

## ЦИТОКИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ИММУНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВТОРИЧНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Радаева О.А.<sup>1</sup>, Костина Ю.А.<sup>1</sup>, Еремеев В.В.<sup>1</sup>, Искандярова М.С.<sup>1</sup>,  
Солодовникова Г.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: radaevamed@mail.ru

---

Данные о роли цитокинов в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), обобщенные в настоящем обзоре, подчеркивают значимость поиска места терапии, направленной на регулирование цитокиновых схем иммунопатогенеза гипертонии. Цель исследования: охарактеризовать спектр научных данных, отражающих иммунопатогенетический потенциал цитокиновой и антицитокиновой терапии при АГ. Поиск и анализ научных работ, посвященных заявленной теме «Цитокины в терапии артериальной гипертензии», опубликованных в период с 1940 по 2021 гг. и представленных в базах данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary. Ключевые слова: cytokines and hypertension therapy, anti-cytokine therapy for hypertension, interleukins and hypertension therapy, chemokines and hypertension therapy – были подобраны с учетом анализа публикаций, представленных в международных базах научного цитирования. По данным выполненного анализа наибольшее число исследований обозначают потенциальными мишенями цитокиновой и антицитокиновой терапии: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и IL-22, TNF, CCL2, IL-11, IL-9, IL-38, IL-10, TGF- $\beta$ . Основными препятствиями при разработке новых методов лечения на основе применения цитокиновых и антицитокиновых препаратов при АГ являются патофизиологическая гетерогенность иммуноопосредованных звеньев заболевания и плеотропность действия цитокинов.

---

Ключевые слова: цитокины, иммунотерапия, артериальная гипертензия (АГ), антицитокиновая терапия.

## CYTOKINES AS A POTENTIAL TARGET FOR IMMUNOTHERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND SECONDARY CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Radaeva O.A.<sup>1</sup>, Kostina Yu.A.<sup>1</sup>, Eremeev V.V.<sup>1</sup>, Solodovnikova G.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Mordovia State University, Saransk, e-mail: radaevamed@mail.ru

---

The data on the role of cytokines in the pathogenesis of hypertension, summarized in this review, emphasize the importance of finding a place for therapy aimed at regulating cytokine schemes of hypertension immunopathogenesis. Objective: to characterize the range of scientific data reflecting the immunopathogenetic potential of cytokine and anti-cytokine therapy in hypertension. Search and analysis of scientific papers on the stated topic «Cytokines in the treatment of arterial hypertension», published in the period from 1940 to 2021 and presented in the databases PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary. Keywords: cytokines and hypertension therapy, anti-cytokine therapy for hypertension, interleukins and hypertension therapy, chemokines and hypertension therapy, were selected taking into account the content analysis of publications presented in international scientific citation databases. According to the performed analysis, the largest number of studies indicate the potential targets of cytokine and anti-cytokine therapy: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 and IL-22, TNF, CCL2, IL-11, IL-9, IL-38, IL-10, TGF- $\beta$ . The main obstacle in the development of new methods of treatment based on the use of cytokine and anti-cytokine drugs in hypertension is the pathophysiological heterogeneity of the immunomediated links of the disease and the pleiotropy of the cytokine action.

---

Keywords: cytokines, immunotherapy, arterial hypertension (AH), anti-cytokine therapy.

Цитокины – система эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих физиологические и патофизиологические процессы организма, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы и ассоциированные с ними метаболические нарушения. Современные научные подходы, позволяющие изучить роль цитокинов при патологическом процессе на молекулярном уровне, обосновали цитокинзависимые основы инициации и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ).

АГ, являясь распространенной патологией, накладывает огромное экономическое бремя как на отдельных пациентов, так и на системы здравоохранения всех стран мира. Бесспорная значимость иммуноопосредованных звеньев патогенеза при прогрессировании гипертензии и развитии осложнений актуализировала поиск иммунотерапевтических подходов еще в начале 1940-х гг., были показаны антигипертензивные свойства введения гетерологичного ренина (т.е. эффективность рениновой вакцины) [1]. Эти результаты ознаменовали значительный прогресс в изучении иммунотерапевтических подходов при АГ. На сегодняшний день все более актуальны терапевтические цитокиновые мишени, но эффективность многих антицитокиновых и цитокиновых препаратов, продемонстрированная *in vitro* и в эксперименте на животных, не столь бесспорна при применении у человека. При этом невозможно говорить изолированно об иммунотерапии АГ без анализа схожих подходов при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), атеросклероза, инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так как схемы иммунопатогенеза во многом едины и определяют взаимоотяжеление патологического процесса. В будущем иммунотерапевтический подход может привести к разработке новых методов лечения АГ, в том числе и через блокирование ключевых цитокиновых мишеней, хотя риски отдаленных системных эффектов подобной терапии еще нужно изучать.

