлейкина-6. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования членов семейства интерлейкина-6 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Предстоит детально оценить возможности блокады данных молекул группы интерлейкина-6 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, интерлейкин-6

Для цитирования: Алиева А.М., Бутенко А.В., Теплова Н.В., Резник Е.В., Валиев Р.К., Скрипниченко Э.А., Созыкин А.В., Никитин И.Г. Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):882–887. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201948

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

The role of interleukin-6 in the development of cardiovascular diseases: A review

Amina M. Alieva^{✉1}, Aleksei V. Butenko², Natalia V. Teplova¹, Elena V. Reznik¹, Ramiz K. Valiev³, Elina A. Skripnichenko¹,
Aleksei V. Sozykin^{1,2}, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Currently, the search and study of new biological markers that can provide early diagnosis of cardiovascular diseases, serve as a laboratory tool for assessing the effectiveness of treatment, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria is ongoing. Our literature review indicates the potentially important diagnostic and prognostic value of assessing members of the interleukin-6 family. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibility of using members of the interleukin-6 family as an additional laboratory tool for the diagnosis, risk stratification and prediction of cardiovascular events in cardiac patients. It is necessary to evaluate in detail the possibilities of blockade of these interleukin-6 molecules in patients with cardiovascular diseases *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: cardiovascular diseases, biological markers, interleukin-6

For citation: Alieva AM, Butenko AV, Teplova NV, Reznik EV, Valiev RK, Skripnichenko EA, Sozykin AV, Nikitin IG. The role of interleukin-6 in the development of cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):882–887. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201948

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

Бутенко Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., глав. врач Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Теплова Наталья Вадимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

Валиев Рамиз Камраддинович – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN-код: 2855-2867

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

Aleksei V. Butenko – D. Sci. (Med.), Prof., Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Natalia V. Teplova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Elena V. Reznik – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

Ramiz K. Valiev – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN code: 2855-2867

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин смертности населения, снижения и утраты трудоспособности, а также инвалидизации [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от осложнений ССЗ умирают более 17 млн человек, что в структуре общей летальности составляет порядка 32% [2]. ССЗ связаны со значительными социально-экономическими потерями, обусловленными затратами ресурсов здравоохранения на оказание медицинской помощи больным и смертностью людей трудоспособного возраста [1, 2]. В связи с этим продолжают поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска [3, 4].

Цель представленного обзора – систематизировать исследование по возможностям использования интерлейкина-6 (IL-6) и членов его семейства в качестве диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Анализ литературных источников проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Поиск проводился по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, интерлейкин-6 (ИЛ-6), biological markers, cardiovascular diseases, interleukin-6 (IL-6). Обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени. Результаты различных исследований показывают, что существует огромный научный интерес к роли IL-6 при кардиоваскулярной патологии.

Биологические аспекты IL-6 и его молекулярного семейства

IL-6 является плейотропным цитокином (ЦК), обладающим широким спектром действия [1]. Впервые был идентифицирован в 1985 г. T. Nigano и соавт. как фактор дифференцировки В-клеток (BSF-2), способный индуцировать созревание «наивных» В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела [5]. IL-6 является гликопептидом, молекулярная масса которого составляет порядка 26 кДа [6]. Ген данного гликопептида расположен в хромосоме 7p21 [6]. IL-6 является членом-основателем семейства связанных между собой ЦК, имеющих сходную структуру в виде 4 спиралей и взаимодействующих с гликопротеином-130 рецептора клеточной поверхности (gp130) [1]. Членами этого семейства также являются IL-11, IL-31, цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ, CNTF), фактор, ингибирующий лейкемию (Leukemia inhibitory factor – LIF), кардиотрофин-1 (Cardiotrophin-1 – CT-1), онкостатин М

(Oncostatin M – OSM) и кардиотрофин-подобный цитокиновый фактор 1 (CLC, CLCF1) [7].

Лимфоциты, моноциты/макрофаги, адипоциты, кровяные и эндотелиальные клетки являются клеточными источниками IL-6 [1, 8]. Результаты исследований показывают, что активные биологические эффекты IL-6 могут носить как провоспалительный, так и противовоспалительный характер, что связано с активацией различных компонентов рецептора IL-6 (IL-6R). Рецепторные комплексы IL-6 состоят из непосредственно IL-6R, растворимой фракции (soluble, s) IL-6R (sIL-6R) и gp130 (sgp130). Считается, что провоспалительный эффект зависит от транс-сигнализации, опосредованной sIL-6R, а противовоспалительный эффект опосредован активацией мембранно-связанного IL-6R [1, 8]. Также IL-6 индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17 (Th17), подавляет дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и стимулирует поляризацию противовоспалительных макрофагов типа M2 [8]. При этом белок gp130 экспрессируется почти во всех тканях, что отражает высокую биологическую активность IL-6 [1, 9].

Процесс передачи сигнала IL-11 аналогичен таковому IL-6, а комплекс IL-11/IL-11R формируется еще до активации gp130. В связи с этим IL-11 также позиционируется как про- и противовоспалительный ЦК. Кроме того, существуют как классические, так и трансигнальные пути через комплексы IL-11R и sIL-11R [1, 10]. Физиологическая продукция IL-11 обнаружена в Т-клетках, В-клетках, макрофагах и сердечных миоцитах, однако основной источник IL-11 до конца не идентифицирован. Он может индуцировать дифференцировку Th2 и Th17, подавлять дифференцировку Th1 и ингибировать активность макрофагов [1, 10].

IL-30 является естественным антагонистом gp130. Было показано, что IL-30 ингибирует дифференцировку клеток Th1 и Th17 [1, 11]. IL-30 секретируется активированными макрофагами и спленоцитами [1, 11].

IL-31 является провоспалительным ЦК, активирующим рецепторный комплекс IL-31RA и OSMR. IL-31 индуцирует Th1 и ингибирует дифференцировку Th17 in vitro [1, 12]. IL-31 секретируется клетками Th2 [1, 12].

Показано, что OSM связывается как с комплексом gp130/OSMR, так и с комплексом gp130/LIFR и демонстрирует провоспалительные эффекты [1, 13]. Эксперименты in vitro показали, что OSM ингибирует пролиферацию клеток Th17 и индуцирует созревание дендритных клеток (DC) и поляризацию Th1 [1, 14]. OSM секретируется активированными моноцитами/DC, нейтрофилами, Т-лимфоцитами и кровяными клетками в костном мозге [1].

LIF представляет собой противовоспалительный ЦК, связывающийся с комплексом gp130/LIFR [15]. LIF высоко продуцируется клетками Treg. LIF уменьшает воспаление, способствуя дифференцировке Treg и ингибируя дифференцировку клеток Th17 [1, 15].

CNTF связывается с рецептором (CNTFR), а затем индуцирует гетеродимеризацию gp130 и LIFR, которые участвуют в трансдукции сигнала [16]. Клеточный источник CNTF и его роль в иммунном ответе еще предстоит изучить [1].

Скрипниченко Элина Альбертовна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6321-8419

Созыккин Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Elina A. Skripnichenko – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6321-8419

Aleksei V. Sozykin – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

СТ-1 играет противовоспалительную роль и связывается с комплексом gp130 и LIFR [1, 17]. Матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA) СТ-1 экспрессируется в сердце, скелетных мышцах, яичниках, толстой кишке, простате и яичках. СТ-1 в основном секретируется немиоцитами в сердце [1, 17].

CLC связывается с CNTFR, а затем взаимодействует с gp130/LIFR, который впоследствии играет провоспалительную роль [1, 18]. Было показано, что CLC секретируется циркулирующими лимфоцитами, стимулирует В-клетки и способствует увеличению числа моноцитов [1, 18].

Сигнальные пути членов семейства IL-6 в общем похожи, но в то же время отличаются из-за различных рецепторных комплексов. Одним из основных сигнальных путей является активация членов семейства тирозинкиназы – янус-киназа (Janus kinase) – JAK, что приводит к активации сигнального белка и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription – STAT), в основном STAT3. Другим важным сигнальным путем является домен JAK-SH2/тирозинфосфатаза 2 (SHP2) – митоген-активированная протеинкиназа (MAPK, mitogen-activated protein kinase, MKP) [1, 19].

У здоровых лиц в условиях гомеостаза плазменный уровень IL-6 составляет около 1–10 пг/мл. При инфекциях, воспалительных состояниях и злокачественных опухолях концентрация IL-6 превышает 10 нг/мл. При тяжелом сепсисе уровень IL-6 составляет порядка 100–1000 нг/мл. Следует отметить, что в сыворотке крови sIL-6R всегда присутствует в более высоких концентрациях (25–75 нг/мл), и данный уровень при воспалении увеличивается не более чем в 2–3 раза. Также показано, что сывороточная концентрация sgp130 у здоровых лиц составляет порядка 100–400 нг/мл [20].

Патофизиологические основы развития ССЗ при участии IL-6

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что IL-6 играет весьма значимую роль в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярной патологии [1, 20, 21]. IL-6 является основным стимулятором реакций острой фазы воспаления, сопровождающихся увеличением вязкости крови, а также ростом числа и активности тромбоцитов. Повышение активности моноцитов при участии IL-6 приводит к депонированию фибриногена в стенке сосуда, что также значительно повышает риск развития дисфункции сосудов и ишемической болезни сердца (ИБС). Также высокая концентрация IL-6 часто определяется на фоне ишемии головного мозга и/или миокарда [1, 20, 21]. IL-6 уменьшает активность липопротеинлипазы, тем самым усиливая поглощение липидов макрофагами и ускоряя процессы атерогенеза. Избыточная активация гипоталамо-гипофизарной оси на фоне гиперпродукции IL-6 вносит существенный вклад в развитие артериальной гипертензии (АГ), резистентности к инсулину и повышению массы тела [1, 20, 21].

IL-6 и АГ

Показано, что ингибирование IL-6 ослабляет развитие гипертензии у крыс [22]. Мыши с нокаутом IL-6 имеют более низкое среднее артериальное давление (АД) по сравнению с мышами дикого типа. Кроме того, делеция IL-6 может уменьшить активность пути JAK2/STAT3, который играет существенную роль при АГ, вызванной ангиотензином II (Ang II) [23, 24]. Концентрации IL-6 имеют положительную связь с уровнем АД [25]. Клинические данные указывают на то, что гипометилирование промотора гена IL-6 может увеличить риск развития эссенциальной АГ в связи с повышением экспрессии IL-6 [26]. Уровень СТ-1 значительно повышен у нелеченных пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными лицами [27]. Избыточная продукция СТ-1

может способствовать выраженному увеличению размера левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ [28]. Клинические данные продемонстрировали положительную связь между уровнем IL-6 и скоростью пульсовой волны [29]. Ингибирование IL-6 может ослабить артериальную жесткость, а лечение IL-6 может ее усугублять [30].

Исследования, посвященные роли IL-6 при атеросклерозе и ИБС

S. Okazaki и соавт. представили данные о том, что прогрессирование атеросклероза сонных артерий положительно коррелирует с повышением уровня IL-6 [31].

J. Kamtchum-Tatuene и соавт. провели исследование, посвященное оценке уровня IL-6 у пациентов с атеросклерозом сонных артерий (4334 человека, из них 58,9% женщин, средний возраст 72,7±5,1 года). У 29,2% больных наблюдалась уязвимость бляшки, у 34,0% – прогрессирование бляшки. Уровень IL-6 коррелировал с размером бляшек и их уязвимостью [отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,40; $p=7,4 \times 10^{-3}$; E-значение 1,71] и прогрессированием (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,23–1,69) [32].

В своем исследовании H. Groot и соавт. показали, что более высокая концентрация IL-6, измеренная через 24 ч после поступления в стационар у 369 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, связана с большим размером инфарктной зоны и ухудшением сердечной функции согласно данным магнитно-резонансной томографии, проведенной через 4 мес после установления диагноза [33].

Проспективное рандомизированное исследование Fragmin и Fast Revascularisation Offering In Stability in Coronary Artery Disease II (3489 пациентов с нестабильной стенокардией, средний возраст 67 лет, 58 больниц Скандинавских стран) показало, что циркулирующий IL-6 является сильным независимым маркером повышенной смертности у данной категории пациентов [34].

Повышение уровня IL-6 имеет сильную связь с будущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) у больных со стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом [35].

I. Tollefsen и соавт. обследовали 269 пациентов с впервые развившимся ИМ с подъемом сегмента ST, длительностью симптомов менее 6 ч, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Забор крови и магнитно-резонансную томографию сердца выполняли в остром периоде и через 4 мес. Неблагоприятные клинические события и смертность от всех причин зарегистрированы в течение 12 и 70 мес наблюдения. Уровни IL-6 выше среднего были в значительной степени связаны с увеличением зоны ИМ и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Уровни IL-6 в верхнем квартиле были связаны с повышенным риском возникновения неблагоприятного клинического события в течение первых 12 мес и со смертностью от всех причин в отдаленном периоде наблюдения. IL-6R не был связан с размером зоны ИМ, ФВ ЛЖ и общей летальностью в отдаленные сроки [36].

Согласно данным двухцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (117 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST) использование тоцилизумаба, являющегося антагонистом рецептора IL-6, снижает воспалительную реакцию у данной категории больных. Медиана AUC (Area Under Curve – площадь под кривой) для высокочувствительного С-реактивного белка была в 2,1 раза выше в группе плацебо, чем в группе тоцилизумаба (4,2 мг/л/ч против 2,0 мг/л/ч; $p<0,001$). Кроме того, медиана AUC для тропонина T высокой чувствительности была в 1,5 раза выше в группе плацебо по сравнению с группой пациентов, получивших тоцилизумаб (234 нг/л/ч против 159 нг/л/ч; $p=0,007$) [37].

Согласно данным D. Gurzău и соавт., у женщин с подопрежением на кардиальный синдром X IL-6, но не эндоте-

лин-1 можно считать диагностическим маркером заболевания [38].

Экспериментальные исследования атеросклероза показывают, что лечение рекомбинантным IL-6 (rIL-6) способствует раннему атеросклерозу у мышей с дефицитом аполинпопротеина E. Мыши, которым вводился rIL-6, показали более высокие уровни фактора некроза опухоли α и IL-1 β , приводящие к развитию жировых полос за счет увеличения накопления пенистых клеток. Кроме того, провоспалительные ЦК активируют макрофаги-моноциты, вследствие чего миграция клеток в интиму, поглощение липидов и окисление липопротеинов низкой плотности увеличиваются [39]. С другой стороны, IL-6 обладает атеропротекторным эффектом, поскольку его пожизненный дефицит приводит к более тяжелому атеросклерозу, а не к уменьшению образования бляшек. Считается, что пожизненный дефицит IL-6 нарушает баланс IL-6 и IL-10 и, таким образом, способствует развитию атеросклероза [1, 40].

Как известно, OSM приводит к пролиферации гладкомышечных клеток, миграции и синтезу внеклеточного матрикса, что может способствовать прогрессированию атеросклероза [41]. Дефицит OSMR- β уменьшает выраженность атеросклероза и нестабильности бляшек. Было показано, что концентрации OSM в сыворотке крови повышены у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС [42]. Тем не менее введение OSM уменьшает прогрессирование бляшек и их уязвимость у мышей линии APOE3Leiden.CETP (мыши, находящиеся на диете с высоким содержанием жиров и холестерина). Возможными механизмами являются регенерация эндотелиального барьера и индукция пролиферации гладкомышечных клеток типа 2w. Пациенты с ИБС и более высоким уровнем OSM в сыворотке крови имеют лучший прогноз [43], поскольку OSM может активировать как рецепторный комплекс gp130/OSMR, так и рецепторный комплекс gp130/LIFR. Возможно, селективное ингибирование OSMR- β станет потенциальной терапевтической мишенью.

Согласно данным В. Rolfe и соавт., LIF может замедлять прогрессирование атеросклероза в результате уменьшения активности макрофагов в неоинтиму неповрежденных артерий; кроме того, может регулировать активность индуцируемой синтазы оксида азота для поддержания благоприятных показателей оксида азота [44].

Как известно, CT-1 экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и оказывает прямые вазальные эффекты, что приводит к атерогенезу, дисфункции сосудов, ригидности артерий и росту АД [45]. Исследования на мышцах показали, что ингибирование CT-1 ослабляет прогрессирование и развитие атеросклероза [46].

CLC повышает экспрессию рецептора SR-A1 (CD204), распознающего различные эндогенные и экзогенные лиганды, включая и инородные тела. Эксперимент на грызунах показал, что дефицит SR-A1 уменьшает выраженность атеросклеротического поражения [47].

IL-6 и ремоделирование сердца

Как известно, провоспалительные ЦК вызывают ряд патологических реакций, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, индукция апоптоза миоцитов и гипертрофия, что в конечном итоге приводит к дисфункции кардиомиоцитов [1]. IL-6 играет центральную роль в фиброзе миокарда, который зависит от активации сигнальных путей MAPK и САМКИ (Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II) – STAT3 [1]. IL-6 является нисходящим сигналом митогенного фактора, индуцированного гипоксией, и его ингибирование может предотвратить активацию фибробластов [1]. При этом делеция IL-6 улучшает функцию ЛЖ через путь STAT3. Кроме того, ингибирование IL-6/STAT3 может уменьшить выраженность воспалительных реакций при моделировании миокарда [48].

Согласно данным J. Wang и соавт. сверхэкспрессия IL-6 увеличивает TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β)-опосредованную передачу сигналов матриксной металлопротеиназы (ММП) MMP2/MMP3, чтобы индуцировать миофибробластную пролиферацию, дифференцировку и фиброз [48]. R. Jing и соавт. предполагают, что моноклональные антитела, ингибирующие активность IL-6, могут стать потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения сердечного фиброза [49].

Экспрессия IL-11 положительно коррелирует с количеством миофибробластов, причем его концентрация выше у мышей с сердечным фиброзом [50]. M. Obama и соавт. обнаружили, что IL-11 ослабляет фиброз миокарда при ИМ в мышечных моделях посредством активации STAT3 [51]. Q. Li и соавт. обнаружили, что мыши с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), подвергшиеся нокауту IL-6 и ингибированию STAT3, показали лучшую сердечную функцию и меньший апоптоз клеток миокарда по сравнению с мышцами с диким типом STAT3 [52]. Данные исследований X. Liu и соавт., I. Kažukauskienė и соавт. показывают, что пациенты с идиопатической ДКМП с высоким уровнем сывороточного IL-6 имеют более низкую ФВ и худший прогноз [53, 54]. C. Scally и соавт. обнаружили увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови пациентов с кардиомиопатией такоубо [55]. L. Monserrat и соавт. при обследовании больных с гипертрофической кардиомиопатией показали, что у них по сравнению с контрольной группой наблюдались более высокие уровни CT-1 в плазме крови ($p < 0,001$). Значимые корреляции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией обнаружены между CT-1 и максимальной толщиной стенки ЛЖ ($r = 0,284$; $p = 0,001$) и оценкой гипертрофии ЛЖ по шкале Spirito ($r = 0,287$; $p = 0,006$) [56].

Результаты исследования, проведенного T. Tsutamoto и соавт., показали, что уровень CT-1 в плазме крови повышен у пациентов с ДКМП и достоверно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ. Это позволяет предположить, что CT-1 играет важную роль в структурном ремоделировании ЛЖ у пациентов с ДКМП [57].

E. Zhang и соавт. на моделях грызунов с диабетической кардиомиопатией наблюдали повышенный уровень OSM. Кроме того, при введении OSM было отмечено ухудшение функции сердца. Нокаут OSMR уменьшал дилатацию сердца [58]. H. Abe и соавт. показали, что антифибротические эффекты OSM достигаются путем ингибирования TGF- β 1-опосредованной активации сердечных фибробластов [59]. Y. Zou и соавт. обнаружили, что введение LIF уменьшает выраженность сердечного фиброза после перенесенного ИМ у мышей [60]. C. Zgheib и соавт. показали, что постоянное введение LIF улучшает сердечную функцию у мышей [61].

Согласно данным A. Hamzic-Mehmedbasic и соавт., концентрация IL-6 в крови у пациентов с острой сердечной недостаточностью (СН) может предсказывать наступление летального исхода как в ранние, так и в отдаленные сроки [62]. При обследовании гетерогенной когорты пациентов с СН повышенные уровни IL-6 обнаружены более чем у 50% пациентов и были связаны с дефицитом железа, снижением ФВ ЛЖ, фибрилляцией предсердий и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) [63].

J. Ye и соавт. определяли уровни IL-11 в плазме крови у 240 пациентов с хронической СН и у 80 здоровых людей. По сравнению с контрольной группой концентрации IL-11 были значительно повышены у пациентов с хронической СН и постепенно увеличивались по мере утяжеления функционального класса СН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Анализ с помощью характеристической кривой (ROC) показал, что прогностическая роль IL-11 при СН не так значима, как роль N-концевого натрийуретического пептида В-типа, хотя IL-11 имел определенное значение в прогно-

зировании сердечных событий. Многофакторный анализ рисков (анализ Кокса) после поправки на сопутствующие факторы показал, что высокие концентрации IL-11 в плазме были независимо связаны с наличием неблагоприятных ССС. Анализ Каплана–Мейера продемонстрировал, что пациенты с высокими концентрациями IL-11 имели более высокий риск неблагоприятных ССС по сравнению с пациентами с низкими концентрациями IL-11 [64]. D. Gruson и соавт. показали, что концентрации OSM значительно повышены у пациентов с СН со сниженной ФВ по сравнению со здоровыми добровольцами [65]. T. Kubin и соавт. доказали, что OSM является ключевым модулятором СН, индуцирующим дедифференциацию кардиомиоцитов и уменьшение сократимости через каскад сигнальных путей МАРК [66].

Согласно данным современной литературы уровень циркулирующего СТ-1 повышен у пациентов с СН и является предиктором смерти, что может быть использовано в качестве прогностического биомаркера [67, 68]. Данные E. Martínez-Martínez и соавт. свидетельствуют о том, что СТ-1 активирует галектин-3, который, в свою очередь, опосредует его провоспалительные и профибротические эффекты. Также повышение уровня СТ-1/Gal-3 у пациентов с СН определяет группу пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, молекулярный сигналинг СТ-1/Gal-3 может выступать в качестве возможной терапевтической мишени и потенциального прогностического биомаркера при СН [67].

Заключение

Учитывая возможность идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, целесообразна разработка мультимаркерной модели. Для этого нам потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный нами литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки членов семейства IL-6. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования членов семейства IL-6 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Предстоит детально оценить возможности блокады данных молекул группы IL-6 у пациентов с ССЗ *in vitro* и *in vivo*.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

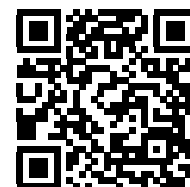
Литература/References

- Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:818890. DOI:10.3389/fcvm.2022.818890
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины.* 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):145-9 [Aliyeva AM, Baikova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(9):145-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000226
- Hirano T, Taga T, Nakano N, et al. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFP-2). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:5490-4.
- Somers W, Stahl M, Seehra JS. A crystal structure of Interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J.* 1997;16:989-97.
- Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature reviews. Immunology.* 2018;18:773-89. DOI:10.1038/s41577-018-0066-7
- Modares NF, Polz R, Haghghi F, et al. IL-6 trans-signaling controls liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2019;70:2075-91. DOI:10.1002/hep.30774
- Zegeye MM, Lindkvist M, Fälker K, et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells. *Cell Commun Signal.* 2018;16:55. DOI:10.1186/s12964-018-0268-4
- Quintana FJ. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic T17 cell differentiation. *Nature Immunology.* 2016;18(1):8-10. DOI:10.1038/ni.3637
- Xu DH, Zhu Z, Wakefield MR, et al. The role of IL-11 in immunity and cancer. *Cancer letters.* 2016;373:156-63. DOI:10.1016/j.canlet.2016.01.004
- Metcalf RD, Putoczki TL, Griffin MDW. Structural understanding of interleukin 6 family cytokine signaling and targeted therapies: focus on interleukin 11. *Front Immunol.* 2020;11:1424. DOI:10.3389/fimmu.2020.01424
- Kourko O, Seaver K, Odoardi N, et al. IL-27, IL-30 and IL-35: a cytokine triumvirate in cancer. *Front Oncology.* 2019;9:969. DOI:10.3389/fonc.2019.00969
- Murdaca G, Greco M, Tonacci A, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23). DOI:10.3390/ijms20235856
- Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27:327-31. DOI:10.1111/exd.13533
- Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease. *ISRN Inflammation.* 2013;2013:512103. DOI:10.1155/2013/512103
- Jung ID, Noh KT, Lee CM, et al. Oncostatin M induces dendritic cell maturation and Th1 polarization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394:272-8. DOI:10.1016/j.bbrc.2010.02.153
- Fantone S, Tossetta G, Montironi R, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) and its receptor (CNTFRα) signal through MAPK/ERK pathway in human prostate tissues: a morphological and biomolecular study. *Eur J Histochem: EJH.* 2020;64(4):3147. DOI:10.4081/ejh.2020.3147
- Larsen JV, Kristensen AM, Pallesen LT, et al. Cytokine-like factor 1, an essential facilitator of cardiostrophin-like cytokine:ciliary neurotrophic factor receptor a signaling and sorLA-Mediated turnover. *Mol Cellular Biol.* 2016;36:1272-86. DOI:10.1128/MCB.00917-15
- Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;2(39):5-11 [Moskalenko SA, Shuvalova YA, Kaminniy AI. The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis i Dislipidemii.* 2020;2(39):5-11 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001
- Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиническая.* 2020;14(3-4):K633 [Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *Klinitsist.* 2020;14(3-4):K633 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
- Ertuglu LA, Elijovich F, Laffer CL, Kirabo A. Salt-Sensitivity of Blood Pressure and Insulin Resistance. *Front Physiol.* 2021;12:793924. DOI:10.3389/fphys.2021.793924
- Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, et al. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311:F555-61. DOI:10.1152/ajprenal.00594.2015
- Brands MW, Banes-Berceli AKL, Inscho EW, et al. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension.* 2010;56(5):879-84. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158071
- Nzulu D, Nicolaidis KH, Kametas NA. First trimester angiogenic and inflammatory factors in women with chronic hypertension and impact of blood pressure control: a case-control study. *BJOG.* 2021;128(13):2171-9. DOI:10.1111/1471-0528.16835

26. Mao SQ, Sun JH, Gu JL, et al. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *J Human Hypertension*. 2017;31:530-6. DOI:10.1038/jhh.2017.7
27. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Nikolaidou B, et al. Association between cardiotrophin 1 levels and central blood pressure in untreated patients with essential hypertension. *Am J Hypertension*. 2014;27:651-5. DOI:10.1093/ajh/hpt238
28. López B, Castellano JM, González A, et al. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50:977-83. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098111
29. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Buttà C, et al. Arterial stiffness indexes and serum cytokine levels in seronegative spondyloarthritis: relationships between stiffness markers and metabolic and immunoinflammatory variables. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:474-9. DOI:10.3109/03009742.2015.1030449
30. Du B, Ouyang A, Eng JS, Fleenor BS. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H1382-90. DOI:10.1152/ajpheart.00712.2014
31. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke*. 2014;45:2924-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005991
32. Kamtchum-Tatuene J, Saba L, Heldner MR, et al; Carotid Atherosclerosis and Stroke Collaboration (CASCO). Interleukin-6 predicts carotid plaque severity, vulnerability, and progression. *Circ Res*. 2022;131(2):e22-e33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.320877
33. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:612-21. DOI:10.1007/s00392-018-1387-z
34. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107-13. DOI:10.1001/jama.286.17.2107
35. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiology*. 2006;98:14-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.01.045
36. Tøllefsen IM, Shetelig C, Seljeflot I, et al. High levels of interleukin-6 are associated with final infarct size and adverse clinical events in patients with STEMI. *Open Heart*. 2021;8(2):e001869. DOI:10.1136/openhrt-2021-001869
37. Kleaveland 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):2406-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehw171
38. Gurzäu D, Sitar-Tăut A, Caloian B, et al. The role of IL-6 and ET-1 in the diagnosis of coronary microvascular disease in women. *J Pers Med*. 2021;11(10):965. DOI:10.3390/jpm11100965
39. Fernández-Ruiz I. Promising anti-IL-6 therapy for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(8):544. DOI:10.1038/s41569-021-00575-8
40. Madan M, Bishayi B, Hoge M, Amar S. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model. *Atherosclerosis*. 2008;197:504-14. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.023
41. Liu C, Wu J, Jia H, et al. Oncostatin M promotes the ox-LDL-induced activation of NLRP3 inflammasomes via the NF-κB pathway in THP-1 macrophages and promotes the progression of atherosclerosis. *Ann Transl Med*. 2022;10(8):456. DOI:10.21037/atm-22-560
42. Li X, Zhang X, Wei L, Xia Y, Guo X. Relationship between serum oncostatin M levels and degree of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Clinical Lab*. 2014;60:113-8. DOI:10.7754/Clin.Lab.2013.121245
43. van Keulen D, Pouwer MG, Emilsson V, et al. Oncostatin M reduces atherosclerosis development in APOE*3Leiden.CETP mice and is associated with increased survival probability in humans. *PLoS ONE*. 2019;14:e0221477. DOI:10.1371/journal.pone.0221477
44. Rolfe B, Stamatou S, World CJ, et al. Leukaemia inhibitory factor retards the progression of atherosclerosis. *Cardiovascular Res*. 2003;58:222-30. DOI:10.1016/S0008-6363(02)00832-5
45. Konii H, Sato K, Kikuchi S, et al. Stimulatory effects of cardiotrophin 1 on atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;62:942-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01653
46. Miteva K, Baptista D, Montecucco F, et al. Cardiotrophin-1 deficiency abrogates atherosclerosis progression. *Sci Rep*. 2020;10:5791. DOI:10.1038/s41598-020-62596-6
47. Pasquin S, Laplante V, Kouadri S, et al. Cardiotrophin-like cytokine increases macrophage-foam cell transition. *J Immunology*. 2018;201:2462-71. DOI:10.4049/jimmunol.1800733
48. Wang JH, Zhao L, Pan X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF-β1 signaling pathway. *Lab Invest*. 2016;96:839-52. DOI:10.1038/labinvest.2016.65
49. Jing R, Long TY, Pan W, et al. IL-6 knockout ameliorates myocardial remodeling after myocardial infarction by regulating activation of M2 macrophages and fibroblast cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:6283-91. DOI:10.26355/eurrev_201907_18450
50. Schafer S, Viswanathan S, Widjaja AA, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. *Nature*. 2017;552:110-5. DOI:10.1038/nature24676
51. Obana M, Maeda M, Takeda K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121:684-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893677
52. Li Q, Ye WX, Huang ZJ, et al. Effect of IL-6-mediated STAT3 signaling pathway on myocardial apoptosis in mice with dilated cardiomyopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:3042-50. DOI:10.26355/eurrev_201904_17586
53. Liu X, Zhang W, Han Z. Decreased circulating follicular regulatory T cells in patients with dilated cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(12):e11232. DOI:10.1590/1414-431X2021e11232
54. Kažukauskienė I, Baltrušienė V, Rinkūnaitė I, et al. Inflammation-related biomarkers are associated with heart failure severity and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1006. DOI:10.3390/life11101006
55. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(13):1581-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975
56. Monserrat L, López B, González A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32(2):177-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehq400
57. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, et al. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1485-90. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01576-5
58. Zhang E, Ma S, Zhang R, et al. Oncostatin M-induced cardiomyocyte dedifferentiation regulates the progression of diabetic cardiomyopathy through B-Raf/Mek/Erk signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2016;48:257-65. DOI:10.1093/abbs/gmv137
59. Abe H, Takeda N, Isagawa T, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nature Communications*. 2019;10:2824. DOI:10.1038/s41467-019-10859-w
60. Zou Y, Takano H, Mizukami M, et al. Leukemia inhibitory factor enhances survival of cardiomyocytes and induces regeneration of myocardium after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:748-53. DOI:10.1161/01.CIR.0000081773.76337.44
61. Zgheib C, Zouein FA, Kurdi M, Booz GW. Chronic treatment of mice with leukemia inhibitory factor does not cause adverse cardiac remodeling but improves heart function. *European Cytokine Network*. 2012;23:191-7. DOI:10.1684/ecn.2012.0319
62. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch*. 2016;70(4):252-5. DOI:10.5455/medarch.2016.70.252-255
63. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Failure*. 2019;21:965-73. DOI:10.1002/ehf.1482
64. Ye J, Wang X, Ye D, et al. Increased interleukin-11 levels are correlated with cardiac events in patients with chronic heart failure. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:1575410. DOI:10.1155/2019/1575410
65. Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, Rousseau MF. Elevation of plasma oncostatin M in heart failure. *Future Cardiol*. 2017;13(3):219-27. DOI:10.2217/fca-2016-0063
66. Kubin T, Pöling J, Kostin S, et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell*. 2011;9:420-32. DOI:10.1016/j.stem.2011.08.013
67. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73:602-11. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874
68. Song K, Wang S, Huang B, et al. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clinical Hypertension*. 2014;16:686-92. DOI:10.1111/jch.12376

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU