

# Роль системы интерлейкина–6 в развитии атеросклероза

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001

© С. А. Москаленко, Ю. А. Шувалова, А. И. Каминный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Москаленко Светлана Александровна, Шувалова Юлия Андреевна, Каминный Александр Иванович. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 5–11.

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001

## Абстракт

Воспалительная теория развития атеросклероза до сих пор актуальна. В ряде работ было показано, что развитие атеросклероза ассоциировано с циркулирующими провоспалительными маркерами. Интерлейкин-6 (IL-6) повышен у пациентов с ишемической болезнью сердца и может быть маркером воспаления, связанного с сердечно-сосудистым риском. В то же время общепризнанным является факт наличия как провоспалительных и атерогенных, так и защитных свойств IL-6. В последнее время изучение этого цитокина и его влияния на клетку позволило открыть наличие сложной системы – IL-6/IL-6R/gp130, посредством которой осуществляется реализация эффекта IL-6. В настоящей статье описана биологическая роль IL-6 и систематизированы результаты имеющихся на данный момент клинических исследований.

**Ключевые слова:** интерлейкин-6; мембранный рецептор IL-6R; растворимый рецептор sIL-6R; белок трансдуктор gp130; растворимая форма gp130; атеросклероз.

## The role of the Interleukin–6 system in the development of atherosclerosis

S. A. Moskalenko, Y. A. Shuvalova, A I Kaminsky

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

The inflammatory theory of the development of atherosclerosis is relevant. A number of studies have shown that the development of atherosclerosis is associated with circulating inflammatory markers. IL-6 is elevated in patients with coronary heart disease and may be a marker of inflammation associated with cardiovascular risk. At the same time, the fact of the presence of both pro-inflammatory and atherogenic and protective properties of IL-6 is generally recognized. Recently, the study of this cytokine and its effect on the cell has revealed the presence of a complex system – IL-6/IL-6R/gp130, through which the effect of IL-6 is realized. This article describes the biological role of IL-6 and systematizes the results of currently available clinical studies.

**Keywords:** cytokine; Inflammation; receptor – IL-6R, sIL-6R; signal transduction-gp130; trans-signaling; atherosclerosis; sgp130.

Атеросклероз – это сложный патофизиологический процесс, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, сопровождающееся модификацией липопротеидов, и хроническое воспаление, запускающее целый ряд патологических процессов. Важная роль воспаления подтверждается наличием циркулирующих в крови провоспалительных маркеров, повышенный уровень которых ассоци-

ирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров является интерлейкин-6.

Интерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный цитокин широкого спектра действия. Первоначально идентифицирован в 1985 году как фактор дифференцировки В-клеток (BSF-2), способный индуцировать созревание В-клеток, продуцирующих антитела [1].

Представляет собой гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, ген которого располагается в хромосоме 7p21 [2]. Рентгеновская структура IL-6 показывает 4-спиральный пучок, в котором спирали А и В ориентированы в одном направлении, а С и D – в противоположном [3]. IL-6 является членом-основателем семейства связанных цитокинов, которые имеют схожую структуру (4 спирали) и взаимодействуют с гликопротеином 130 рецептора клеточной поверхности (gp130) в качестве элемента, передающего сигнал к соответствующим рецепторам цитокинов. Члены этого семейства, также известные как семейство цитокинов gp130, включают цилиарный нейротрофический фактор, IL-11, IL-31, фактор, ингибирующий лейкемию, кардиотрофин-1 и онкостатин М [4–6].

Система IL-6/IL-6R/gp130 состоит из цитокина IL-6, его рецептора IL-6R, находящегося на поверхности клеточной мембраны, и белка трансдуктора сигнала gp130, являющегося элементом мембраны всех клеток организма. Причем мембранный рецептор IL-6R и gp130 имеют растворимые формы – sIL-6R и sgp130. Мембранный рецептор IL-6R в основном обнаруживается в гепатоцитах и иммунных клетках, что ограничивает количество клеток, на которые нацелена классическая передача сигналов IL-6. В то же время gp130 экспрессируется во всех клетках повсеместно, и передача сигналов через растворимый рецептор sIL-6R может активировать практически все клетки организма [7].

Существует два пути передачи сигнала между IL-6 и клеткой-мишенью. IL-6 может взаимодействовать с клеткой как через мембраносвязанный (IL-6R) классический путь, так и через растворимый рецептор (sIL-6R) – транссигнальный путь [8, 9].

Классическая передача сигнала включает в себя взаимодействие IL-6 с его мембранным рецептором IL-6R. Образующийся комплекс с мембранным IL-6R должен связывать два мономера gp130, чтобы образовать гексамер (2 IL-6, 2 IL-6R и 2 gp130), который вызывает передачу сигнала [10, 11]. Активированный комплекс IL-6 – IL-6R на мембране клетки взаимодействует с белком трансдуктором gp130 и сигнал передается в клетку-мишень. Образование гексамера приводит к активации gp130, который затем индуцирует фосфорилирование рецепторассоциированных киназ (JAK1, JAK2 и Tyk2) внутри клетки. Факторы транскрипции сигнального преобразователя и активатора транскрипции (STAT) напрямую фосфорилируются и активируются тирозинкиназами семейства JAK, что приводит к активации генов мишеней для транскрипции с последующим образованием компонентов воспаления [12–14]. Считается, что классическая передача сигналов IL-6 индуцирует реакцию белков острой фазы и оказывает гомеостатическое и противовоспалительное действие в организме. Кроме описанного пути существует альтернативный путь передачи сигнала через рецептор, находящийся в растворенном виде. Растворимый рецептор

интерлейкина-6 – sIL-6R обеспечивает передачу сигналов IL-6 в клетках, которые не способны экспрессировать IL-6R. Сформированный комплекс IL-6 + sIL-6R приобретает возможность взаимодействовать с gp130.

Растворимый рецептор sIL-6R может быть обнаружен в различных жидкостях организма и в местах поражения [15] и образуется путем протеолитического расщепления и альтернативного сплайсинга [16]. sIL-6R обладает агонистической активностью. Исследования на мышах с использованием модели множественной миеломы показали, что увеличение sIL-6R предшествует увеличению sgp130, предположительно оба белка независимо регулируются *in vivo* [17]. Полагают, что транссигнализация IL-6 в основном регулирует провоспалительные реакции в организме, для чего существует защитный механизм – растворимая форма gp130 (sgp130), которая циркулирует на относительно высоких уровнях (100–300 нг/мл) в сыворотке крови человека. Этот естественный антагонист предотвращает передачу сигналов путем инактивации комплекса IL-6/sIL-6R, тем самым блокируя транссигнальный путь [18]. При этом классическая передача сигналов IL-6 в значительной степени не затрагивается [19].

У здоровых людей в условиях гомеостаза IL-6 находится в плазме на уровне около 1–10 пг/мл. Во время инфекции, воспалительных заболеваний или рака уровни IL-6 – в сыворотке превышают уровень 10 нг/мл. Тяжелый сепсис приведет даже к гораздо более высокой концентрации IL-6 в диапазоне 100–1000 нг/мл. Важно отметить, что sIL-6R всегда присутствует в более высоких концентрациях (25–75 нг/мл) в сыворотке крови человека, и этот уровень увеличивается лишь умеренно во время воспаления – в 2–3 раза. Наконец, sgp130 обнаруживается в диапазоне концентрации 100–400 нг/мл в сыворотке здоровых людей [20, 21].

IL-6 является необычным цитокином с документированными аспектами про- и противовоспалительного характера [22]. IL-6 оказывает влияние на размножение и активацию Т-клеток. Т-клетки являются как источником, так и мишенью для IL-6. IL-6 способствует дифференцировке CD8<sup>+</sup> Т-клеток в цитотоксические Т-клетки. IL-6 отдельно или в сочетании с другими цитокинами способствует дифференцировке клеток Т-хелперов 1, Т-хелперов 17 (Th17 продуцируют IL-17) и T follicular helper (Tfh) в лимфоидной ткани. Tfh, генерируемый предшественниками CD4<sup>+</sup> Т-клеток, участвует в дифференцировке антигенспецифических В-лимфоцитов в клетки памяти. Непрерывный синтез избытка IL-6 приводит к гипергаммаглобулинемии и продукции аутоантител. IL-6 также ингибирует TGF- $\beta$ -индуцированную регуляторную дифференцировку Т-клеток [23–25].

IL-6 является основным индуктором синтеза белка в острой фазе посредством стимуляции гепатоцитов [26]. Белки острой фазы, стимулируемые IL-6, включают С-реактивный белок (СРБ),

фибриноген, амилоидный белок, гаптоглобин и гемопексин. Повышение уровня амилоидного белка и СРБ связано с атеросклерозом [27]. Считается, что реакция острой фазы является полезной реакцией, которая мобилизует защиту хозяина от бактериальных патогенов [28]. Еще одним доказательством его воспалительного влияния является хемотаксическая активность IL-6 для нейтрофилов и макрофагов [29]. Способность активировать эндотелиальные клетки и индуцировать выработку хемокинов, экспрессию молекул адгезии в совокупности способствует высокой атерогенной и воспалительной активности [30]. Иммуногистохимические исследования показывают высокую экспрессию IL-6 в богатых макрофагами областях плечевых зон коронарных бляшек в пораженных коронарных артериях человека [31]. IL-6 способствует активации эндотелиальных клеток и индуцирует экспрессию молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин в эндотелиальных клетках путем трансигнализирования [32]. Молекулы адгезии, продуцируемые эндотелиальными клетками, выстилающими артериальную стенку, являются ключевым фактором в развитии атеросклероза, поскольку они рекрутируют моноциты, которые трансигрируют, оседают в субэндотелии в виде макрофагов и превращаются в пенные клетки [33]. Рядом авторов (Erzen B, Sabovic M et al.) отмечена корреляция между уровнем IL-6 и эндотелиальной дисфункцией, определяемой по расширению плечевой артерии у молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда [34].

IL-6 также действует противовоспалительным образом, ингибируя выработку фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  и IL-1 [35]. Вливание рекомбинантного человеческого IL-6 в низкой дозе молодым здоровым добровольцам мужского пола способствовало синтезу двух противовоспалительных цитокинов: агониста рецептора IL-1 (IL-1ra) и IL-10 [36]. IL-6 также индуцирует тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (TIMP) 1, который препятствует активности коллагеназы и, следовательно, обладает антипротеолитической активностью [37].

Несмотря на свои противовоспалительные свойства, IL-6 в целом оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Уровень IL-6 увеличивается с возрастом и связан с более высокой смертностью у людей возрасте старше 65 лет как от сердечно-сосудистых, так и от других причин [38], при этом у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом преждевременной ИБС уровень IL-6 в плазме был выше, чем у их ровесников, не имеющих отягощенного семейного анамнеза ( $p < 0,001$ ) [39].

Повышение уровня IL-6 у пациентов с ишемической болезнью сердца в целом ряде исследований рассматривается как маркер воспаления, связанный с сердечно-сосудистым риском [40, 41]. Наиболее подробно этот вопрос изучался в исследовании Fisman et al., в котором было по-

казано, что у больных с ранее подтвержденной ИБС, наблюдаемых в течение 6 лет, более высокий уровень IL-6 был связан с наиболее неблагоприятным прогнозом. В этом исследовании каждое увеличение IL-6 на 1 пг/мл было связано с увеличением отношения шансов последующего ИМ или внезапной смерти до 1,70 (95% ДИ: 1,23–2,45) [42]. Результаты этого исследования подтверждаются данными работы Joan Walter et al., которые показали, что концентрация IL-6 является сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Так, например, пациенты с концентрациями IL-6 выше медианы имели значительно более высокую вероятность сердечно-сосудистой смерти (4% против 1%,  $p < 0,001$ ) и смерти от всех причин (8% против 2%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами с концентрацией интерлейкина-6 ниже медианы (1,41 пг/мл) в течение двух лет наблюдения, при этом концентрация IL-6 была выше у пациентов с клинически значимой ИБС по сравнению с пациентами без нее (1,56 пг/мл против 1,30 пг/мл,  $p < 0,001$ ) [43]. Возможно, это объясняется тем, что уровень IL-6 может быть связан с наличием «мягких» (и с определенной вероятностью «нестабильных») бляшек в коронарных артериях. Поводом к такому предположению может служить результат исследования Lai Chun-li et al., в котором оценена взаимосвязь между характеристиками атеросклеротических бляшек и маркерами воспаления, такими как высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) и интерлейкин-6 (IL-6). Было обследовано 256 пациентов с подозрением на ОКС. Им проводилась 64-срезовая КТ-ангиография с целью определения структуры бляшек в пораженных коронарных артериях и диагностическая КАГ, а также определение уровней сывороточных hsCRP и IL-6. В ходе исследования пациенты были разделены на 4 группы: с мягкими бляшками, средними, кальцинированными и группу контроля. При сравнении уровней hsCRP и IL-6 в сыворотке крови у исследуемых групп пациентов обнаружилось, что средние значения у пациентов со стенотическим поражением коронарного русла были значительно выше, чем в контрольной группе (26 пг/мл против 7,65 пг/мл в группе контроля,  $p < 0,01$ ). Средние уровни сывороточных hsCRP и IL-6 в группе с мягкими бляшками и в группе со смешанными бляшками были значительно выше, чем в группе с кальцинированными бляшками (26,82 пг/мл против 13,26 пг/мл,  $p < 0,01$ ) [44].

Аналогичная связь повышенного уровня IL-6 с наличием значимого стенозирования коронарных артерий была описана в работе I. Gotsman et al., при этом также была выявлена положительная корреляция повышенного уровня IL-6 с индексом Gensini score при обследовании более чем 200 пациентов [45].

Вместе с тем хроническое повышение сывороточного IL-6 было связано не только с риском

развития коронарного атеросклероза, но и с прогрессированием каротидного атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Это было показано в проспективном исследовании S. Okazaki et al., в котором наблюдали 210 пациентов с одним и более факторами сосудистого риска в течение 9 лет. Тяжесть атеросклеротического поражения сонной артерии оценивали по средней-максимальной толщине комплекса интима-медиа (mmIMT) в динамике каждые 3 года. Прогрессирование mmIMT положительно коррелировало как с уровнем hsCRP ( $p = 0,001$ ), так и с уровнем IL-6 ( $p < 0,001$ ), однако только уровень IL-6 был независимым предиктором прогрессирования брахиоцефального атеросклероза [46].

IL-6 может оказывать прямое проатерогенное действие на процессы, связанные с развитием и прогрессированием атеросклероза. Проатерогенные эффекты включают стимуляцию пролиферации гладких мышц сосудов [47], активацию эндотелиальных клеток и активацию тромбоцитов [48], высокие уровни IL-6 также связаны с низким уровнем ЛПВП [49].

Однако нужно понимать, что биологическое действие IL-6 зависит от клеток-мишеней и пути передачи сигнала между цитокинами и клеткой. В процессе передачи сигнала участвуют не только мембранные рецепторы, но и их растворимые формы. В связи с чем в последнее время появился интерес к изучению комплексного взаимодействия IL-6 с его белком трансдуктором gp130 посредством мембранных и растворимых рецепторов. Так, Schuett et al. изучали роль транссигнального пути передачи сигнала IL-6 и показали важную роль этого механизма в проатерогенных свойствах IL-6. Они использовали гибридный белок растворимого ингибитора транспередачи сигналов IL-6 gp130 (sgp130Fc) для блокирования транссигнальных процессов у мышей, склонных к атеросклерозу. Авторы обнаружили, что лечение этим гибридным белком уменьшает прогрессирование атеросклеротического поражения, что сопровождалось уменьшением экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия и уменьшением количества макрофагов в стенке аорты [50]. В дальнейшем изучалась связь между циркулирующими уровнями растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) и растворимого gp130 (sgp130) с риском развития инфаркта миокарда и изучалось взаимодействие между sIL-6R и sgp130. В популяционном исследовании случай-контроль SHEEP повышенные концентрации sIL-6R (значение  $> 75$ -го перцентиля) были связаны с повышением частоты возникновения ИМ, с учетом поправки, ОШ 1,4 (95% ДИ: 1,1–1,8), а очень высокие ( $> 90$ -го перцентиля) уровни sgp130 обладали протективным эффектом и были связаны со снижением частоты возникновения ИМ (ОШ 0,7; 95% ДИ: 0,5–0,9), при этом оба показателя были

независимыми предикторами, т. к. анализ данных проводился с учетом других факторов риска развития ИМ [51].

Аналогичные данные были получены и в работе A. Korotaeva et al., в которой в двух группах больных – с атеросклеротическим поражением коронарных артерий ( $n = 128$ ) и с интактными коронарными артериями ( $n = 48$ ) – измеряли уровни IL-6, sIL-6R и sgp130 в плазме и оценивали степень тяжести коронарного атеросклероза как по количеству пораженных артерий, так и по индексу Gensini score. Было показано, что концентрация sgp130 в сыворотке крови у пациентов со стабильной ИБС обратно пропорциональна тяжести коронарного повреждения, а низкий уровень sgp130 может служить дополнительным показателем тяжести коронарного атеросклероза [52]. Таким образом, в настоящее время роль IL-6 подтверждена результатами клинических и экспериментальных исследований, при этом становится понятным, что только комплексное изучение IL-6 в системе IL-6/IL-6R/gp130 позволяет открывать новые данные о его роли в развитии патологии.

## Заключение

Воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза, т.к. способствует не только формированию бляшки, но и, весьма вероятно, играет определенную роль в ее нестабильности, что приводит к развитию различных сердечно-сосудистых событий. Данные клинических исследований подтверждают, что IL-6 оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Повышенные уровни IL-6 увеличиваются с возрастом, связаны с более высокой смертностью и могут рассматриваться как маркер воспаления. Учитывая важность роли IL-6 в процессах атерогенеза, представляется обоснованным дальнейшее изучение механизмов его регуляции в плазме крови. Полученные результаты могут быть использованы для поиска новых подходов в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов: отсутствует. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

## Список литературы

1. Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kashiwamura S, Shimizu K, Nakajima K, Pyun KH, Kishimoto T. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc Nat Acad Sci USA*. 1985; 82: 5490-5494.
2. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A. Complementary DNA for a novel human Interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986; 324 (6092): 73-76.
3. Somers W, Stahl M, Seebra JS. 1.9 A crystal structure of Interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. 1997; 16: 989-997.
4. Dayer J, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the Interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010; 49: 15-24.
5. Cron L, Allen T, Febbraio M A. The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis. *J Exp Biol*. 2016; 219 (Pt 2): 259-265.
6. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, Muller-Newen G, Grotzinger G, Rosse-John S, Shiller J. Plasticity and cross-talk of Interleukin 6-type cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2012; 23: 85-97.
7. Rose-John S. The soluble Interleukin 6 receptor: Advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102: 591-598.
8. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26: 475-487.
9. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human Interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science*. 1988; 241: 825-858.
10. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grotzinger J, Seegert G. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11: 613-624.
11. Waetzig GH, Chalaris A, Rosenstiel P, Suthaus J, Holland C, Karl N, Valles Uriarte L, Till A, Shiller J, Grotzinger J, Rose-John S, Seegert D. N-linked glycosylation is essential for the stability but not the signaling function of the Interleukin-6 signal transducer glycoprotein 130. *J Biol Chem*. 2010; 285: 1781-1789.
12. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of Interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003; 374: 1-20.
13. Schindler C, Darnell JE Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Ann Rev Biochem*. 1995; 64: 621-652.
14. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015; 34: 75-82.
15. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014; 70: 11-20.
16. Horiuchi S, Koyanagi Y, Zhou Y, Miyamoto H, Tanaka Y, Waki M, Matsumoto A, Yamamoto M, Yamamoto N. Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism. *Eur J Immunol*. 1994; 24: 1945-1948.
17. Rebouissou C, Wijdenes J, Autisser P, Tarte K, Costes V, Liautard J, Rossi J-F, Brochbier J, Klein B. A gp130 interleukin-6 transducer-dependent SCID model of human multiple myeloma. *Blood*. 1999; 91: 4727-4737.
18. Nazaraki M, Yasukawa K, Saito T, Obsugi Y, Fukui H, Koishihara Y, Yancopoulos GD, Taga T, Kishimoto T. Soluble forms of the in - terleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membraneanchored gp130. *Blood*. 1993; 82 (4): 1120-1126.
19. Jostock T, Mollberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, Fischer M, Neurath MF, Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem*. 2001; 268 (1): 160-167.
20. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993; 54: 1-78.
21. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005; 175 (6): 3463-3468.
22. Reiss AB, Siegert NM, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin Lipidology*. 2017; 12 (1): 14-23.
23. Okada M, Kitabara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kashimoto T. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol*. 1988; 141: 1543-1549.
24. Craft JE. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 337-347.
25. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441: 235-238.

26. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H. Impaired immune and acute phase responses in Interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994; 368: 339-342.
27. Thompson JC, Jayne C, Thompson J, Wilson PG, Yoder MH, Webb N, Tannock LR. A brief elevation of serum amyloid A is sufficient to increase atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2015; 56: 286-293.
28. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265: 621-636.
29. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003; 24: 25-29.
30. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Hematol*. 2001; 115: 3-12.
31. Schieffler B, Schieffler E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and Interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000; 101: 1372-1378.
32. Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguet JM, Wang WC, Unger E, Rose-John S, von Andrian UH, Baumann H, Evans SS. Fever-range thermal stress promotes lymphocyte tracking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nat Immunol*. 2006; 7: 1299-1308.
33. Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET. Inhibition of  $\alpha_4$  integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation*. 1998; 97: 75-81.
34. Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, Keber I. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. *Cardiology*. 2007; 107: 111-116.
35. Starkie R, Ostrowski SR, Jaufred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J*. 2003; 17: 884-846.
36. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen VK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: 433-437.
37. Lotz M, Guerne PA. Interleukin-6 induces the synthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases-1/erythroid potentiating activity (TIMP-1/EPA). *J Biol Chem*. 1991; 266: 2017-2020.
38. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated Interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106: 506-512.
39. Lefkou E, Fragakis N, Ioannidou E, Bounda A, Theodoridou S, Klonizakis P, Garipidou V. Increased levels of proinflammatory cytokines in children with family history of coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010; 33: 6-10.
40. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997; 78: 273-277.
41. Zakai NA, Katz R, Jenny NS, Psaty BM, Reiner AP, Schwartz SM, Cushman M. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1128-1135.
42. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, Tanne D, Matas Z, Tenenbaum A. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 14-18.
43. Walter J, Tanglay Y, du Fay de Lavallaz J, Strebel I, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Doerflinger S, Puelacher C, Nestelberger T, Wussler D, Amrein M, Badertscher P, Todd J, Rentsch K, Fabrini G, Jeger R, Kaiser C, Reichlin T, Mueller C. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019; 275: 20-25.
44. Lai CL, Ji YR, Lui XN, Xing GP, Zhao JQ. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin Med J*. 2011; 124 (16): 2452-2456.
45. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Soskolne A, Lotan C. Serum Cytokine Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Associated with the severity of Coronary Artery Disease: Indicators of an Active Inflammatory Burden. *IMAJ*. 2008; 10: 494-498.
46. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Association of Interleukin-6 With the Progression of Carotid Atherosclerosis A 9-Year Follow-Up Study. *Stroke*. 2014; 45: 2924-2929.
47. Kahn A, Jing N, Li JH, Lan HY, Nakagawa G, Obasbi R, Johnson RJ. Role of JAK/STAT pathway in IL-6-induced activation of vascular smooth muscle cells. *Am J Nephrol*. 2004; 24: 387-392.
48. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2482-2494.
49. Zuliani G, Volpato S, Blu A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Paolisso G, Fellin R, ferrucci L. High Interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community - dwelling older adults: the inchianti study. *Atherosclerosis*. 2007; 192: 384-390.



50. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema V, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tiedge UG, Sbieffer B, Grote K. Transsignaling of Interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 281-290.
  51. Velasques IM, Golabkesb Z, Kallberg H, Leander K, de Faire U, Gigante B. Circulating levels of Interleukin 6 soluble receptor and its natural antagonist, sgp130 and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2015; 240 (2): 477-481.
  52. Korotaeva AA, Samoilova EV, Shuvalova YU, Cheburnova DA, Zhitareva IV. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers.* 2018; 23 (6): 527-532.
-