Цель исследования: охарактеризовать спектр научных данных, отражающих иммунопатогенетический потенциал цитокиновой и антицитокиновой терапии при АГ.

**Материалы и методы исследования:** поиск научных работ, посвященных заявленной теме «Цитокины в терапии артериальной гипертензии», опубликованных в период с 1940 по 2021 гг. и представленных в базах данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary. Ключевые слова: cytokines and hypertension therapy, anti-cytokine therapy for hypertension, interleukins and hypertension therapy, chemokines and hypertension therapy – были подобраны с учетом контент анализа статей, представленных в международных базах научного цитирования.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Современные методы лечения АГ блокируют симптомы и продлевают продолжительность жизни за счет снижения нагрузки на сердце, например за счет применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-блокаторов и др. Однако прогноз пациентов остается спорным даже при приверженности больного к современным фармакологическим методам лечения и достижении целевого уровня АД, учитывая сохранение субклинического прогрессирования за счет цитокиноопосредованных звеньев патогенеза.

Представленные ранее данные показали, что активация криопирин (NLRP3)

инфламмосомы является критическим регулятором пироптоза, участвующего в прогрессировании АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний за счет синтеза провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 $\beta$ . Рядом исследовательских групп было доказано, что блокирование инфламмосомного пути имеет клинические преимущества в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько типов ингибиторов активности NLRP3 были разработаны и валидированы в исследованиях клеточных культур и животных моделях с гипертензией. Сложная сигнализация инфламмосомы NLRP3 и связанного с ней пироптоза предлагает разнообразные мишени для ингибирования их активации, включая подавление восходящих сигналов инфламмосомы NLRP3, предотвращение сборки инфламмосомы NLRP3, ингибирование активации каспазы-1, а также нейтрализацию провоспалительных цитокинов, полученных за счет активности инфламмосомы. При разработке терапевтических подходов влияния на функцию инфламмосомы необходимо учитывать и циркадианные ритмы. Хроно-фармакологический подход, нацеленный на NLRP3, может иметь большую пользу для АГ [2]. Однако для потенциального внедрения указанных подходов в клиническую практику необходимы перспективные клинические испытания. Представители системы цитокинов как мишень для таргетной терапии при АГ были изучены в большом количестве исследований с позитивными результатами в эксперименте, но с наличием серьезных побочных эффектов. Полученные результаты, в первую очередь, доказывали значимость цитокин-опосредованных звеньев патогенеза гипертензии, но сложность заключается в выделении определенного фактора из комплекса иммунорегуляторных пептидов для терапевтического блокирования или стимулирования. Сообщалось, что терапевтическая делеция IL-6, IL-17 и IL-22 ослабляет индуцированную АТ II АГ, но на сегодняшний день преобладают клинические испытания таргетных методов, нацеленных на TNF и IL-1 $\beta$  [3].

TNF – это цитокин с плеотропным действием на эндотелий и кардиомиоциты [4, 5]. Соответствующие уровни TNF также могут быть необходимы для адекватного ремоделирования и восстановления тканей. Ранние исследования определили TNF в качестве потенциальной терапевтической мишени при АГ из-за его роли в качестве провоспалительного медиатора при сердечной недостаточности, но на сегодняшний день проведено несколько рандомизированных плацебо-контролируемых анти-TNF исследований. Исследование RENEWAL (Рандомизированная оценка Этанерцепта) и исследование АТТАСН (анти-TNF терапия при ХСН), включающее инфликсимаб, не показали протективных признаков терапии при сердечно-сосудистой патологии, а исследование АТТАСН выявило неблагоприятные эффекты анти-TNF лечения [6].

