

Влияние компонентов системы интерлейкина-6 на тяжесть поражения коронарных артерий

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0006

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

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

Для цитирования: Шувалова Юлия Андреевна – ORCID 0000-0003-0189-2939, Москаленко Светлана Александровна – ORCID 0000-0003-3704-2733, Каминный Александр Иванович – ORCID 0000-0003-3975-3432. Влияние компонентов системы интерлейкина-6 на тяжесть поражения коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;3(48):48–54. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0006

Абстракт

Цель. Провести комплексную оценку взаимодействия компонентов системы интерлейкина-6 (ИЛ-6) с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла.

Материалы и методы. В исследование включены 479 пациентов, которым была выполнена коронароангиография. Содержание в плазме ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 и растворимого гликопротеида 130 (sgr130) определяли методом ELISA. Тяжесть коронарного атеросклероза определяли по количеству пораженных артерий и индексу GensiniScore.

Результаты. Уровни ИЛ-6 достоверно повышались с увеличением количества пораженных коронарных артерий (2,04 (1,54; 3,5) vs 3,13 (1,28; 4,78) vs 3,65 (1,86; 7,32) vs 3,51 (2,09; 7,25) пг/мл соответственно; $p=0,002$), уровни растворимого рецептора ИЛ-6 существенно не различались, а содержание sgr130 значительно уменьшалось (361 (332-390) vs 340 (308-371) vs 301 (275-328) vs 314 (289-338) нг/мл, $p=0,009$). Выявлена слабая положительная корреляция индекса GensiniScore с уровнем ИЛ-6 ($r = 0,15$, $p = 0,04$) и умеренная отрицательная корреляция с уровнем sgr130 ($r = -0,24$, $p < 0,002$). При проведении линейного регрессионного анализа ассоциации индекса GensiniScore с уровнем ИЛ-6 не выявлено ($\beta = 0,12$; $B = 0,86$; $p = 0,12$). Получена ассоциация индекса GensiniScore с уровнем sgr130 ($\beta = -0,19$; $B = -0,12$; $p = 0,01$), которая сохранялась статистически значимой по результатам многофакторного анализа после коррекции на пол, возраст, статус курения, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа и холестерин липопротеидов высокой плотности ($\beta = -0,17$; $B = -0,10$; $p = 0,03$), однако при проведении анализа с участием этих факторов, а также ИЛ-6 и sgr130, ассоциация sgr130 с индексом GensiniScore становится статистически незначимой ($\beta = -0,20$; $B = -0,12$; $p = 0,06$).

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что уровень sgr130 оказывает более выраженное влияние на тяжесть коронарного атеросклероза, чем уровень ИЛ-6, при этом, по-видимому, не будучи независимым предиктором, уровень sgr130 является важным дополнительным фактором риска тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Ключевые слова: интерлейкин-6; растворимый рецептор ИЛ-6 – sIL-6R; растворимый гликопротеин – sgr130; тяжесть коронарного атеросклероза; индекс GensiniScore.

Effect of the interleukin-6 system components on the severity of coronary artery disease.

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

National medical Research centre of cardiology named after academician E.I. Chazov of the ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

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

Materials and Methods: 479 patients who underwent coronary angiography were included in the study. Plasma levels of IL-6, soluble IL-6 receptor and soluble glycoprotein 130 (sgp130) were determined by ELISA. The severity of coronary atherosclerosis was determined by the number of affected arteries and the GensiniScore index.

Results: IL-6 levels increased significantly with increasing number of coronary arteries affected (2.04 (1.54;3.5) vs 3.13 (1.28;4.78) vs 3.65 (1.86;7.32) vs 3.51 (2.09;7.25) pg/ml, respectively; $p=0.002$), soluble IL-6 receptor levels were not significantly different and sgp130 levels were significantly decreased (361 (332-390) vs 340 (308-371) vs 301 (275-328) vs 314 (289-338) ng/mL, $p=0.009$). There was a weak positive correlation of the GensiniScore index with IL-6 levels ($r=0.15$, $p=0.04$) and a moderate negative correlation with sgp130 levels ($r=-0.24$, $p<0.002$). No association of GensiniScore index with IL-6 level was found in linear regression analysis ($\beta = 0.12$; $B = 0.86$; $p = 0, 12$). We obtained an association of the GensiniScore index with sgp130 levels ($\beta = -0.19$; $B = -0.12$; $p = 0.01$), which remained statistically significant by multivariate analysis after adjustment for sex, age, smoking status, arterial hypertension, type 2 diabetes and high-density lipoprotein cholesterol ($\beta = -0.17$; $B = -0.10$; $p = 0.03$), but the association of sgp130 with the GensiniScore becomes statistically insignificant ($\beta = -0.20$; $B = -0.12$; $p = 0.06$) when these factors as well as IL-6 and sgp130 are included in the analysis.

