

Роль интерлейкина-27 при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник¹, Л.Р. Саракеева², А.М. Рахаев³, Д.А. Эльмурзаева³, М.И. Аккиев³, М.Я. Шаваева³, М.А. Аккиева⁴, И.Г. Никитин¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик, Россия;

⁴ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия

Аннотация

Основной причиной развития многих сердечно-сосудистых заболеваний выступает атеросклероз. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как инфаркт миокарда и/или головного мозга, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь, является, по сути, системным воспалительным процессом. Доказана весомая роль Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов и цитокинов в данном патологическом процессе. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки уровня интерлейкина-27. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования этого цитокина в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, цитокины, интерлейкин-27

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Саракеева Л.Р., Рахаев А.М., Эльмурзаева Д.А., Аккиев М.И., Шаваева М.Я., Аккиева М.А., Никитин И.Г. Роль интерлейкина-27 при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):668–673. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202398

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The role of interleukin-27 in atherosclerotic cardiovascular diseases: A review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalya V. Teplova¹, Elena V. Reznik¹, Leyla R. Sarakaeva², Alik M. Rahaev³, Dzhanet A. Elmurzaeva³, Makhty I. Akkiev³, Madina Ya. Shavaeva³, Maryana A. Akkiewa⁴, Igor G. Nikitin¹

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

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

³Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

⁴Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russia

Abstract

The main cause of many cardiovascular diseases is atherosclerosis. The atherosclerotic process, manifested by acute vascular accidents, such as myocardial and/or cerebral infarction, or chronic ischemic conditions, such as coronary heart disease and cerebrovascular disease, is essentially a systemic inflammatory process. The significant role of T-cells, macrophages, neutrophils and cytokines in this pathological process has been proven. The presented literature review indicates the potentially important diagnostic and prognostic value of the interleukin-27 assessment. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibility of using this cytokine as an additional laboratory tool for the diagnosis, risk stratification and prediction of cardiovascular events in patients with a cardiac profile.

Keywords: cardiovascular diseases, biological markers, atherosclerosis, coronary heart disease, cytokines, interleukin-27

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Sarakaeva LR, Rahaev AM, Elmurzaeva DA, Akkiev MI, Shavaeva MYa, Akkiewa MA, Nikitin IG. The role of interleukin-27 in atherosclerotic cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):668–673. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202398

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Резник Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080

Саракеева Лейла Рамазановна – аспирант, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. детской эндокринологии, старший лаборант каф. детских болезней с клиникой, врач, детский эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

[✉]**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

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

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

Leyla R. Sarakaeva – Graduate Student, pediatric endocrinologist, Almazov National Medical Research Center

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой основной фактор инвалидизации и преждевременной смерти во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на ССЗ приходится более 17 млн смертей в год, и по прогнозам, этот показатель к 2030 г. превысит 23 млн [2, 3].

Основной причиной развития многих ССЗ выступает атеросклероз [1–3]. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, является, по сути, системным воспалительным процессом [4]. Доказана весомая роль Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов и цитокинов (ЦК) в данном патологическом процессе [4, 5].

J. Witztum и соавт. исследовали эффект нескольких подмножеств Т-клеток, включая Т-хелперы типа 1 (Th1), типа 2 (Th2) и типа 17 (Th17) [6]. Как звено клеточного иммунитета Th1 оказывают провоспалительное действие посредством секреции таких ЦК, как интерферон γ (ИФН- γ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) [5]. С другой стороны, как звено гуморального иммунитета Th2 способны опосредовать противовоспалительный ответ путем секреции ИЛ-4, 5, 10 и 13 [5]. Дисрегуляция Th17 наблюдается при воспалительных процессах и аутоиммунных реакциях [7]. Регуляторные Т-клетки (Treg) являются еще одним подтипом CD4+ Т-клеток, оказывающим регуляторное воздействие на Th1, 2 и 17 [5, 7].

Традиционно патогенез воспаления при атеросклерозе объясняется дисбалансом между провоспалительными Th1 и противовоспалительными Th2, а также нарушенными реакциями Treg [5]. Недавние исследования показали, что ИЛ-27, связанный с ИЛ-12, играет важную роль во всех подмножествах CD4+ Т-клеток [5, 8]. Обнаружено, что гиперлипидемия повышает секрецию ИЛ-27 TLR4-зависимым образом (TLR4 – толл-подобный рецептор 4, CD284) из дендритных клеток (ДК), ускоряя выработку аутоантител [5, 8].

Цель – рассмотреть ИЛ-27 в качестве диагностического и прогностического маркера при ССЗ атеросклеротического генеза.

Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников в базах данных PubMed, Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ), MedLine, Google Scholar, Science Direct. Поиск выполнялся по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, интерлейкин-27 (ИЛ-27), biological markers, cardiovascular diseases, atherosclerosis, interleukin-27 (IL-27). Обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Мы ссылаемся также на отдельные более ранние основополагающие источники.

Биологические аспекты ИЛ-27

ИЛ-27 впервые описан в 2002 г. [9]. Он является гетеродимерным ЦК. ИЛ-6, 12, 23, 27 и 35 относятся к членам семейства ИЛ-12 и 6 [5, 10, 11]. ИЛ-27 структурно похож на ИЛ-12, 23 и 35 [5, 10, 11]. ИЛ-27 состоит из индуцированного вирусом Эпштейна–Барр гена 3 (EBI3) и ИЛ-27p28 [5, 10–12]. Субъединица ИЛ-27p28 гомологична ИЛ-12p35 и 6, EBI3 гомологичен ИЛ-12p40 [5, 12, 13].

Все рецепторы (R) ИЛ-6, 12, 23, 27 и 35 являются гетеродимерами. ИЛ-6R, 27R и 35R имеют общую рецепторную субъединицу гликопротеин (glycoprotein) gp130. ИЛ-12 и 23 имеют общую рецепторную субъединицу ИЛ-12R β 1. ИЛ-12R и 35R имеют общую рецепторную субъединицу ИЛ-12R β 2.

ИЛ-27 секретируется антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cell), моноцитами, эндотелиальными клетками (ЭК) и ДК [5, 12, 13]. В условиях воспаления ИЛ-27 оказывает супрессивное воздействие как на наивные, так и на эффекторные Т-клетки и индуцирует экспрессию провоспалительных ЦК и хемокинов (ХК), таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагальный белок воспаления (MIP)-1 α , MIP-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) [5, 14]. Обнаружили, что субъединица EBI3, также известная как субъединица ИЛ-27 β , экспрессируется в ЭК человека и участках атеросклероза сонной артерии (СА) [15].

ИЛ-27 участвует в дифференцировке наивных CD4+ Т-клеток в клетки Th1 [5, 16]. L. Hibbert и соавт. продемонстрировали, что передача сигналов ИЛ-27 опосредована через преобразователь сигнала и активатор путей транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT) 1 и STAT3 [17]. Фосфорилирование молекул STAT1 и STAT3 через преобразователь сигнала янус-киназы и активатор системы транскрипции (JAK-STAT), активация системы p38 митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, p38-МАРК) индуцируют ряд действий [5, 18]. Следовательно, ИЛ-27 оказывает различное влияние на дифференцировку Т-клеток. В целом ИЛ-27 стимулирует дифференцировку клеток Th1. Доказа-

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского фа-та ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Эльмурзаева Жаннет Ануаровна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии медицинского фа-та ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». E-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5640-6638; SPIN code: 7284-3749

Аккиев Махты Исмаилович – ассистент каф. общей хирургии медицинского фа-та ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова»

Шаваева Мадина Якубовна – зам. дир. медицинского колледжа ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова»

Аккиева Марьяна Анатольевна – зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». E-mail: marakkieva@mail.ru

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

Alik M. Rahaev – D. Sci. (Med.), Berbekov Kabardino-Balkarian State University. E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Dzhannet A. Elmurzaeva – Cand. Sci. (Med.), Berbekov Kabardino-Balkarian State University. E-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5640-6638; SPIN code: 7284-3749

Makhty I. Akkiev – Assistant, Berbekov Kabardino-Balkarian State University

Madina Ya. Shavaeva – Deputy Director of the Medical College, Berbekov Kabardino-Balkarian State University

Maryana A. Akkieva – Deputy Chief doctor, Center of Allergology and Immunology. E-mail: marakkieva@mail.ru

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

но, что чрезмерная индукция клеток Th1 приводит к секреции ИЛ-10 клетками Th2, отражая регуляторный эффект ИЛ-27 через путь STAT3 [5, 10].

Активация STAT1 усиливает эффекты T-bet, транскрипционного фактора Th1, который впоследствии индуцирует секрецию ИФН- γ и дальнейшую дифференцировку наивных Т-клеток в клетки Th1. T-bet также ингибирует дифференцировку Th17 посредством взаимодействия с транскрипционным фактором ROR- γ [19, 20]. S. Lucas и соавт. показали, что во время дифференцировки клеток Th1 ИЛ-27 оказывает паракринное действие на ИЛ-12 посредством экспрессии ИЛ-12Rb2 и активации T-bet [21]. Кроме того, в системе STAT1 существует T-bet-независимый путь, который функционирует посредством активации молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), помогая дифференцировке клеток Th1 и секреции ИФН- γ .

Другой эффект активации STAT1 – противовоспалительный ответ, вторичный по отношению к ингибированию GATA3 [22]. GATA3 является транскрипционным фактором, который способствует дифференцировке Th2 посредством рецептора ИЛ-12 [22]. Было обнаружено, что ИЛ-27 выступает важным ЦК, необходимым для рецептора ИЛ-12 [5]. ИЛ-27 служит ингибитором дифференцировки Th2 [23, 24].

После связывания ИЛ-27 с его рецептором активация STAT3 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в клетки Treg 1-го типа, секретирующих ИЛ-10 для подавления чрезмерных провоспалительных реакций Th1 [25]. Кроме того, STAT3 оказывает ингибирующее действие на FOXP3 (scurfin – белок, вовлеченный в иммунные реакции), который является фактором дифференцировки клеток Treg. Также супрессор передачи сигналов ЦК 3 (SOCS3 – белок, стимулирующий ИЛ-27) оказывает негативное влияние на STAT3 [26]. Для SOCS3 характерен провоспалительный эффект [26].

Доказано, что ИЛ-27 опосредует дифференцировку стволовых клеток через сигнальный путь STAT3/Pim-1 [27]. Pim является прооонкогеном, который впервые описан в Т-клеточных лимфомах, и функционирует как мишень для gp130-опосредованного сигнала STAT3 [28].

В исследовании H. Qiu и соавт. показано, что одного ИЛ-27 достаточно для значительного высвобождения CXCL10 [29].

ИЛ-27 проявляет ингибирующее действие на ИЛ-23 [5, 30]. Ряд исследований показал, что при ИБС количество циркулирующих клеток Th17 и связанных с ними ЦК (ИЛ-17 и 23) значительно увеличивается [31, 32]. Определяющие факторы влияния ИЛ-27 на Th17 могут зависеть от уровня ИЛ-27 и типа ЦК, высвобождаемых Th17 [5].

Как известно, одним из ключевых компонентов сигнализации криопирин (cryopyrin, NLRP3) служит фермент каспаза-1 (Caspase-1, CASP1) [5]. CASP1 обнаружена в макрофагах атеросклеротических бляшек и активирует ИЛ-1 β [5]. Доказано, что ИЛ-1 β – центральный провоспалительный ЦК [33]. С. Petes и соавт., I. Gregersen и соавт. показали, что ИЛ-27 играет важную провоспалительную роль в клетках Th1, макрофагах и мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMCs), поскольку он повышает концентрацию ИЛ-1 β через NLRP3-зависимые и NLRP3-независимые пути [34, 35]. ИЛ-27 может действовать как прайминг-сигнал для активации NLRP3 [34, 35]. Кроме того, ИЛ-27 усиливает эффекты аденозинтрифосфата (АТФ), активность CASP1 и индукцию ИЛ-1 β [34, 35]. ИЛ-27 активирует TLR4 и индуцирует релокализацию CD14-TLR4, что впоследствии приводит к активации пути STAT3-ядерного фактора каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF- κ B) и тем самым опосредует ответ липополисахаридов (ЛПС, lipopolysaccharide) в моноцитах [34, 36]. Доказано, что ИЛ-27 усиливает высвобождение ЛПС/АТФ-индуцированного ИЛ-1 β и ЛПС-индуцированного ФНО из PBMCs.

Это свидетельствует в пользу того, что ИЛ-27 принимает участие в воспалении посредством NLRP3-зависимого или NLRP3-независимого путей [35].

Экспериментальные исследования, посвященные изучению ИЛ-27 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

Несколько исследований *in vitro* на клеточных культурах человека и мышей предложили механизмы, с помощью которых ИЛ-27 может влиять на атеросклероз. W. Jin и соавт. исследовали ассоциацию ИЛ-27 и окисленного липопротеина низкой плотности (окЛПНП) с использованием ДК, полученных из моноцитов. Они обнаружили, что окЛПНП стимулирует ДК, повышая экспрессию матричной РНК (мРНК) обеих субъединиц ИЛ-27 (p28 и EBI3) дозозависимым образом [37].

H. Fu и соавт. продемонстрировали, что ИЛ-27 снижает накопление липидов в макрофагах, полученных из моноцитов TNP-1, за счет заметного усиления оттока холестерина и увеличения экспрессии АТФ-связывающего транспортного белка семейства ABC1 (ABCA1, ATP-binding cassette transporters) как на уровне белка, так и на уровне мРНК. Установили также, что ИЛ-27 повышает уровень ABCA1 при участии STAT3. Ингибирование янус-киназы 2 (JAK2)/STAT3 подавляло стимулирующие эффекты ИЛ-27 на экспрессию ABCA1. Авторы сделали выводы, что ИЛ-27 снижает накопление липидов в пенистых клетках за счет усиления экспрессии ABCA1 через JAK2/STAT3 и что нацеливание на ИЛ-27 может стать многообещающей стратегией лечения атеросклеротических ССЗ [38].

W. Phan и соавт. предположили, что предварительная обработка ИЛ-27 может оказывать кардиопротективное действие в среде с высоким содержанием глюкозы, соли и холестерина. Использовали культуры клеток, подобных кардиомиоцитам (клетки H9c2). Исследователи показали, что клетки H9c2 экспрессируют мРНК для субъединиц ИЛ-27, gp130 и WSX-1. Кроме того, связывание ИЛ-27 со своим рецептором на клетках H9c2 индуцировало активацию STAT3 и защищало клетки от активации цитохрома и последующего повреждения клеток. Более того, исследователи обнаружили, что потенциальная кардиопротективная роль ИЛ-27 может быть подавлена ингибиторами STAT3 [39].

T. Tanaka и соавт. оценивали влияние членов семейства ИЛ-12 на трансдифференцировку стволовых клеток Sca-1+ в кардиомиоциты. Они пришли к выводу, что:

- 1) ИЛ-27 α экспрессировался в Sca-1+;
- 2) экспрессия ИЛ-27 была повышена у мышей с травмами сердца;
- 3) стимуляция ИЛ-27 в течение 14 дней индуцировала CD31 (гликопротеин, мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, относящийся к классу молекул клеточной адгезии) и VE-кадгерин (кадгерин 5 2-го типа, белок клеточной адгезии эндотелия сосудов из семейства кадгеринов);
- 4) ИЛ-27 повышал экспрессию Pim-1, но чрезмерная экспрессия STAT3 препятствовала увеличению Pim-1 [40].

H. Qiu и соавт. исследовали роль ИЛ-27 при воспалении в ЭК коронарных артерий человека. Авторы обнаружили, что:

- 1) мРНК субъединиц рецепторов ИЛ-27 (WSX-1 и gp130) повышены в коронарных артериях;
- 2) ИЛ-27 способен значительно индуцировать высвобождение CXCL10, и этот эффект может быть усилен в присутствии ФНО- α ;
- 3) ИЛ-27 значительно увеличивал ФНО- α -опосредованную клеточную экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток 1 (Vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1, CD106), ИЛ-6, ХК CCL5 и CXCL10;
- 4) ИЛ-27 усиливал ФНО- α -опосредованную активацию ЭК коронарных артерий посредством активации сигнальных путей MAPK (p38 и JNK) и NF- κ B [29].

I. Gregersen и соавт. изучали экспрессию ИЛ-27 и его рецептора у пациентов с атеросклерозом СА и способность ИЛ-27 модулировать воспалительные эффекты инфламмосомы NLRP3 *in vitro*. Моноциты TLR-1, первичные моноциты и PBMCs использовали для изучения эффектов ИЛ-27 *in vitro*. Концентрации ИЛ-27 в плазме крови были значительно повышены у пациентов с атеросклеротическим поражением СА по сравнению со здоровыми добровольцами. Экспрессия генов ИЛ-27 и 27R значимо повышена в атеросклеротических бляшках. *In vitro* ИЛ-27 усиливал активацию инфламмосомы NLRP3 и высвобождение ИЛ-1 β . Таким образом, авторы продемонстрировали повышенный уровень ИЛ-27 и его рецептора у пациентов с атеросклерозом СА. Результаты *in vitro* позволили предположить связь ИЛ-27 с развитием атеросклероза [35].

Е. Koltsova и соавт. обнаружили, что предрасположенные к атеросклерозу мыши с дефицитом ЛПНП (мыши *Ldlr*^{-/-}), которым трансплантировали *Il27ra*^{-/-} костный мозг и которых держали на гиперхолестериновой диете в течение 16 нед, имели значительно большие атеросклеротические поражения в корне, дуге и брюшном отделе аорты. Усугубление заболевания коррелировало с повышенным накоплением CD45⁺ лейкоцитов и CD4⁺ Т-клеток в аорте, которые продуцировали большое количество ИЛ-17А и ФНО. Несколько ХК, включая CCL2, активировались в аортах мышей *Ldlr*^{-/-}, которым пересаживали костный мозг от мышей *Il27ra*^{-/-}, что приводило к накоплению CD11b⁺ и CD11c⁺ макрофагов и ДК в участках атеросклероза. Таким образом, отсутствие противовоспалительной передачи сигналов ИЛ-27 искажало иммунный ответ в сторону Th17, что вызывало увеличение продукции ИЛ-17А и ФНО. Это, в свою очередь, усилило экспрессию ХК и накопление проатерогенных миелоидных клеток в участках атеросклероза. Полученные данные свидетельствуют об антиатерогенной роли передачи сигналов рецептора ИЛ-27, который подавляет выработку провоспалительных ЦК, ХК и ограничивает рекрутирование воспалительных миелоидных клеток в зонах атеросклероза [41].

Т. Hirase и соавт. продемонстрировали, что мыши, лишенные ИЛ-27 или рецептора ИЛ-27, более подвержены атеросклерозу по сравнению с мышами дикого типа (*wild-type mice* – WT) из-за повышенного накопления и активации макрофагов в стенках артерий. Количество циркулирующих провоспалительных моноцитов Ly6C(hi) не показало существенной разницы между мышами WT и мышами, лишенными ИЛ-27 или его рецептора. Введение ИЛ-27 подавляло развитие атеросклероза *in vivo* и активацию макрофагов *in vitro*, о чем свидетельствовало усиление захвата, модифицированного ЛПНП, и продукции провоспалительных ЦК [42].

М. Ма и соавт. изучили влияние ИЛ-27 на сердца крыс после перевязки коронарных артерий. Уровни мРНК ИЛ-27, мРНК *gp130* и мРНК *WSX-1* снижались в постинфарктных сердцах. Кроме того, введение ИЛ-27 за 5 мин до реперфузии, по-видимому, защищало миокард от реперфузионного повреждения и улучшало восстановление кардиомиоцитов при участии STAT3 [43].

Исследование, проведенное Ю.О. Пешковой и соавт., ставило целью определить роль рецептора ИЛ-27 в регуляции количества и функциональной активности Т-клеток у экспериментальных мышей с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА). Мышам с генотипами *ApoE*^{-/-}*Il27ra*^{+/-} (аполипопротеин Е, АпоЕ, *apolipoprotein*) и *ApoE*^{-/-}*Il27ra*^{-/-}, получавшим западную диету (*Western Diet*), имплантировали осмотические помпы, содержащие ангиотензин II (*angiotensin II*, *Ang 2*) для развития АБА. Исследователи обнаружили уменьшение количества Т-клеток, в частности CD4⁺ и CD8⁺-субпопуляций, в ткани супраренального отдела брюшной аорты/АБА у мышей в отсутствие рецептора ИЛ-27. Этот процесс сопровождался снижением син-

теза ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4, 13 и 17А. В результате авторы пришли к заключению, что сигнальный путь, опосредованный рецептором ИЛ-27, влияет на количество и функциональную активность Т-клеток. Кроме того, подавление данного сигнала может быть использовано для разработки варианта иммунотерапии, направленной на лечение аневризм аорты [44].

Клинические исследования, посвященные изучению ИЛ-27 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

В. Liu и соавт. выявили, что сывороточные уровни ИЛ-27, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона, высокочувствительного С-реактивного белка (*vcCRP*, *High sensitivity C-reactive protein* – *hsCRP*) и миелопероксидазы (*Myeloperoxidase*) значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с лицами без данной патологии [45].

А. Jafarzadeh и соавт. оценивали сывороточные уровни ИЛ-27 у пациентов с острым ИМ (ОИМ), с нестабильной стенокардией (НС) и здоровых добровольцев контрольной группы. Не отметили существенной разницы в уровне этого ЦК между группами пациентов с ОИМ и НС. Концентрации ИЛ-27 у пациентов с ОИМ и НС были выше, чем в контрольной группе [30].

В когортном исследовании W. Jin и соавт. у больных с диагнозом ИБС обнаружили повышенные концентрации ИЛ-27 и оКЛПНП по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Кроме того, выявили положительную корреляцию уровней ИЛ-27 с оКЛПНП. Авторы также продемонстрировали, что ИЛ-27, мРНК ИЛ-27p28 и EB13 в ответ на введение оКЛПНП экспрессировались дозозависимо [37].

Исследование «случай-контроль», выполненное Y. Lin и соавт., включало пациентов со стабильной стенокардией, НС и ОИМ. Авторы показали, что уровни ИЛ-27 в плазме крови значительно больше в группе НС и ОИМ по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [46].

Y. Wang и соавт. анализировали уровни трех биологических маркеров у пациентов с ИБС: ретинол-связывающего белка-4 (*RBP4*), *vcCRP* и ИЛ-27. Авторы обнаружили статистически достоверное повышение всех исследуемых маркеров у этой категории больных. Кроме того, лечение розувастатином привело к значительному снижению концентрации *RBP4*, *vcCRP* и ИЛ-27 в сыворотке крови [47].

В перекрестном исследовании K. Miura и соавт. 274 пациента (177 с ИБС и 97 без ИБС) наблюдались в течение 4 лет. Уровни ИЛ-27 и *vcCRP* у пациентов с ИБС были значительно выше, чем в группе без этого заболевания. У больных с ИБС уровни ИЛ-27 и *vcCRP* имели прямую корреляционную связь с количеством пораженных коронарных артерий. Показано, что ИЛ-27 и *vcCRP* являются независимыми факторами риска, связанными с ИБС [ИЛ-27 > 0,25 нг/мл: отношение шансов (ОШ) 1,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–3,32; *p* < 0,05; *vcCRP* > 1,0 мг/л: ОШ 3,40, 95% ДИ 1,78–6,50; *p* < 0,001] [48].

R. Posadas-Sanchez и соавт. изучили четыре полиморфизма гена ИЛ-27p28. Полиморфизмы гена ИЛ-27p28 были связаны с ранним развитием ИБС и метаболическими показателями. Уровни ИЛ-27 в крови были значительно выше при раннем развитии ИБС, чем в контрольной группе. Кроме того, авторы выявили, что плазменные уровни ИЛ-27 не связаны с полиморфизмами ИЛ-27p28 у этих пациентов [8].

Целью исследования J. Ye и соавт. было изучение экспрессии циркулирующих ИЛ-12, 23, 27 и 35 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). У больных АГ наблюдались более высокие уровни ИЛ-12, 23, 27 и более низкие уровни ИЛ-35 по сравнению с лицами контрольной группы (группа здоровых добровольцев). Всем пациентам прово-

дили суточное мониторирование артериального давления. Уровни ИЛ-12, 23 и 27 положительно коррелировали как с систолическим, так и диастолическим артериальным давлением, в то время как уровни ИЛ-35 отрицательно коррелировали с систолическим и диастолическим артериальным давлением. Концентрации ИЛ-12, 23 и 27 постепенно повышались у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени, а ИЛ-35 постепенно снижались. По результатам суточного мониторирования артериального давления пациенты с АГ были разделены на подгруппы дипперов и нон-дипперов. Концентрации ИЛ-12, 23, 27 и 35 не показали различий между двумя подгруппами, но концентрации ИЛ-12, 23 и 27 в обеих подгруппах увеличились по сравнению с контрольной группой, при этом уровни ИЛ-35 снизились. Кроме того, на экспрессию данных членов семейства ИЛ-12 влияли многие клинические факторы, и она была независимо связана с наличием атеросклеротических бляшек СА [49].

M. Iravani Saadi и соавт. исследовали экспрессию генов трех воспалительных ЦК у больных с ишемической и идиопатической кардиомиопатиями (КМП). Результаты исследования показали, что уровни экспрессии ИЛ-1 и ФНО- α значительно выше у пациентов с ишемической КМП по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Обнаружили более высокие уровни экспрессии генов ИЛ-1 и 27 у пациентов с идиопатической КМП по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Достоверных различий в уровнях экспрессии ИЛ-1, 27 и ФНО- α между пациентами с ишемической и идиопатической КМП не было [50].

Заключение

Провоспалительные ЦК и клетки Th1 индуцируют прогрессирование атеросклероза, а противовоспалительные ЦК и клетки Treg оказывают антиатерогенное действие. Клетки Th2 обладают как про-, так и антиатерогенными свойствами. В ходе исследования выявили различные медиаторы воспаления, участвующие в прогрессировании атеросклероза, включая членов семейств ИЛ-6 и 12.

ИЛ-27 представляет собой плейотропный ЦК, который при атеросклерозе оказывает иммуномодулирующее воздействие посредством взаимодействия с различными подмножествами Т-клеток через пути STAT1/STAT3. У экспериментальных грызунов с атеросклерозом выявили антиатерогенную роль ИЛ-27. Клинические исследования продемонстрировали повышение концентрации ИЛ-27 у людей с атеросклерозом. В исследованиях на животных установили противовоспалительные эффекты ИЛ-27, однако у людей показана связь этого ЦК с ИБС. Это свидетельствует в пользу того, что ИЛ-27 может оказывать как про-, так и антиатерогенное действие.

В настоящее время уровень развития и доступность технологий для идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров позволяют решать задачи по разработке мультимаркерной модели [51–54]. Безусловно, для этого потребуются совершенствование биотехнологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки ИЛ-27. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования ИЛ-27 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля.

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

1. Шлякто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69-82 [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69-82 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31679-8
3. Li H, Zou J, Yu XH, et al. Zinc finger E-box binding homeobox 1 and atherosclerosis: New insights and therapeutic potential. *J Cell Physiol*. 2021;236(6):4216-30. DOI:10.1002/jcp.30177
4. Фадеев Г.А., Фатыхов Р.Г., Цибульский Н.А., и др. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(6):62-7 [Fadееv GA, Fatykhov RG, Tsibulkin NA, et al. Inflammatory mechanisms in genesis of atherosclerosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(6):62-7 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67
5. Jafarizade M, Kahe F, Sharfaei S, et al. The role of interleukin-27 in atherosclerosis: A contemporary review. *Cardiology*. 2021;146(4):517-30. DOI:10.1159/000515359
6. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:73-102. DOI:10.1146/annurev-pathol-020712-163936
7. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. DOI:10.1038/nm.2538
8. Posadas-Sanchez R, Perez-Hernandez N, Rodriguez-Perez JM, et al. Interleukin-27 polymorphisms are associated with premature coronary artery disease and metabolic parameters in the Mexican population: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) Mexican study. *Oncotarget*. 2017;8(38):64459-70. DOI:10.18632/oncotarget.16223
9. Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity*. 2002;16(6):779-90. DOI:10.1016/S1074-7613(02)00324-2
10. Meka RR, Venkatesha SH, Dudics S, et al. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1131-41. DOI:10.1016/j.autrev.2015.08.001
11. Vargas-Alarcon G, Perez-Hernandez N, Rodriguez-Perez JM, et al. Interleukin 27 polymorphisms, their association with insulin resistance and their contribution to subclinical atherosclerosis. The GEA Mexican study. *Cytokine*. 2019;114:32-7. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.11.028
12. Caveney NA, Glassman CR, Jude KM, et al. Structure of the IL-27 quaternary receptor signaling complex. *Elife*. 2022;11:e78463. DOI:10.7554/eLife.78463
13. Han L, Chen Z, Yu K, et al. Interleukin 27 signaling in rheumatoid arthritis patients: Good or evil? *Front Immunol*. 2022;12:787252. DOI:10.3389/fimmu.2021.787252
14. Miteva K, Baptista D, Montecucco F, et al. Cardiotrophin-1 deficiency abrogates atherosclerosis progression. *Sci Rep*. 2020;10(1):5791. DOI:10.1038/s41598-020-62596-6
15. Chen Y, Zeng J, Zhang R, et al. Effect of interleukin-27 genetic variants on atrial fibrillation susceptibility. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(2):97-101. DOI:10.1089/gtmb.2016.0219
16. Ye J, Wang Y, Wang Z, et al. Roles and mechanisms of interleukin-12 family members in cardiovascular diseases: Opportunities and challenges. *Front Pharmacol*. 2020;11:129. DOI:10.3389/fphar.2020.00129
17. Hibbert L, Pflanz S, De Waal Malefyt R, et al. IL-27 and IFN- α signal via Stat1 and Stat3 and induce T-bet and IL-12R β 2 in naive T cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2003;23(9):513-22. DOI:10.1089/10799900360708632
18. Hunter CA, Kastelein R. Interleukin-27: Balancing protective and pathological immunity. *Immunity*. 2012;37(6):960-9. DOI:10.1016/j.immuni.2012.11.003

19. Moon SJ, Park JS, Heo YJ, et al. In vivo action of IL-27: Reciprocal regulation of Th17 and Treg cells in collagen-induced arthritis. *Exp Mol Med*. 2013;45(10):e46. DOI:10.1038/emmm.2013.89
20. Kurdi M, Zgheib C, Booz GW. Recent developments on the crosstalk between STAT3 and inflammation in heart function and disease. *Front Immunol*. 2018;9:3029. DOI:10.3389/fimmu.2018.03029
21. Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4+ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15047-52. DOI:10.1073/pnas.2536517100
22. Yoshimoto T, Yoshimoto T, Yasuda K, et al. IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation. *J Immunol*. 2007;179(7):4415-23. DOI:10.4049/jimmunol.179.7.4415
23. Bosmann M, Ward PA. Modulation of inflammation by interleukin-27. *J Leukoc Biol*. 2013;94(6):1159-65. DOI:10.1189/jlb.0213107
24. Jones GW, Hill DG, Cardus A, Jones SA. IL-27: A double agent in the IL-6 family. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(1):37-46. DOI:10.1111/cei.13116
25. Ma N, Fang Y, Xu R, et al. Ebi3 promotes T- and B-cell division and differentiation via STAT3. *Mol Immunol*. 2019;107:61-70. DOI:10.1016/j.molimm.2019.01.009
26. Dai L, Li Z, Tao Y, et al. Emerging roles of suppressor of cytokine signaling 3 in human cancers. *Biomed Pharmacother*. 2021;144:112262. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112262
27. Owaki T, Asakawa M, Morishima N, et al. STAT3 is indispensable to IL-27-mediated cell proliferation but not to IL-27-induced Th1 differentiation and suppression of proinflammatory cytokine production. *J Immunol*. 2008;180(5):2903-11. DOI:10.4049/jimmunol.180.5.2903
28. Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. *Oncogene*. 2000;19(21):2548-56. DOI:10.1038/sj.onc.1203551
29. Qiu HN, Liu B, Liu W, Liu S. Interleukin-27 enhances TNF- α -mediated activation of human coronary artery endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2016;411(1-2):1-10. DOI:10.1007/s11010-015-2563-3
30. Jafarzadeh A, Nemati M, Rezayati MT. Serum levels of interleukin (IL)-27 in patients with ischemic heart disease. *Cytokine*. 2011;56(2):153-6. DOI:10.1016/j.cyto.2011.06.014
31. Zhu L, Lin X, Chen M. LncRNA NEAT1 correlates with Th17 cells and proinflammatory cytokines, also reflects stenosis degree and cholesterol level in coronary heart disease patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e23975. DOI:10.1002/jcla.23975
32. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: Do they come together? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl. 4):iv28-iv33. DOI:10.1093/rheumatology/keab617
33. Baldridge M, Mallat Z, Li X. NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;267:127-38. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.027
34. Petes C, Wynn C, Guzzo C, et al. IL-27 enhances LPS-induced IL-1 β in human monocytes and murine macrophages. *J Leukoc Biol*. 2017;102(1):83-94. DOI:10.1189/jlb.3A0316-098R
35. Gregersen I, Sandanger O, Askevold ET, et al. Interleukin 27 is increased in carotid atherosclerosis and promotes NLRP3 inflammasome activation. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188387. DOI:10.1371/journal.pone.0188387
36. Guzzo C, Ayer A, Basta S, et al. IL-27 enhances LPS-induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes. *J Immunol*. 2012;188(2):864-73. DOI:10.4049/jimmunol.1101912
37. Jin W, Zhao Y, Yan W, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:506283. DOI:10.1155/2012/506283
38. Fu H, Tang YY, Ouyang XP, et al. Interleukin-27 inhibits foam cell formation by promoting macrophage ABCA1 expression through JAK2/STAT3 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(4):881-7. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.08.120
39. Phan WL, Huang YT, Ma MC. Interleukin-27 protects cardiomyocyte-like H9c2 cells against metabolic syndrome: Role of STAT3 signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:689614. DOI:10.1155/2015/689614
40. Tanaka T, Obana M, Mohri T, et al. Interleukin-27 induces the endothelial differentiation in Sca-1+ cardiac resident stem cells. *Cytokine*. 2015;75(2):365-72. DOI:10.1016/j.cyto.2015.06.009
41. Koltsova EK, Kim G, Lloyd KM, et al. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr-/- mice. *Circ Res*. 2012;111(10):1274-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.277525
42. Hirase T, Hara H, Miyazaki Y, et al. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(3):H420-9. DOI:10.1152/ajpheart.00198.2013
43. Ma MC, Wang BW, Yeh TP, et al. Interleukin-27, a novel cytokine induced by ischemia-reperfusion injury in rat hearts, mediates cardioprotective effects via the gp130/STAT3 pathway. *Basic Res Cardiol*. 2015;110(3):22. DOI:10.1007/s00395-015-0480-y
44. Пешкова Ю.О., Хорева М.В., Ганковская Л.В., Кольцова Е.К. Анализ количества и функциональной активности Т-клеток в аневризме брюшной аорты у мышей с отсутствием рецептора ИЛ-27. *Иммунология*. 2022;43(1):44-53 [Peshkova Ю, Khoreva MV, Gankovskaya LV, Koltsova EK. Analysis of the number and functional activity of T cells in AAA in mice lacking the IL-27 receptor. *Immunology*. 2022;43(1):44-53 (in Russian)]. DOI:10.33029/0206-4952-2022-43-1-44-53
45. Liu B, Fu Q, Yan QN, et al. Value of biochemical marker detection in risk stratification in patients with acute coronary syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30(5):1015-9 (in Chinese). PMID: 20501382
46. Lin Y, Huang Y, Lu Z, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases. *PLoS One*. 2012;7(12):e52490. DOI:10.1371/journal.pone.0052490
47. Wang Y, Zhou C, Yu T, Zhao F. Correlation between changes in serum RBP4, hs-CRP, and IL-27 levels and rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease. *J Healthc Eng*. 2021;2021:8476592. DOI:10.1155/2021/8476592
48. Miura K, Saita E, Suzuki-Sugihara N, et al. Plasma interleukin-27 levels in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8260. DOI:10.1097/MD.00000000000008260
49. Ye J, Wang Y, Wang Z, et al. The expression of IL-12 family members in patients with hypertension and its association with the occurrence of carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2369279. DOI:10.1155/2020/2369279
50. Iravani Saadi M, Salami J, Abdi H, et al. Expression of interleukin 1, interleukin 27, and TNF α genes in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy: A case-control study. *Health Sci Rep*. 2022;5(4):e701. DOI:10.1002/hsr2.701
51. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение коцептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-9 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of coreptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
52. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
53. 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, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Ter Arkh*. 2019;91(9):145-9 (In Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000226
54. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023