IL-1 $\beta$  является еще одной потенциальной цитокиновой мишенью для лечения сердечно-

сосудистых заболеваний из-за его ур-регуляции при сердечной недостаточности и значимой роли при АГ [7]. Исследование CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study) было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым изучением анти-IL-1 $\beta$  препаратов [8]. Все испытанные дозы оказали положительное влияние на воспалительную нагрузку, о чем свидетельствует уровень СРБ. Однако только самая высокая доза (150 мг) была успешной в снижении одной из основных конечных точек исследования – рецидива ИМ, в том числе в группе пациентов с гипертензией. В двух небольших клинических исследованиях у пациентов с АГ лечение анакинрой улучшило показатели систолической функции [9]. В малой группе пациентов терапия анакинрой снижала содержание в крови NT-proBNP, но не улучшало показатели кардиореспираторной функции [10]. Кроме этого, у больных ревматоидным артритом лечение анакинрой улучшало показатели функции эндотелия сосудов [11], что ценно при гипертензии. Таким образом, ингибирование IL-1 может быть перспективным в качестве терапии для субпопуляций пациентов с прогрессирующей АГ и ХСН, характеризующихся выраженной провоспалительной активацией, но требует длительного системного анализа с учетом плейотропных терапевтических эффектов.

Экспериментальные данные, демонстрирующие участие сигнальной системы IL-6 в патогенезе АГ, свидетельствуют о том, что лечение тоцилизумабом также может быть эффективным у данной категории пациентов. Однако клинические исследования, подтверждающие эту идею, отсутствуют. У пациентов с ревматоидным артритом без сердечно-сосудистых заболеваний тоцилизумаб снижал циркулирующие уровни NT-proBNP [12]. Данное открытие отражает кардиопротективные действия, которые могут замедлить прогрессирование АГ за счет блокирования вовлечения в патологический процесс миокарда. В ходе клинических испытаний II фазы была проверена эффективность тоцилизумаба в снижении ишемического повреждения миокарда при остром коронарном синдроме, в том числе на фоне повышенного АД. У пациентов с ИМ без подъема ST однократная доза тоцилизумаба, введенная до коронарографии, была безопасной и ослабляла высвобождение тропонина Т и системное воспаление [13]. Хотя блокада IL-6 снижала уровень СРБ в крови, уровни хемокинов CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) и CCL4 (C-C motif ligand 4) были повышены, что подчеркивает сложность действия IL-6 на воспалительные каскады [14].

Учитывая обширные данные, свидетельствующие о роли CCL2 (C-C motif ligand 2) в ремоделировании сосудистой стенки и дисфункции миокарда, CCR2 имеет многообещающие перспективы в качестве мишени для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Другие хемокины группы CC также могут быть вовлечены в рекрутирование провоспалительных лейкоцитов. Таким образом, комбинированное таргетирование нескольких хемокиновых

рецепторов СС может повысить эффективность подхода. Несмотря на десятилетия экспериментальной работы по биологии хемокинов, результатов изучения хемокиновой таргетной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях нет. Несмотря на установленную роль оси CCL2/CCR2 в ремоделировании миокарда, возникает ряд опасений относительно потенциальных эффектов их ингибирования. Во-первых, макрофаги не только оказывают провоспалительное действие, но и служат для подавления воспаления и стимуляции ангиогенеза. Экспериментальные исследования показали, что CCL2 может играть определенную роль в артериогенезе [15] – процессе, который может быть важен для сохранения перфузии миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью при перегрузке давлением. Таргетирование CCR2 не может избирательно ингибировать рекрутирование провоспалительных макрофагов, но способно нарушать нисходящие воспалительные реакции, которые определяют миграцию защитных субпопуляции лейкоцитов на фоне высокого давления в ткани органов-мишеней, как пример – Tregs [16].

