

Влияние компонентов системы интерлейкина-6 на развитие атеросклероза коронарных артерий

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0005

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

ФГБУ «НИМЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва

Для цитирования: Каминный Александр Иванович ORCID – 0000-0003-3975-3432, Москаленко Светлана Александровна ORCID – 0000-0003-3704-2733, Шувалова Юлия Андреевна ORCID – 0000-0003-0189-2939. Влияние компонентов системы интерлейкина-6 на развитие атеросклероза коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;2(47):33–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0005

Абстракт

Цель. Провести комплексную оценку взаимодействия компонентов системы интерлейкина-6 (ИЛ-6) с атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с документированным поражением коронарных артерий (КА) (n=387) и с интактными КА (n=92). Содержание в плазме ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 и растворимого гликопротеида 130 (sgp130) определяли методом ELISA с использованием набора R&D Systems VR Minneapolis, MN.

Результаты. Уровни ИЛ-6 были значительно выше у пациентов с пораженными КА, чем в группе контроля (3,58 vs 2,04 пг/мл; $p < 0,009$), тогда как уровень sgp130 в плазме был достоверно ниже (317 vs 361 нг/мл; $p < 0,006$). Сравнимые группы по уровню растворимого рецептора ИЛ-6 достоверно не различались (56,4 vs 55,8 нг/мл; $p < 0,088$). При однофакторном регрессионном анализе выявлена ассоциация атеросклеротического поражения КА как с уровнем ИЛ-6 (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,6-8,0), так и с уровнем sgp130 (ОШ=0,34; 95% ДИ: 0,16–0,72). При проведении многофакторного регрессионного анализа с коррекцией на традиционные факторы риска ассоциации коронарного атеросклероза с уровнем ИЛ-6 выявлено не было (ОШ=3,3; 95% ДИ: 0,87–12,3), при этом ассоциация с уровнем sgp130 сохранялась (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,06–0,8). Для понимания взаимодействия между уровнями ИЛ-6 и sgp130 с атеросклеротическим поражением КА был проведен корреляционный анализ методом парных и частных корреляций. При анализе парных корреляций выявлена прямая корреляция коронарного атеросклероза с уровнем ИЛ-6 ($r=0,17$; $p=0,023$) и обратная корреляция с уровнем sgp130 ($r=-0,22$; $p=0,006$). При анализе частных корреляций взаимосвязь коронарного атеросклероза с уровнем ИЛ-6, контролируемая по уровню sgp130 становится незначимой, при этом частная корреляция коронарного атеросклероза с уровнем sgp130, контролируемая по уровню ИЛ-6, сохраняет статистическую достоверность ($r=0,22$; $p=0,04$), то есть незначительно изменяется по сравнению с парной корреляцией.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что влияние на развитие атеросклеротического поражения КА оказывает не столько повышенный уровень ИЛ-6 в организме, сколько сниженный уровень sgp130.

Ключевые слова: интерлейкин-6; растворимый рецептор ИЛ-6; растворимая форма белка трансдуктора gp130; коронарный атеросклероз.

Effect of interleukin-6 system components on the development of coronary atherosclerosis.

AI Kaminsky, SA Moskalenko, YA Shuvalova

National Medical Research Centre of cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

To carry out a comprehensive assessment of the interaction between components of the interleukin-6 (IL-6) system and atherosclerotic coronary artery (CA) lesions.

Material and Methods. Patients with documented coronary artery disease (n=387) and intact coronary arteries (n=92) were included in the study. Plasma levels of IL-6, soluble IL-6 receptor, and soluble glycoprotein 130 (sgp130) were determined by ELISA using the R&D Systems VR Minneapolis, MN kit.

Results. IL-6 levels were significantly higher in patients with affected CA than in controls (3.58 vs 2.04 pg/mL; $p < 0.009$), whereas sgp130 levels were significantly lower (317 vs 361 ng/mL; $p < 0.006$); the groups did not differ in soluble IL-6 receptor levels (56.4 vs 55.8 ng/mL; $p < 0.088$). A univariate regression analysis revealed an association of atherosclerotic CA lesions with both IL-6 levels (OR=3.5; 95% CI: 1.6–8.0) and sgp130 levels (OR=0.34; 95% CI: 0.16–0.72). No association of coronary atherosclerosis with IL-6 levels was detected in a multivariate analysis corrected for traditional risk factors (OR=3.3; 95% CI: 0.87–12.3), while the association with sgp130 levels persisted (OR=0.22; 95% CI: 0.06–0.8). To understand the interaction between the levels of IL-6 and sgp130 with atherosclerotic CA lesions, a pairwise and partial correlation analysis was performed. Paired correlation analysis revealed a direct correlation of coronary atherosclerosis with IL-6 levels ($r=0.17$; $p=0.023$) and an inverse correlation with sgp130 levels ($r=-0.22$; $p=0.006$). When analyzing private correlations, the correlation between coronary atherosclerosis and IL-6 level controlled by sgp130 level becomes insignificant, while the private correlation between coronary atherosclerosis and sgp130 level controlled by IL-6 level maintains statistical validity ($r=0.22$; $p=0.04$).

Conclusions: The results suggest that the development of atherosclerotic lesion of the coronary artery is influenced not so much by the increased level of IL-6 in the body as by the decreased level of sgp130.

Keywords: Interleukin-6; soluble IL-6 receptor; soluble gp130 transducer protein; coronary atherosclerosis.

Введение

Атеросклероз – патофизиологический процесс, лежащий в основе многих хронических неинфекционных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, атеросклероз периферических сосудов. Сердечно-сосудистые заболевания до сих пор занимают первое место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. В 2019 г. в мире количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 523 миллиона, а количество смертей по их вине достигло 18,6 млн [1].

Неоспоримым остается факт, что в основе атеросклеротического процесса лежит воспаление, которое не только оказывает влияние на процесс развития атеросклеротического поражения, но и способствует его прогрессированию. Воспалительная реакция при атеросклеротическом поражении в основном обусловлена активацией центральной оси воспаления – взаимодействиями в системе интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) – ИЛ-6 – С-реактивный белок (СРБ). Недавно проведенное исследование CANTOS [2] с участием 10 061 человека показало, что у пациентов с уже хорошо контролируемые

уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) ингибирование ИЛ-1 β в каскаде воспалительной реакции (ИЛ-1 β – ИЛ-6 – СРБ) приводило к снижению риска повторных сердечно-сосудистых событий. Через 48 месяцев по сравнению с участниками, получавшими плацебо, у тех, кто получал канакинумаб в дозах 150 или 300 мг, наблюдалось снижение уровня ИЛ-6 и вЧСРБ на 35–40% без изменения уровней ХС-ЛНП или холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) ($p < 0,001$). Пациенты, получавшие канакинумаб, у которых во время лечения были достигнуты концентрации высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) < 2 мг/л, показали значительное снижение как сердечно-сосудистой смертности (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,56–0,85; $p=0,0004$), так и смертности от всех причин (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,58–0,81; $p < 0,0001$), в то время как у пациентов, достигших концентраций вЧСРБ ≥ 2 мг/л, значительного снижения этих конечных точек не наблюдалось [3]. Впоследствии были проведены исследования по изучению влияния лечения колхицином (противовоспалительным препаратом) на сердечно-сосудистые исходы, которые показали, что воздействие

на воспалительный процесс также приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых событий у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании COLCOT с включением 4745 пациентов колхицин не снижал уровни вЧСРБ, но предотвращал сердечно-сосудистые заболевания (ОР=0,77; 95% ДИ: 0,79–1,16; р=0,02) [4].

ИЛ-6 является частью центральной оси воспаления. Этот плейотропный цитокин находится в высокой концентрации в атеросклеротических бляшках человека [5]. Для внутриклеточной передачи сигнала и реализации провоспалительного действия необходимо образование комплекса ИЛ-6 с рецептором ИЛ-6 и корецептором, известным также как белок трансдуктор сигнала гликопротеин 130 (gp130), на поверхности клетки. Рецептор ИЛ-6 и gp130 имеют также растворимые формы. Эти компоненты системы ИЛ-6 оказывают разнонаправленное действие: растворимый рецептор ИЛ-6 позволяет активировать клетки, которые не экспрессируют на своей поверхности рецептор ИЛ-6, в то время как растворимый gp130 (sgp130) блокирует этот эффект.

Целью нашего исследования является комплексное изучение уровней ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 и sgp130 у больных коронарным атеросклерозом и их влияния на развитие атеросклеротического процесса.

Материал и методы

В исследование включались пациенты мужского и женского пола, имеющие показания для проведения рентгеноконтрастной коронарной ангиографии (доказанная или предполагаемая ИБС по результатам суточного мониторинга ЭКГ и/или нагрузочных тестов для оценки операционного риска при хирургических вмешательствах для подбора антиаритмической терапии).

Не включались пациенты, перенесшие острый коронарный синдром менее чем за 6 месяцев до начала исследования, подвергшиеся оперативному вмешательству в сроки менее чем за 6 месяцев до начала исследования, имеющие заболевания воспалительного характера (тяжелые хронические процессы или острые заболевания на момент включения), онкологическую патологию, и пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

Ангиографический анализ

Анализ полученных ангиограмм проводился с помощью системы количественного компьютерного анализа Axiom Artis (Siemens, Германия). При анализе полученных ангиограмм использовался количественный компьютерный анализ, выполнявшийся двумя независимыми операторами. Различия между измерениями составили менее 5%. При анализе ангиографических данных использовались следующие параметры: локализация сужения

в коронарных артериях, степень сужения артерии (процент стеноза), количество сужений в коронарных артериях.

Биохимические методы

Образцы венозной крови были получены натощак за 1 день до проведения КАГ. Образцы хранились в замороженном состоянии при температуре -70°C . Биохимический анализ крови включал определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КК), глюкозы, липопротеина (а) (Лп(а)), вЧСРБ. Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови было определено ферментативным колориметрическим методом. Содержание ХС-ЛВП определялось прямым методом. Содержание ХС-ЛНП рассчитывали, исходя из этих показателей по формуле Фридвальда: $\text{ХС-ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС-ЛВП})$ при условии, что уровень ТГ составлял менее 4,0 ммоль/л. Полученные данные выражали в ммоль/л. Все перечисленные показатели определяли на биохимическом анализаторе Hitachi 912 System (Roche, Швейцария). Содержание в плазме ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 и sgp130 определяли методом ELISA с использованием набора R & D Systems VR Minneapolis, MN. Чувствительность метода составила 0,7 пг/мл для ИЛ-6; 0,0065 нг/мл – для растворимого рецептора ИЛ-6 и 0,08 нг/мл – для sgp130.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. При сравнении групп по количественным признакам использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна–Уитни) методы. При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Для определения связи между параметрами использовались регрессионный анализ (однофакторная и многофакторная логистическая регрессия) и корреляционный анализ (парные и частные корреляции). Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и доверительного интервала (Mean; 95% ДИ), имеющие отличное от нормального распределение признака – в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Med (LQ; HQ)). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 479 пациентов – мужчины и женщины в возрасте от 51 до 82 лет, которым была проведена диагностическая коронароангиография. Были сформированы две

группы пациентов: 1 группа (n=387) – с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и 2 группа (n=92) – без поражения коронарного русла по данным коронароангиографии. Исходные

характеристики пациентов с пораженными коронарными артериями и контрольной группы суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, данные лабораторных методов исследования

Показатель	Коронарный атеросклероз (n=387)	Контроль (n=92)	p-уровень
Пол (м%)	85	50	0,000001
Возраст (годы)	60 (54;66)	58 (56,3; 60,8)	0,19
АГ (%)	81	87	0,28
СД (%)	15	20	0,16
ИМТ (кг/м ²)	28 (26;31)	29 (27,9; 30,3)	0,58
Курение (%)	50	22	0,00001
Семейный анамнез(%)	28	31	0,3
Статины, (%)	90	71	0,00001
АЛТ (Ед/л)	22(16; 33)	23,5(16; 29)	0,9
АСТ (Ед/л)	21 (17; 26)	21 (19; 25)	0,32
КК (Ед/л)	93 (67; 128)	89 (66; 118)	0,43
ОХС (ммоль/л)	4,67 (4,06; 5,47)	5,4 (4,25; 6,17)	0,008
ТГ (ммоль/л)	1,49 (1,09; 2,08)	1,41 (1,08; 1,85)	0,24
ХС-ЛНП (ммоль/л)	2,97 (2,37; 3,79)	3,49 (2,41; 4,2)	0,04
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,08 (0,9; 1,27)	1,25 (1,05; 1,48)	0,00006
Лп(а) (мг/дл)	9,7 (4,9; 22,4)	11,5 (2,2; 24,1)	0,37
Глюкоза (ммоль/л)	5,24 (4,73; 5,8)	5,28 (4,8; 5,8)	0,75
вЧСРБ (мг/дл)	1,53 (0,9; 3,26)	1,95 (0,8; 4,25)	0,27

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КК – креатинфосфокиназа, Лп(а) – липопротеин (а), ТГ – триглицериды, ОХС – общий холестерин, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Группы были сопоставимы по основным клиническим и биохимическим параметрам, таким как возраст, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2 типа, отягощенный семейный анамнез, средние уровни АЛТ, АСТ, КК, ТГ, Лп(а), глюкозы, вЧСРБ. Мужчин оказалось достоверно больше в группе с атеросклерозом коронарных артерий, чем среди пациентов с интактными коронарными артериями (85% против 50%, $p=0,000001$), также как и курящих (50% против 22%, $p=0,00001$). Учитывая наличие сердечно-сосудистых заболеваний у всех пациентов, включенных в исследование, или подозрения на них, большинство больных в обеих группах получали статины: 90% – в группе с коронарным атеросклерозом и 71% – в группе интактных коронарных артерий. Уровень ОХС был достоверно ниже в группе пациентов с поражением коронарного русла по сравнению с группой

с интактными коронарными артериями (4,76 против 5,4 ммоль/л; $p=0,008$), так же как и уровень ХС-ЛНП (2,97 против 3,49 ммоль/л; $p=0,004$), что связано с более интенсивным режимом гиполипидемической терапии в группе пациентов с атеросклерозом. Уровни ИЛ-6 были значительно выше у пациентов в группе с пораженными коронарными артериями, чем в группе контроля (3,58 vs 2,04 пг/мл; $p=0,009$) (рис. 1), тогда как уровень sgp130 в плазме был достоверно ниже (317 vs 361 нг/мл; $p=0,006$) (рис. 2). Сравнимые группы по уровню растворимого рецептора ИЛ-6 достоверно не различались (56,4 vs 55,8 нг/мл; $p=0,88$) (рис. 3).

Для выявления взаимосвязи уровней ИЛ-6 и sgp 130 с коронарным атеросклерозом был проведен регрессионный анализ. При однофакторном анализе была выявлена ассоциация атеросклеротического поражения коронарных артерий как

с уровнем ИЛ-6 (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,6–8,0), так и с уровнем sgp130 ОШ=0,34; 95% ДИ: 0,16–0,72). При проведении многофакторного регрессионного анализа с коррекцией на традиционные факторы риска развития атеросклероза (пол, возраст, статус

курения, наличие АГ и СД 2 типа) ассоциации коронарного атеросклероза с уровнем ИЛ-6 выявлено не было (ОШ=3,3; 95% ДИ: 0,87–12,3), при этом ассоциация с уровнем sgp130 сохранялась (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,06–0,8) (рис. 4).

Рисунок 1. Уровни ИЛ-6 у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла и с интактными коронарными артериями

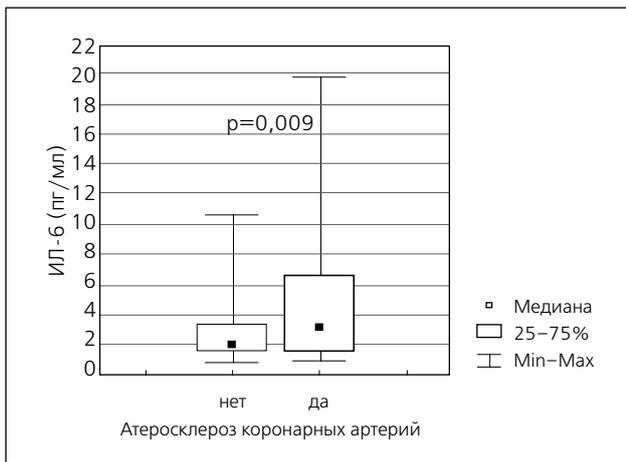


Рисунок 2. Уровни sgp 130 у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла и с интактными коронарными артериями

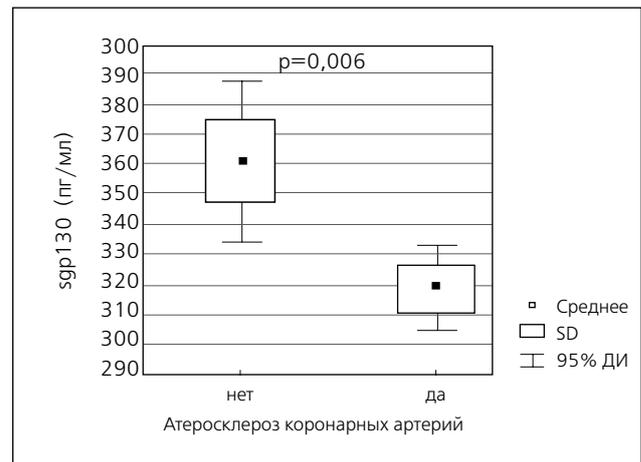


Рисунок 3. Уровни растворимого рецептора ИЛ-6 у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла и с интактными коронарными артериями

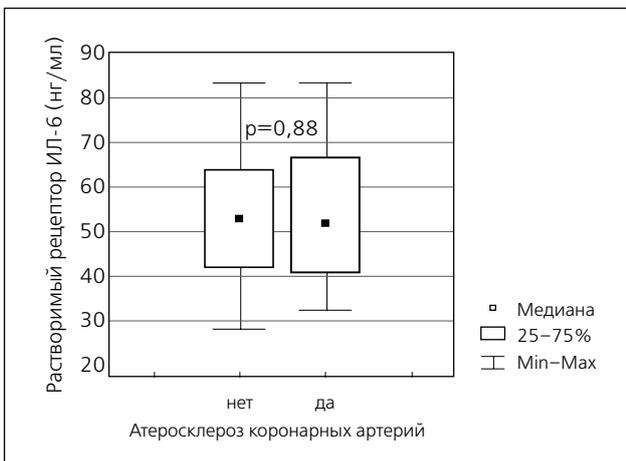
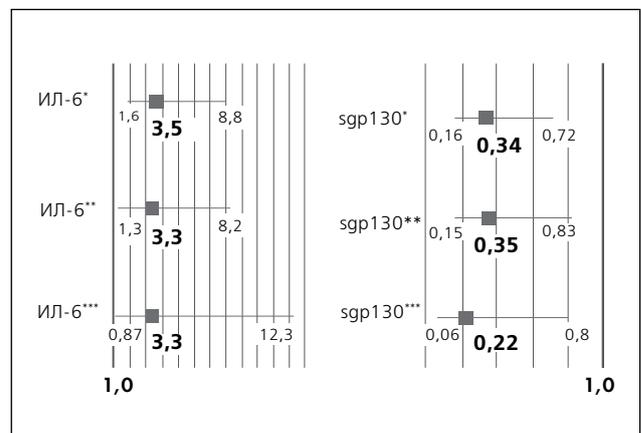


Рисунок 4. Ассоциация с коронарным атеросклерозом



Примечания: * Однофакторный анализ, ** многофакторный анализ: пол, возраст, статус курения, АГ, СД 2 типа, ИЛ-6 или sgp130, *** многофакторный анализ: пол, возраст, статус курения, АГ, СД 2 типа, ИЛ-6 и sgp130

Для понимания взаимодействия между уровнями ИЛ-6 и sgp130 с атеросклеротическим поражением коронарных артерий был проведен корреляционный анализ методом парных и частных корреляций. При анализе парных корреляций была выявлена прямая корреляция коронарного атеросклероза с уровнем ИЛ-6 ($r=0,17$; $p=0,023$) и обратная корреляция с уровнем sgp130 ($r=-0,22$; $p=0,006$). При анализе частных корреляций

взаимосвязь коронарного атеросклероза с уровнем ИЛ-6, контролируемая по уровню sgp130 (при фиксированном значении уровня sgp130), становится незначимой, при этом частная корреляция коронарного атеросклероза с уровнем sgp130, контролируемая по уровню ИЛ-6, сохраняет статистическую достоверность ($r=0,22$; $p=0,04$), то есть незначительно изменяется по сравнению с парной корреляцией (табл. 2).

Таблица 2. Корреляции уровней ИЛ-6 и sgp130 с коронарным атеросклерозом

	Корреляция с коронарным атеросклерозом		
	Парная корреляция (p-value)	Частная корреляция, контролируемая по	
		ИЛ-6	sgp130
ИЛ-6	0,17 (p=0,023)	–	0,17 (p = 0,12)
sgp130	-0,22 (p=0,006)	-0,22 (p=0,04)	–

Обсуждение

ИЛ-6 – это плейотропный цитокин, который может уменьшать или индуцировать воспаление, и это главным образом зависит от пути передачи сигнала [6]. Система ИЛ-6 состоит из цитокина ИЛ-6, его рецептора, находящегося на поверхности клеточной мембраны, и белка трансдуктора сигнала gp130, являющегося элементом мембраны всех клеток организма. Причем мембранный рецептор ИЛ-6 и белок трансдуктор сигнала gp130 имеют также растворимую форму – растворимый рецептор ИЛ-6 и sgp130 соответственно. Передача сигнала между ИЛ-6 и клеткой-мишенью осуществляется двумя способами: ИЛ-6 может взаимодействовать с клеткой непосредственно через мембраносвязанный рецептор ИЛ-6 – классический путь передачи сигнала, а также и через растворимый рецептор ИЛ-6 – трансигнальный путь [7, 8]. При классическом пути передачи сигнала активированный комплекс ИЛ-6 + рецептор ИЛ-6 на мембране клетки взаимодействует с белком трансдуктором gp130, расположенном также на мембране, и сигнал передается в клетку-мишень. Мембранный рецептор ИЛ-6 в основном обнаруживается в гепатоцитах и иммунных клетках, что ограничивает количество клеток, на которые нацелена классическая передача сигналов ИЛ-6 [7]. Считается, что классическая передача сигналов ИЛ-6 индуцирует реакцию белков острой фазы и оказывает гомеостатическое и противовоспалительное действие в организме [8]. При трансигнальном пути растворимый рецептор ИЛ-6 обеспечивает передачу сигналов ИЛ-6 в клетки, которые не способны экспрессировать на своей поверхности рецептор ИЛ-6. Сформированный комплекс ИЛ-6 + растворимый рецептор ИЛ-6 приобретает возможность взаимодействовать с gp130, расположенном на мембране этих клеток. При этом gp130 экспрессируется во всех клетках повсеместно, и передача сигналов через растворимый рецептор ИЛ-6 может активировать практически все клетки организма [7]. Предполагается, что трансигнализация ИЛ-6 в основном регулирует провоспалительные реакции в организме и может приводить к развитию хронического воспаления [8]. Для регулирования процесса трансигнализации существует защитный механизм – sgp130,

который циркулирует на относительно высоких уровнях (100–300 нг/мл) в сыворотке человека. Этот естественный антагонист предотвращает передачу сигналов путем связывания с комплексом ИЛ-6 + растворимый рецептор ИЛ-6, тем самым блокируя трансигнальный путь [9].

В настоящее время существуют многочисленные исследования, показывающие связь ИЛ-6 с развитием атеросклероза, в которых он является независимым предиктором развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений. Так, когортное исследование с участием 1514 пациентов на базе Датского научно-исследовательского центра профилактики и здоровья показало, что каждый из определяемых воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18, матриксная металлопротеиназа-9, растворимый лиганд CD40 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) связан с риском развития ИБС. Уровень ИЛ-6 был ассоциирован с повышением риска развития ИБС при коррекции на традиционные факторы риска (ОШ=1,26; 95% ДИ: 1,08–1,46) [10]. Проведенный метаанализ 29 проспективных исследований позволил авторам сделать вывод, что уровень ИЛ-6 связан с риском ИБС независимо от традиционных факторов риска (ОШ=1,25; 95% ДИ: 1,19–1,32) [10]. Nader Rifai с соавторами в исследовании с участием 100 мужчин с ангиографически подтвержденной ИБС получил значительное повышение уровня СРБ (3,4 против 1,5 мг/л; p < 0,0001) и ИЛ-6 (2,3 против 1,7 нг/л; p < 0,013) у пациентов с коронарным атеросклерозом по сравнению с группой контроля. Эти значения оставались значимыми после поправки на возраст, курение, артериальную гипертензию, СД2 и концентрацию липидов и гомоцистеина [14]. Подобные результаты получены в исследовании Agnethe Eltoft с соавторами с участием 703 пациентов, в котором изучалась взаимосвязь маркеров воспаления с возникновением и прогрессированием каротидного атеросклероза. Авторы пришли к выводу, что ИЛ-6 является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза каротидных артерий (ОШ=1,44; 95% ДИ: 1,12–1,85) [11]. В исследовании Kenny W.J. Lee с соавторами при изучении 1117 пациентов с ИБС было показано, что наряду с другими биомаркерами концентрация ИЛ-6 в сыворотке была независимым предиктором смерти, связанной с ИБС (ОР=2,57; 95% ДИ: 1,62–4,09) [12].

В то же самое время в других исследованиях этот факт не нашел подтверждения. В исследовании Joan Walter с соавторами с участием 1553 пациентов концентрация ИЛ-6 была выше у пациентов с функционально значимой ИБС по сравнению с пациентами без нее (1,56 против 1,30 пг/мл, $p < 0,001$), однако при многофакторном анализе ИЛ-6 не был независимым предиктором функционально значимой ИБС ($p=0,068$) [19]. Fraser A. с соавторами при исследовании пожилых британских женщин не получил убедительных доказательств связи между ИЛ-6 и возникновением ИБС после коррекции на установленные факторы риска ИБС [15]. Tuomisto с соавторами на кагорте больных из Финляндии проанализировал ассоциации СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α с ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью и показал, что ИЛ-6 не был значимым и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности [13]. Ritschel VN с соавторами изучал уровни циркулирующих ИЛ-6, sgp130, sIL-6R и С-реактивный белок (СРБ) у 989 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. В изучаемой популяции уровни ИЛ-6 также не были связаны с сердечно-сосудистыми событиями или смертностью от всех причин [16].

Возможно, такие результаты объясняются тем, что не принимались во внимание такие важные компоненты системы ИЛ-6, как sgp130. Подтверждением этому служат результаты работ, которые показали возможную протективную роль этого компонента в развитии атеросклероза. В исследовании случай-контроль, включающем 664 больных и группу контроля из 1062 участников показано, что очень высокие уровни (>90-го перцентиля) противовоспалительного sgp130 были связаны со снижением ОР инфаркта миокарда на 30% (ОШ=0,7; 95% ДИ: 0,5–0,9) [17]. У 176 пациентов со стабильной ИБС плазменные уровни ИЛ-6 были повышены, а уровни sgp130 снижены (314 нг/мл против 393 нг/мл, $p < 0,001$). При проведении многофакторного анализа с поправкой на классические факторы риска развития атеросклероза показатель sgp130 сохранял свою значимость (ОР=0,99%; ДИ: 0,981–1,0) [18].

Вместе с тем в указанных исследованиях не изучалась роль и сила атерогенного воздействия указанных факторов системы воспаления в комплексе: не были соотнесены силы воздействия и результаты взаимодействия таких разнонаправленных факторов атерогенеза, как атерогенный ИЛ-6 и антиатерогенный sgp130. Учитывая разнонаправленность действия указанных факторов на процесс развития атеросклероза, изучение комплексного их воздействия является необходимым для понимания происходящих процессов. Именно этой проблеме была посвящена наша работа.

Так же, как в предыдущих исследованиях, в нашей работе мы выявили положительную ассоциацию уровня ИЛ-6 с наличием атеросклероза при

проведении однофакторного анализа (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,6–8,0) и многофакторного с поправкой на классические факторы риска (пол, возраст, статус курения, наличие АГ и СД 2 типа) (ОШ=3,3; 95% ДИ: 1,3–8,2). Для sgp130 была выявлена отрицательная ассоциация этого показателя при однофакторном (ОШ=0,34; 95% ДИ: 0,16–0,72) и многофакторном анализе (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,15–0,83), что подтверждает его протективную роль в развитии атеросклероза. Однако при проведении анализа с участием классических факторов риска, а также как ИЛ-6, так и sgp130, оказалось, что только для sgp130 сохранялась отрицательная ассоциация с наличием атеросклероза (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,06–0,8), в то время как ассоциация с ИЛ-6 стала статистически незначимой (ОШ=3,3; 95% ДИ: 0,87–12,3), что говорит о ведущем влиянии sgp130 на связь уровня ИЛ-6 с атеросклерозом. Этот факт подтверждается результатами частной корреляции, контролируемой по sgp130, при которой корреляция ИЛ-6 с атеросклерозом также становится статистически незначимой ($p=0,12$). Таким образом, по-видимому, протективный эффект sgp130 превышает атерогенное действие ИЛ-6 и блокирует возможность реализации атерогенного эффекта повышенных значений ИЛ-6 при достаточно высоких значениях sgp130.

Выводы

Наше исследование подтверждает, что sgp130 в системе ИЛ-6 обладает антиатерогенным действием. Полученные результаты позволяют предположить, что влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения коронарного русла оказывает не столько повышенный уровень ИЛ-6 в организме, сколько сниженный уровень sgp130, и определение уровня sgp130 может стать новым маркером для прогнозирования заболеваемости и возможной мишенью лекарственной терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Список литературы / References

1. Roth GA, Mensab GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
3. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ. CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-328. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
4. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
5. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis.* 1996;127(2):263-271. doi: 10.1016/s0021-9150(96)05968-0.
6. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-888. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
7. Rose-John S. The soluble Interleukin 6 receptor: Advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):591-598. doi: 10.1002/cpt.782.
8. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(5):475-487. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.
9. Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, Ohsugi Y, Fukui H, Koishihara Y et al. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane anchored gp130. *Blood.* 1993;82(4):1120-1126. <https://doi.org/10.1182/blood.V82.4.1120.1120>
10. Kaptoge S, Sesasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578-89. doi: 10.1093/eurheartj/ehb367.
11. Rifai N, Joubran R, Yu H, Asmi M, Jouma M. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clinical Chemistry.* 1999;45(11):1967-1973. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.11.1967>.
12. Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromsø Study. *Atherosclerosis.* 2018; 271:1-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.005.
13. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, Frohlich JJ. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ.* 2006;174(4):461-466. doi: 10.1503/cmaj.050880.
14. Walter J, Tanglay Y, du Fay de Lavallaz J, Strebel I, Boeddinghaus J, Twerenbold R et al. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 15;275:20-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.029.
15. Fraser A, May M, Lowe G, Rumley A, Smith GD, Ebrahim S, Lawlor DA. Interleukin-6 and incident coronary heart disease: results from the British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):567-72. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.048.
16. Tuomisto K, Jousilabi P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa . C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):511-518. doi: 10.1160/TH05-08-0571.
17. Ritschel VN, Selje flot I, Arnesen H, Halvorsen S, Eritsland J, Fagerland MW, Andersen GIII. Circulating Levels of IL-6 Receptor and gp130 and Long-Term Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003014. doi: 10.1161/JAHA.115.003014
18. Velósquez IM, Golabkesb Z, Köllberg 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):477-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.014.
19. Korotaeva AA, SamoiloVA EV, Chepurnova DA, Zhitareva IV, Shuvalova YA, Prokazova NV. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers.* 2018;23(6):527-532. doi: 10.1080/1354750X.2018.1458151.