Conclusions: Our results suggest that sgp130 levels have a more pronounced effect on coronary atherosclerosis severity than IL-6 levels, with sgp130 levels appearing to be an important additional risk factor for coronary atherosclerotic lesion severity without being an independent predictor.

Keywords: Interleukin-6; soluble IL-6 receptor; soluble glycoprotein gp130; severity of atherosclerosis, index GensiniScore.

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется довольно высокой во всем мире, что может быть обусловлено в том числе бессимптомным течением и прогрессированием атеросклероза. В настоящее время проводятся многочисленные исследования для уточнения значимости уже известных факторов риска развития атеросклероза, а также с целью выявления новых биомаркеров, которые могут быть кандидатами в факторы риска образования и прогрессирования атеросклероза. Это особенно важно в первичной профилактике и своевременном лечении для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной причиной смертности во всем мире (17,9 миллиона смертей в год) и затрагивает примерно 126 миллионов человек в мире (1,72% или 1655 на 100 000 человек) [1]. В большинстве случаев ИБС связана с атеросклеротическим поражением коронарного русла, при котором прогрессирование эндотелиальной дисфункции, внутрисосудистого воспаления и тромбоза приводит к образованию бляшек и может привести к летальным последствиям. В течение длительного времени воспаление рассматривается в качестве одного из факторов

риска, который способствует возникновению и прогрессированию атеросклеротического процесса [2]. В связи с этим вполне логично, что воздействие на данный фактор риска с помощью терапии противовоспалительными препаратами у пациентов со стабильной ИБС продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [3]. Целью нашего исследования является изучение комплексного влияния компонентов системы интерлейкина-6 (ИЛ-6), таких как ИЛ-6, растворимый рецептор ИЛ-6 и растворимый гликопротеид 130 (sgp130), на тяжесть поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца, поскольку ИЛ-6 и sgp130 являются природными антагонистами друг другу и оказывают разнонаправленное действие – атерогенное у ИЛ-6 и антиатерогенное у sgp130.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, имеющие показания для проведения коронароангиографии (КАГ).

Критериями исключения были предшествующий острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и оперативное вмешательство менее чем за полгода до включения в исследование, а также воспалительные заболевания, онкологический

анамнез и наследственные нарушения липидного обмена.

Ангиографический анализ. При анализе коронароангиограмм использовался количественный компьютерный анализ, проводимый двумя независимыми операторами. Различия между измерениями составили менее 5%. Оценивались степень сужения просвета сосуда, локализация и количество стенозов. Тяжесть коронарного атеросклероза определяли по количеству пораженных артерий и индексу GensiniScore, который отражает процент стеноза, локализацию и количество атеросклеротических сужений в коронарных артериях [4].

Биохимические методы. Забор венозной крови осуществлялся до проведения КАГ. Образцы хранились в замороженном состоянии при температуре -70°C . Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КК), глюкозы, липопротеина (а) (Лп(а)), содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 912 System (Roche, Швейцария). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровни ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 и sgp130 в плазме 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, Краскела-Уоллиса ANOVA) методы. При сравнении групп по качественному признаку использовался точный критерий Фишера. Для определения связи между параметрами использовались корреляционный анализ по Спирману, метод частных корреляций и регрессионный линейный анализ (однофакторная и многофакторная линейная регрессия).

Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и доверительного интервала (Mean; 95%CI), 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 в возрасте от 51 до 82 лет, которым была выполнена диагностическая КАГ, по данным

которой у 92 пациентов отсутствовали стенотические изменения коронарного русла и 387 пациентов имели атеросклеротическое поражение коронарных артерий различной степени тяжести.