Исследование ACCLAIM (Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy) было двойным слепым плацебо-контролируемым с использованием неспецифической иммуномодулирующей терапии [17]. Эта работа не выявила значительного снижения частоты госпитализаций или смертности у пациентов с АГ. Однако в некоторых популяциях, не имевших ранее ИМ и ХСН, наблюдалось значительное снижение первичных конечных точек (ИМ, ОНМК), что позволяет предположить определенную значимость данного подхода. Важно отметить, что механизмы иммуномодуляции в исследовании четко не определены, а влияние на уровень цитокинов не было проанализировано, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Последние годы предпринимаются попытки изучения терапевтического воздействия на менее «известные» цитокиновые мишени. Так, в клиническом исследовании M. Nakagawa с соавторами (2016) препарат на основе IL-11 указан как кардиопротективный компонент на фоне острого ИМ у пациента с АГ [18], но с проявлением вторичного избыточного фибрирования стенки сосудов. Будущие работы по изучению влияния анти-IL-11 терапии на животных моделях и, в конечном счете, в клинических испытаниях на людях определят, можно ли реализовать его потенциал, чтобы помочь миллионам пациентов во всем мире, страдающих фиброзными заболеваниями сосудов, почек и иных органов.

Получены данные о влиянии блокирования синтеза IL-9 на снижение АД. Уровень IL-9 значительно повышен как у пациентов с гипертензией, так и в мышинных моделях, индуцированных введением АТ II. Блокирование IL-9 значительно снижало воспалительную реакцию, предотвращало сосудистую дисфункцию и фенотипическую трансформацию гладкомышечных сосудистых клеток, что проявлялось снижением АД в животных моделях,

получавших АГ II. По мнению Y. Yang с соавторами, IL-9 может быть новой мишенью для лечения и профилактики развития АГ [19].

Y. Wei с соавторами в 2015 г. продолжили изучение вклада IL-38 в патологию ИМ у больных с повышенным АД, а также в животных моделях. Продемонстрировано, что введение рекомбинантного IL-38 приводит к блокированию кардиофиброза и улучшению функции левого желудочка [20]. Это наблюдение усилило значимость IL-36R и его антагонистов в потенциальной терапии при АГ. Аналогично, подкожное введение IL-1ra значительно уменьшало воспалительную реакцию, но не наблюдалось улучшения клинических исходов по сравнению с группой плацебо.

В научной литературе сообщается о трех независимых исследованиях, которые продемонстрировали уменьшение размеров повреждения после ОНМК на фоне повышенного АД после внутривенного или внутривентриального введения анти-ICAM-1 антител в животной модели [21]. Ингибирование ICAM-1 как потенциального компонента патогенеза ОНМК изучалось на клиническом уровне, но без убедительных результатов.

В животных моделях было показано, что введение IL-4 через 6 ч после ишемического инсульта (в течение 4 последующих недель) ассоциируется с улучшением функциональных и когнитивных характеристик головного мозга, но без различия в объеме поврежденной ткани по сравнению с контрольной группой [22]. По другим данным, введение IL-4 привело к уменьшению площади повреждения и улучшило поведенческие показатели через 14 дней после инсульта в мышинной модели [23].

Два независимых экспериментальных исследования показали, что внутривенное введение IL-10, а также постинсультный перенос гена IL-10 снижали размер повреждения головного мозга у крыс. Введение IL-10 оказывает нейропротекторное действие, но его применение в качестве нового препарата при терапии инсульта нуждается в дальнейшем изучении [24].

Опубликованы данные, что интраназальное введение TGF- $\beta$  приводило к значительному уменьшению объема повреждения головного мозга в модели ишемического инсульта мыши, аналогичные данные получены при внутримозговом введении данного цитокина. Другой подход был предпринят Руокко и его коллегами, которые показали, что введение антагониста TGF- $\beta$  определило прогреддиентное течение при ОНМК [25].

По результатам собственных исследований, включающих анализ патофизиологических связей 28 цитокинов с вазоактивными веществами, параметрами гемодинамики, частотой развития осложнений и иным, наиболее перспективной потенциальной мишенью для терапевтического воздействия выступают M-CSF и IL-1 $\alpha$  [26], но с учетом полиморфных вариантов генов данных цитокинов и их рецепторов. Это очень важный момент, так как ни

одна схема цитокиновой и антицитокиновой терапии не может быть эффективна без учета индивидуальной особенности развития заболевания, а также генотипических характеристик пациента. Вероятно, изучение цитокиновых механизмов гипертонии послужит основой создания новой классификации заболевания с учетом доминирующего цитокинового дисбаланса и обоснования сначала изучения, а затем применения определенной цитокиновой терапевтической схемы. Поиск индивидуальных мишеней для лечения больных с АГ, блокирование или стимулирование которых были бы безопасными и эффективными, – кропотливый и трудоемкий процесс, требующий объединения специалистов разных областей медицины, так как многообразие эффектов действия цитокинов трудно переоценить. Знания в данной области открывают новые научные и клинические перспективы.

**Заключение.** ЭАГ – мультифакториальная патология, объединяющая в патогенезе заболевания все органы и ткани, клетки которых становятся как продуцентами, так и реципиентами компонентов цитокиновой системы регуляции. Идея о том, что иммунная система и воспаление играют важную роль в гипертонии, имеет значимый исторический фундамент. Последние годы большое внимание уделяется раскрытию вклада как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в патогенез ЭАГ. Основными препятствиями при разработке новых методов лечения на основе применения цитокиновых и антицитокиновых препаратов при АГ являются патофизиологическая гетерогенность иммуноопосредованных звеньев заболевания и плеотропность действия цитокинов. Данные о роли цитокинов в патогенезе АГ, обобщенные в настоящем обзоре, подчеркивают актуальность поиска места терапии, направленной на регулирование цитокиновых схем патогенеза гипертонии. Это обеспечит персонализированные подходы при ведении пациента, а значит, повысит эффективность. Необходимо преодолеть существующие ограничения, которые заключаются в избирательном анализе тех или иных цитокиновых мишеней. Необходим комплексный сравнительный подход на основе построения на начальных этапах мультифакторных компьютерных моделей, которые требуют многосторонних фундаментальных данных об иммунопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а не только АГ.

### Список литературы

1. Garay-Gutiérrez N.F., Hernandez-Fuentes C.P., García-Rivas G., Lavandero S., Guerrero-Beltrán C.E. Vaccines against components of the renin-angiotensin system. Heart Fail Rev. 2021.

vol. 26. no. 3. P. 711-726. DOI: 10.1007/s10741-020-10033-1.

2. Pourcet B., Duez H. Circadian Control of Inflammasome Pathways: Implications for Circadian Medicine. *Front Immunol.* 2020. no.11. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01630/full> (дата обращения 25.06.2021) DOI:10.3389/fimmu.2020.01630.
3. Murphy S. P., Kakkar R., McCarthy C. P., Januzzi J. L. Inflammation in heart failure: JACC State-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. no. 75. P.1324-1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014.
4. Miao K., Zhou L., Ba H., Li C., Gu H., Yin B., Wang J., Yang X.P., Li Z., Wang D.W. Transmembrane tumor necrosis factor alpha attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy via tumor necrosis factor receptor 2. *PLoS Biol.* 2020 vol.18. no.12. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000967> (дата обращения 25.06.2021) DOI: 10.1371/journal.pbio.3000967.
5. Evans S., Tzeng H.P., Veis D.J., Matkovich S., Weinheimer C., Kovacs A., Barger .PM., Mann D.L. TNF receptor-activated factor 2 mediates cardiac protection through noncanonical NF- $\kappa$ B signaling. *JCI Insight.* 2018. vol. 8. no. 3(3). [Электронный ресурс]. URL: <https://insight.jci.org/articles/view/98278> (дата обращения 25.06.2021). DOI: 10.1172/jci.insight.98278.
6. Anker S.D., Coats A.J. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int. J. Cardiol.* 2002. vol. 86. P. 123-130. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00470-9.
7. Van Tassell B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart failure and inflammatory heart disease. *Curr. HeartFail. Rep.* 2015. vol.12. P. 33-41. DOI: 10.1007/014-0231-7.
8. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi PRF, Troquay RPT., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017. vol. 21. no. 377(12). P. 1119-1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
9. Buckley L.F., Carbone S., Trankle C.R., Canada J.M., Erdle C.O., Regan J.A., Viscusi M.M., Kadariya D., Billingsley H., Arena R., Abbate A., Van Tassell B.W. Effect of Interleukin-1 Blockade on Left Ventricular Systolic Performance and Work: A Post Hoc Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018. vol. 72. no. 1. P. 68-70. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000591.
10. Van Tassell B.W., Trankle C.R., Canada J.M., Carbone S., Buckley L., Kadariya D., Del Buono M.G., Billingsley H., Wohlford G., Viscusi M., Oddi-Erdle C., Abouzaki N.A., Dixon D.,

- Biondi-Zoccai G., Arena R., Abbate A. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2018. vol. 11. no. 8. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&) (дата обращения 23.06.2021). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036.
11. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M., Paraskevaidis I., Andreadou I., Kaplanoglou T., Katsimbri P., Skarantavos G., Soucacos P.N., Kremastinos D.T. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008. vol.117. no.20. P. 2662-2669. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877.
  12. Yokoe I., Kobayashi H., Kobayashi Y., Giles J.T., Yoneyama K., Kitamura N., Takei M. Impact of tocilizumab on N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis without cardiac symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2018. vol. 4. no. 5. P. 364-370. DOI: 10.1080/03009742.2017.1418424.
  13. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik .T, Aakhus S., Damås J.K. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial.*Eur Heart J.* 2016. vol. 37. P. 2406-2413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw171.
  14. Kleveland O., Ueland T., Kunszt G., Bratlie M., Yndestad A., Broch K., Holte E., Ryan L., Amundsen B.H., Bendz B., Aakhus S., Espevik T., Halvorsen B., Mollnes T.E., Wiseth R., Gullestad L., Aukrust P., Damås J.K. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 $\beta$  in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018. vol. 15. no. 271. P. 1-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136.
  15. Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020. vol. 34. no. 6. P. 849-863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0.
  16. Dobaczewski M., Xia Y., Bujak M., Gonzalez-Quesada C., Frangogiannis N.G. CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells. *Am J Pathol.* 2010. vol. 176. P. 2177-2187. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090759.
  17. Tissot A.C., Maurer P., Nussberger J., Sabat R., Pfister T., Ignatenko S., Volk H.D., Stocker H., Müller P., Jennings G.T., Wagner F., Bachmann M.F. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet.* 2008. vol. 371. no. 9615. P. 821-827.
  18. Nakagawa M., Owada Y., Izumi Y., Nonin S., Sugioka K., Nakatani D., Iwata S., Mizutani

- K., Nishimura S., Ito A., Fujita S., Daimon T., Sawa Y., Asakura M., Maeda M., Fujio Y., Yoshiyama M. Four cases of investigational therapy with interleukin-11 against acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016. vol. 31. no. 9. P. 1574-8. DOI: 10.1007/s00380-015-0788-4.
19. Yang Y., Tang S., Zhai C., Zeng X., Liu Q., Xu C., Chen H. Interleukin-9 Deletion Relieves Vascular Dysfunction and Decreases Blood Pressure via the STAT3 Pathway in Angiotensin II-Treated Mice. *Mediators Inflamm*. 2020. 5741047. DOI: 10.1155/2020/5741047.
20. Wei Y., Lan Y., Zhong Y., Yu K., Xu W., Zhu R., Sun H., Ding Y., Wang Y., Zeng Q. Interleukin-38 alleviates cardiac remodelling after myocardial infarction. *J. Cell Mol. Med*. 2020. vol. 24. P. 371-384. DOI: 10.1111/jcmm.14741.
21. Zhang R.L., Chopp M., Jiang N., Tang W.X., Probst J., Manning A.M., Anderson D.C. Anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the Wistar rat. *Stroke*. 1995. vol. 26. no. 8. P. 1438-1442. DOI: 10.1161/01.str.26.8.1438.
22. Liu X., Liu J., Zhao S., Zhang H., Cai W., Cai M., Ji X., Leak R.K, Gao Y., Chen J., Hu X. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2016. vol. 47. no. 2. P.498-504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012079.
23. Zhao X., Wang H., Sun G., Zhang J., Edwards N.J., Aronowski J. Neuronal Interleukin-4 as a Modulator of Microglial Pathways and Ischemic Brain Damage. *J Neurosci*. 2015. vol. 35. no. 32. P. 11281-11291. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1685-15.2015.
24. Liesz A., Bauer A., Hoheisel J.D., Veltkamp R. Intracerebral interleukin-10 injection modulates post-ischemic neuroinflammation: an experimental microarray study. *Neurosci Lett*. 2014. no. 579. P. 18-23. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.07.003.
25. Ramiro L, Simats A, García-Berrocó T, Montaner J. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 vol. 11. [Электронный ресурс]. URL: