

ИНТЕРЛЕЙКИН-6: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

**Ильин А.А., Дебердеева К.И., Волков К.А., Симакова В.О.,
Булатова А.Ю., Богданова Т.М.**

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава
России, Саратов, e-mail: kvolee@yandex.ru*

Цитокины подразделяются по функциональному признаку на две ключевые категории: провоспалительные – стимулируют развитие воспалительного процесса, активируя защитные механизмы иммунной системы; противовоспалительные – подавляют воспаление, способствуя восстановлению гомеостаза и предотвращению чрезмерного повреждения тканей. Одним из провоспалительных цитокинов является интерлейкин-6. Цель исследования - изучение влияния и клинико-диагностического значения интерлейкина-6 в патогенезе различных острых и хронических заболеваний. Проанализированы научные исследования, посвященные вопросам механизмов развития, клинико-диагностического значения интерлейкина-6 в патогенезе различных острых и хронических заболеваний. Анализ проведен на основе различных баз данных, среди которых можно выделить Scopus, Web of Science, MedLine, Science Direct, PubMed и научную электронную библиотеку eLIBRARY.ru. В результате было отобрано 30 статей на английском и русском языках. Исследования в области клинической биохимии, патофизиологии и иммунологии за последние годы существенно расширили понимание этиопатогенеза многих распространенных острых и хронических заболеваний. Эти данные способствовали разработке более чувствительных и специфичных методов их диагностики и лечения. Особое внимание в современных исследованиях уделяется роли цитокинов, в частности интерлейкина-6, как одного из ключевых медиаторов воспалительного ответа и регулятора различных звеньев иммунной системы. Несмотря на значительные достижения в изучении функций интерлейкина-6 и его участия в патогенезе широкого круга заболеваний – от аутоиммунных до онкологических и метаболических патологий, остаются дискуссионными вопросы относительно диагностической ценности этого маркера в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: интерлейкин-6, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хронический гепатит, цирроз печени, панкреатический некроз, язвенный колит, болезнь Альцгеймера, деменция, инфаркт мозга.

INTERLEUKIN-6: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSTIC VALUE

**Ilyin A.A., Deberdeeva K.I., Volkov K.A., Simakova V.O.,
Bulatova A.Yu., Bogdanova T.M.**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: kvolee@yandex.ru

Cytokines are divided into two key categories based on their function: pro-inflammatory cytokines stimulate the development of the inflammatory process by activating the protective mechanisms of the immune system; anti-inflammatory cytokines suppress inflammation, promoting the restoration of homeostasis and preventing excessive tissue damage. One of the pro-inflammatory cytokines is interleukin-6. Research objective-to study the influence and clinical and diagnostic significance of interleukin-6 in the pathogenesis of various acute and chronic diseases. Scientific studies devoted to the mechanisms of development and clinical and diagnostic significance of interleukin-6 in the pathogenesis of various acute and chronic diseases were analyzed. The analysis was based on various databases, including Scopus, Web of Science, MedLine, Science Direct, PubMed, and the scientific electronic library eLIBRARY.ru. As a result, 30 articles were selected in English and Russian. In recent years, research in the field of clinical biochemistry, pathophysiology, and immunology has significantly expanded our understanding of the etiopathogenesis of many common acute and chronic diseases. These data have contributed to the development of more sensitive and specific methods for their diagnosis and treatment. Contemporary research pays particular attention to the role of cytokines, in particular interleukin-6, as one of the key mediators of the inflammatory response and regulator of various links in the immune system. Despite significant advances in the study of the functions of interleukin-6 and its involvement in the pathogenesis of a wide range of diseases, from autoimmune to oncological and metabolic pathologies, questions remain regarding the diagnostic value of this marker in everyday clinical practice.

Keywords. Interleukin-6, chronic heart failure, myocardial infarction, chronic hepatitis, cirrhosis of the liver, pancreatic necrosis, ulcerative colitis, Alzheimer's disease, dementia, cerebral infarction.

Введение. Цитокины – группа многофункциональных эндогенных белков и пептидов, синтезируемых различными тканями организма в ответ на внешние и внутренние раздражители. Они выполняют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных реакций, взаимодействуя с особыми мембранными рецепторами клеток. В настоящий момент цитокины являются одним из наиболее исследованных классов биологически активных веществ [1; 2]. Цитокины подразделяются по функциональному признаку на две ключевые категории: провоспалительные – стимулируют развитие воспалительного процесса, активируя защитные механизмы иммунной системы; противовоспалительные – подавляют воспаление, способствуя восстановлению гомеостаза и предотвращению чрезмерного повреждения тканей. Одним из провоспалительных цитокинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [3; 4].

Цель исследования. Изучение влияния и клинико-диагностического значения интерлейкина-6 в патогенезе различных острых и хронических заболеваний.

Материалы и методы исследования. Проанализированы научные исследования, посвященные вопросам механизмов развития, клинико-диагностического значения интерлейкина-6 в патогенезе различных острых и хронических заболеваний. Анализ проведен на основе различных баз данных, среди которых можно выделить Scopus, Web of Science, MedLine, Science Direct, PubMed и научную электронную библиотеку eLIBRARY.ru. В результате было отобрано 30 статей на английском и русском языках. Методы исследования – аналитический и метод обобщения.

Результаты и их обсуждение. ИЛ-6 – многофункциональный цитокин, играющий ключевую роль в иммунных реакциях организма. Он вырабатывается клетками организма: лимфоциты, моноциты/макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия сосудов, почек и мышечной ткани [5; 6]. Цитокин кодируется геном IL6, расположенным на коротком плече шестой хромосомы (6q21). Полиморфизмы гена включают: широко распространенные варианты – rs1800795 (ответственный за повышенный уровень ИЛ-6 и высокий уровень воспалительного процесса) и rs1800796 (влияющий на экспрессию гена и, как следствие, повышенный риск сердечно-сосудистых патологий); менее распространенные варианты [7; 8].

Минимальная концентрация ИЛ-6 в крови присутствует постоянно [9]. Так, в ходе исследований было установлено, что у здоровых людей уровень ИЛ-6 варьируется от 0,36 до 7,02 пг/мл [10]. Его уровень значительно увеличивается в ответ на воздействие воспалительных стимулов: интерлейкин-1 (ИЛ-1), тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), бактериальные продукты (эндотоксин) и вирусные инфекции. Глюкокортикоиды, вырабатываемые в рамках воспалительной реакции, не только

усиливают некоторые эффекты ИЛ-6, такие как синтез белков острой фазы, но и снижают экспрессию ИЛ-6, обеспечивая путь отрицательной обратной связи для воспалительной реакции *in vivo* [11; 12].

ИЛ-6 обладает разносторонним биологическим действием:

1) активирует ключевые регуляторные белки, участвующие в патогенезе воспалительных процессов и регуляции иммунных реакций – фактор транскрипции STAT3 и ядерный фактор NF- κ B;

2) стимулирует продукцию тканевых факторов, обладающих хемотаксическим свойством – белок хемотаксиса моноцитов MCP-1, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, различных хемокинов (CXCL1, CXCL8, CCL2);

3) поддерживает развитие гемопоэза путем активации пролиферации стволовых клеток крови, способствует росту и развитию Т- и В-лимфоцитов, выступает фактором роста В-клеток;

4) способствует агрегации тромбоцитов и размножению гладких мышечных клеток сосудов;

5) регулирует синтез белков острой фазы воспаления – стимулирует выработку С-реактивного белка, фибриногена и гепсидина;

6) индуцирует синтез амилоида;

7) обеспечивает защиту от гибели нейтрофилов;

8) контролирует активность молекул адгезии и синтез других цитокинов в эндотелиальных клетках, таких как ИЛ-1 и ФНО- α [13].

Цитокин регулирует активность иммунных клеток путем активации сложного сигнального комплекса, включающего ИЛ-6, его рецепторную молекулу его рецептора (IL-6) и общий сигнальный рецептор gp130. Процесс начинается со связывания ИЛ-6 на клеточной мембране с субъединицей рецептора IL-6R [14]. Затем вступает в действие трансмембранный гликопротеин gp130, служащий сигнальной субъединицей и иницирующий каскад реакций посредством активации тирозиновых протеинкиназ семейства Janus Kinase (JAK). Активированные JAK-киназы осуществляют фосфорилирование определенных участков молекулы gp130, одновременно рекрутируя и фосфорилируя молекулы семейства Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT), включая STAT1 и STAT3 [15]. После высвобождения из комплекса с gp130, молекулы STAT образуют димеры и транспортируются внутрь ядра клетки, где запускают экспрессию множества генов, содержащих специфические последовательности ДНК, распознаваемые этими белками. Кроме того, активация JAK-киназ вызывает фосфорилирование молекулы SH-2, которая активирует гуанилатсвязывающие белки Ras (GTPазы Ras), приводящие к запуску митоген-

активируемого белка-киназы (МАРК)-каскада, контролирующего клеточную пролиферацию и дифференцировку [16].

Существует альтернативный путь реализации функции ИЛ-6 – «транс-сигналинг», который позволяет воздействовать на клетки, не обладающие собственным IL-6R. Этот механизм реализуется через растворимую форму рецептора ИЛ-6 (sIL6-R), высвобождаемую с поверхности клеток в результате действия металлопротеаз или же образуемую в результате альтернативного сплайсинга. Образующийся комплекс sIL6-R/ИЛ-6 способен вызывать гомодимеризацию субъединиц gp130 на клетках экспрессирующих IL-6R, тем самым существенно расширяя возможный спектр мишеней цитокина [17; 18].