Чтобы оценить наличие взаимосвязи между ИЛ-6, растворимым рецептором ИЛ-6, sgp130 и тяжестью коронарного атеросклероза, пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от количества пораженных коронарных артерий: 92 пациента – 0 артерий; 104 пациента с поражением 1 коронарной артерии; 118 пациентов с поражением 2 коронарных артерий; 165 пациентов с поражением 3 коронарных артерий. Уровни ИЛ-6 достоверно повышались с увеличением количества пораженных коронарных артерий: 2,04 (1,54; 3,5) пг/мл vs 3,13 (1,28; 4,78) пг/мл vs 3,65 (1,86; 7,32) пг/мл vs 3,51 (2,09; 7,25) пг/мл соответственно; $p = 0,002$ (рис. 1). Уровни растворимого рецептора ИЛ-6 существенно не различались в этих подгруппах: 55,84 (49,6-62,1) нг/мл vs 57,2 (45,1-69,3) нг/мл vs 57,8 (49,5-66,1) нг/мл vs 55,4 (48,02-62,8) нг/мл соответственно; $p = 0,96$ (рис. 2). В тоже время содержание sgp130 значительно уменьшалось с увеличением количества пораженных коронарных артерий: 361 (332-390) нг/мл vs 340 (308-371) нг/мл vs 301 (275-328) нг/мл vs 314 (289-338) нг/мл соответственно; $p = 0,009$ (рис. 3).

Индекс GensiniScore – это расчетный показатель тяжести коронарного атеросклероза. Он варьировал от 0 у больных без коронарного атеросклероза до 200 у пациентов с наиболее тяжелым поражением коронарных артерий по данным КАГ. Выявлена слабая положительная корреляция данного показателя с уровнем ИЛ-6 ($r = 0,15$, $p = 0,04$) и умеренная отрицательная корреляция с уровнем sgp130 ($r = -0,24$, $p < 0,002$), (рис. 4, 5). Взаимосвязи между уровнем растворимого рецептора ИЛ-6 и индексом GensiniScore выявлено не было.

Вместе с тем при проведении однофакторного линейного регрессионного анализа ассоциации индекса GensiniScore с уровнем ИЛ-6 выявлено не было ($\beta = 0,12$; $B = 0,86$; $p = 0,12$). Была получена ассоциация индекса GensiniScore с уровнем sgp130 ($\beta = -0,19$; $B = -0,12$; $p = 0,01$), которая сохранялась статистически значимой по результатам многофакторного анализа после коррекции на пол, возраст, статус курения, АГ, СД, ХС-ЛПВП ($\beta = -0,17$; $B = -0,10$; $p = 0,03$). Однако при проведении анализа с участием классических факторов риска, а также ИЛ-6 и sgp130 оказалось, что ассоциация sgp130 с индексом GensiniScore становится статистически незначимой ($\beta = -0,20$; $B = -0,12$; $p = 0,06$). Этот факт подтверждается результатами частной корреляции, контролируемой по уровню ИЛ-6, при которой корреляция sgp130 с индексом GensiniScore также становится статистически незначимой ($p = 0,12$), в то время как при контроле на классические факторы риска она сохраняет свою достоверность (табл. 1).



Рисунок 1. Уровни ИЛ-6 в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

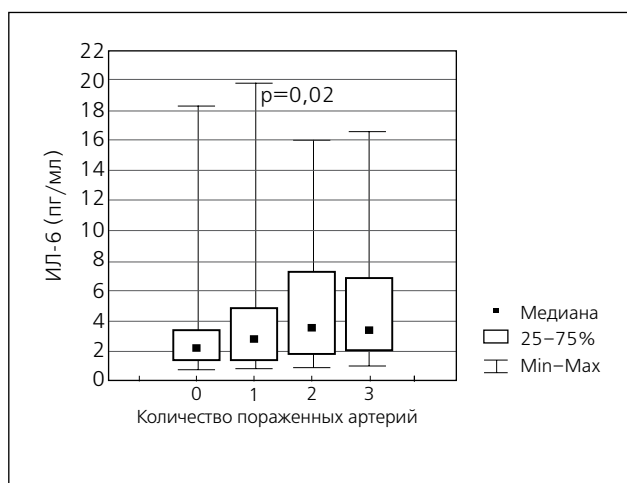


Рисунок 2. Уровни растворимого рецептора ИЛ-6 в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

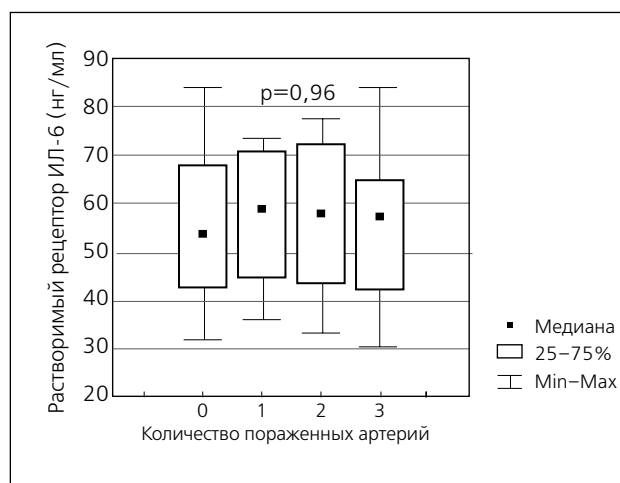


Рисунок 3. Уровни sgp130 в зависимости от количества пораженных коронарных артерий

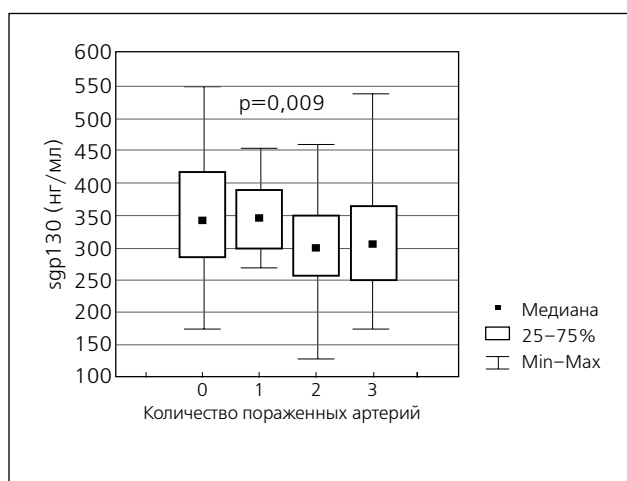


Рисунок 4. Корреляция уровня ИЛ-6 с индексом GensiniScore

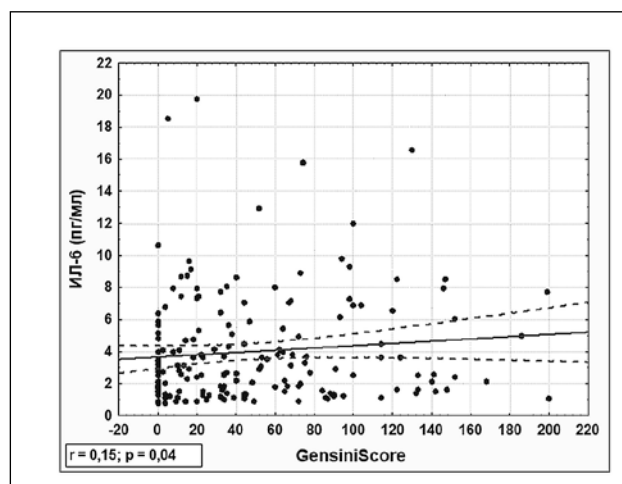


Рисунок 5. Корреляция уровня sgp130 с индексом GensiniScore

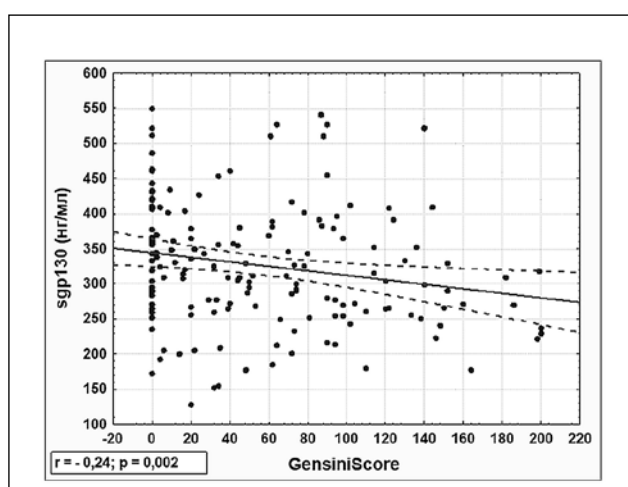


Таблица 1. Парные и частные корреляции уровня sgp-130 с индексом Gensini Score

	Корреляция с индексом GensiniScore		
	Парная корреляция (p-value)	Частная корреляция, контролируемая по	
		ИЛ-6	полу, возрасту, статусу курения, АГ, СД 2 типа, ХС-ЛПВП
sgp130	-0,24 (p = 0,002)	-0,19 (p = 0,061)	-0,18 (p = 0,027)

Обсуждение

Одной из основных причин сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз и его осложнения. Атеросклероз связан с поражением артерии, характеризуется накоплением липидов в субэндотелиальном слое и развитием фиброзной ткани с последующим сужением просвета сосуда [2]. Атеросклероз – сложный патофизиологический процесс, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, сопровождающееся модификацией липопротеидов, и хроническое воспаление, запускаящее целый ряд патологических процессов. Важная роль воспаления подтверждается наличием циркулирующих в крови провоспалительных маркеров [5], повышенный уровень которых ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. В ряде проведенных ранее крупных исследованиях была показана роль классических факторов риска не только в развитии атеросклероза, но и их связь с тяжестью атеросклеротического процесса. Так, например, Роттердамское проспективное популяционное когортное исследование, включающее 7983 мужчин и женщин в возрасте ≥ 55 лет, показало, что в подгруппе пациентов ($n=3409$), у которых были доступны данные по прогрессированию атеросклероза за 6,5 лет, такие факторы риска, как возраст, курение, общий холестерин и артериальная гипертензия, были сильными независимыми предикторами умеренного и тяжелого атеросклеротического процесса в различных сосудистых бассейнах, а наличие СД являлось предиктором только тяжелого прогрессирования атеросклероза [6].

Вместе с этим проведенные клинические исследования показали, что система воспаления также вносит весомый вклад в атерогенез. Так, например, ИЛ-6 является биомаркером смертности у больных с нестабильной ИБС [7], и повышение уровня ИЛ-6 тесно связано с будущими сердечно-сосудистыми событиями и смертностью от ИБС у пациентов со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда [8]. Он играет важную роль в регуляции каскада воспалительных реакций, которые способствуют развитию атеросклероза, поддерживает сосудистое воспаление, способствуя пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), дисфункции эндотелия, а также привлечению и активации медиаторов воспаления, что приводит к развитию атеросклеротических бляшек и их дестабилизации [9]. В зависимости от пути передачи сигнала ИЛ-6 обладает как противовоспалительными, так и провоспалительными свойствами. Предполагается, что классическая передача сигналов ИЛ-6 (посредством взаимодействия с мембранным рецептором) индуцирует реакцию белков острой фазы и оказывает гомеостатическое и противовоспалительное действие в организме, в то время как транс-сигнализация ИЛ-6 (взаимодействие с растворимым рецептором) в основном регулирует

провоспалительные реакции в организме и может приводить к развитию хронического воспаления [10]. В этой системе sgp130 является естественным циркулирующим антагонистом транс-сигнальной передачи ИЛ-6.

Для диагностики значимого поражения коронарных артерий используется коронароангиография (КАГ), с помощью которой, используя индекс GensiniScore, оценивают тяжесть атеросклеротического поражения сосудов. При расчете индекса GensiniScore учитывается не только степень стенозирования артерии, но также количество стенозов и их локализация, в связи с этим, с нашей точки зрения, этот показатель наиболее эффективно отражает тяжесть атеросклеротического поражения [4]. Однако, учитывая, что в некоторых исследованиях встречается метод оценки степени атеросклеротического поражения с подсчетом количества пораженных артерий, в нашей работе мы использовали оба метода оценки. Имеющиеся в литературе данные являются весьма противоречивыми по ассоциации ИЛ-6 и тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла.

Так, Xiaoyan Min и соавторы изучали связь ряда цитокинов с тяжестью поражения коронарного русла. В исследование были включены 200 пациентов, из которых только 45 были со стабильной стенокардией. При оценке выраженности атеросклероза по количеству пораженных коронарных артерий не было выявлено связи с уровнями цитокинов (фактор некроза опухоли α , ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-17). Вместе с тем уровень цитокинов коррелировал с индексом GensiniScore и был выше в группе, где этот показатель составил $\geq 38,5$, по сравнению с группой, где индекс GensiniScore был $< 38,5$ [11]. Аналогичные результаты были получены в работе I. Gotsman и соавторов, где однофакторный анализ показал, что уровень ИЛ-6 ассоциирован с выраженным поражением коронарных артерий (стеноз $> 70\%$) [12]. Существенным ограничением этой работы было небольшое количество включенных в нее пациентов ($n=119$). В то же время имеются работы, такие как исследование R. Sukhija и соавторов, где при обследовании 250 пациентов не было выявлено ассоциации уровня ИЛ-6 с тяжестью коронарного атеросклероза [13]. Результаты этой работы совпадают с данными нашего исследования, в котором мы выявили взаимосвязь уровня ИЛ-6 с количеством пораженных артерий и слабую корреляцию с индексом GensiniScore, но также не выявили ассоциации с этим показателем по данным линейного регрессионного анализа.

В указанных работах, как и в большинстве других подобных, изучались атерогенные эффекты ИЛ-6 и других цитокинов, но в последние годы стали появляться работы, в которых провоспалительные эффекты ИЛ-6 изучались в сочетании с противовоспалительными эффектами sgp130. Это, например, исследование Zhou M. с соавторами, в котором, как и в нашем исследовании, было



выявлено, что показатели индекса GensiniScore отрицательно коррелировали с уровнями sgr130, но в отличие от наших данных была также показана положительная ассоциация индекса GensiniScore с уровнями ИЛ-6. Имеющееся различие по ИЛ-6, возможно, объясняется особенностью выборки пациентов, куда включались только женщины, находившиеся в периоде постменопаузы [14]. Еще одно исследование, показавшее схожие результаты с нашим исследованием, – это пилотная работа на относительно небольшой выборке пациентов, где так же как и в нашей работе, была выявлена положительная корреляция уровня ИЛ-6 с количеством пораженных артерий и отрицательная корреляция уровня sgr130 с количеством пораженных артерий и индексом GensiniScore. Результаты однофакторного и многофакторного линейного регрессионного анализа также выявили связь между уровнями sgr130 и индексом GensiniScore [15]. В отличие от указанной работы мы оценили эффекты ИЛ-6 и sgr130, поместив их в одну модель многофакторного анализа вместе с традиционными факторами риска, при этом анализ показал, что ассоциация уровня sgr130 с индексом GensiniScore становится статистически незначимой при включении в модель уровня ИЛ-6, который, по-видимому, оказывает влияние на взаимосвязь уровня sgr130 и GensiniScore, что подтверждается результатами анализа частных корреляций.

Выводы. Учитывая, что уровень ИЛ-6 связан с количеством пораженных артерий и индексом GensiniScore, но не имеет с ним ассоциации по данным линейного регрессионного анализа, в то время как уровень sgr130 продемонстрировал взаимосвязь с тяжестью коронарного атеросклероза по данным всех видов анализа, в том числе и при многофакторной линейной регрессии с коррекцией на традиционные факторы риска, результаты нашего исследования позволяют предположить, что уровень sgr130 оказывает более выраженное влияние на тяжесть коронарного атеросклероза, чем уровень ИЛ-6, при этом, по-видимому, не будучи независимым предиктором, уровень sgr130 является важным дополнительным фактором риска тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Список литературы / References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, Al Katbeeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.
2. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(4):396-408. doi: 10.21037/cdt.2016.06.01.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
4. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51(3):606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
5. Libby P, Ridker Paul M., Attilio M. Inflammation and Atherosclerosis *Circulation.* 2002;105:1135-1143. doi: 10.1161/bc0902.104353.
6. van der Meer IM, del Sol AI, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk Factors for Progression of Atherosclerosis Measured at Multiple Sites in the Arterial Tree. *Stroke.* 2003;34(10):2374-2379.
7. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286(17):2107-2113. doi: 10.1001/jama.286.17.2107.
8. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):14-18. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.045.
9. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiology Rev.* 2014;22(3):147-151. doi: 10.1097/CRD.0000000000000021.

10. Moskalenko SA, Shuvalova YuA, Kaminsky AI. The role of the interleukin-6 system in the development of atherosclerosis. *atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;2(39):5-11. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001. In Russian. (Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминский А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемия. 2020;2(39):5-11. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001).
11. Min X, Lu M, Tu S, Wang X, Zhou C, Wang S, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2017;4013685. doi: 10.1155/2017/4013685.
12. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum Cytokine Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Associated with the severity of Coronary Artery Disease: Indicators of an Active Inflammatory Burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494-498.
13. Sukhija R, Fadi I, Garza L, Fink L, Scott M, Aude W, et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):879-884. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.032.
14. Zhou M, Dai W, Cui Y, Liu H, Li Y. Associations between the IL-6-neutralizing sIL-6R-sgp130 buffer system and coronary artery disease in postmenopausal women. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):379. doi: 10.21037/atm.2020.02.27.
15. 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.