Интерлейкин-6, выступая главным индуктором острого воспалительного ответа, играет ключевую роль в патофизиологии многих заболеваний, обладая клинико-диагностическим и прогностическим значением [19].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, характеризующуюся высоким уровнем заболеваемости, повторными госпитализациями и снижением качества жизни пациентов [20]. Одним из ключевых звеньев ее патогенеза является активация воспалительных механизмов, выражающаяся в выработке провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6. С одной стороны, ИЛ-6 стимулирует местное воспаление в сердце и структурные изменения миокарда, что приводит к нарастанию симптомов хронической сердечной недостаточности, с другой стороны – обладая защитным свойством, запускает механизмы, направленные на ограничение тканевого повреждения и сохранение функциональных резервов кардиомиоцитов. Уровень цитокина прямо коррелирует с выраженностью сердечной недостаточностью и даже, в случае успешной терапии, не достигает уровня здоровых лиц.

Острый инфаркт миокарда остается глобальной медицинской проблемой, несмотря на значительные успехи в его лечении и наблюдаемое улучшение исходов у пациентов в последние годы [14]. Повышение уровня ИЛ-6 при инфаркте миокарда демонстрирует сложный двунаправленный эффект. В первые минуты развития некроза миокарда цитокин запускает защитную реакцию, ускоряя приспособленность миокарда к недостатку кислорода и помогая сохранить жизнеспособность кардиомиоцитов. Этот эффект достигается за счет активации антиапоптотических механизмов, опосредованных через рецептор IL-6R и общий сигнальный белок gp130, что стабилизирует функционирование клеток и ограничивает размеры очага повреждения.

В дальнейшем повышенный уровень ИЛ-6 вызывает патологическое повреждение миокарда. Усиленное выделение ИЛ-6 способствует развитию воспалительного ремоделирования миокарда, приводящего к замещению нормальных мышечных волокон

соединительной тканью (фиброзу), утолщению стенок сердца и искажению анатомической структуры органа. Уровень ИЛ-6 прямо коррелирует с тяжестью заболевания, достигая максимальных цифр при развитии осложнений.

Следовательно, положительный защитный эффект ИЛ-6 ограничивается периодом острого инфаркта миокарда, в дальнейшем же высокие концентрации этого цитокина начинают приносить ущерб, усиливая хроническое воспаление, деструктивно изменяя структуру и функцию миокарда и увеличивая риски серьезных осложнений, вплоть до внезапной остановки сердца.

Хронический гепатит представляет собой длительное воспаление печени, которое продолжается более шести месяцев, постепенно приводя к гибели гепатоцитов, сопровождается прогрессирующим разрастанием соединительной ткани, дистрофией и некрозом гепатоцитов и извращенной регенерацией, приводящей к циррозу печени.

На сегодняшний день в литературе имеются данные, подтверждающие корреляцию ИЛ-6 с тяжестью поражения печени и наличием осложнений цирроза [21]. У пациентов с хроническим гепатитом этот показатель значительно выше и составляет от 5,26 до 23,88 пг/мл. Нельзя не отметить, что уровень ИЛ-6 повышается при развитии портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода. У пациентов без такого осложнения уровень цитокина составляет от 8,3 до 10,5 пг/мл, а при наличии - от 13,2 до 20,9 пг/мл. Повышение уровня ИЛ-6 также обнаруживается при развитии печеночно-клеточной недостаточности.

Панкреонекроз - одно из наиболее тяжёлых осложнений острого панкреатита, характеризующееся некрозом ткани поджелудочной железы и системным воспалительным ответом. В основе патогенеза заболевания лежит активация воспалительных процессов с участием различных цитокинов, среди них особое место занимает интерлейкин-6 (ИЛ-6), уровень которого достигает от 70 до 500 пг/мл [22]. Важно отметить, что при развитии панкреонекроза происходит массивная активация местного и системного воспалительных ответов. Повреждённые ацинусные клетки поджелудочной железы и инфильтрирующие лейкоциты начинают вырабатывать значительное количество ИЛ-6, что способствует дальнейшему привлечению нейтрофилов и макрофагов, усугубляя воспаление и некроз тканей. Кроме того, ИЛ-6 усиливает продукцию других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , формируя «цитокиновый шторм», который лежит в основе полиорганной дисфункции, часто развивающейся при тяжёлом панкреонекрозе.

Клинические исследования, в свою очередь, демонстрируют корреляцию между уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови и тяжестью течения панкреонекроза. У пациентов с некротическими изменениями поджелудочной железы концентрация ИЛ-6 значительно

выше по сравнению с больными с отёчной формой острого панкреатита [23]. Более высокие уровни ИЛ-6 ассоциируются с развитием системных осложнений, таких как синдром системного воспалительного ответа (SIRS), острая дыхательная недостаточность, почечная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Также установлено, что уровень ИЛ-6 может служить прогностическим маркером исхода у пациентов с панкреонекрозом. Высокие значения этого цитокина коррелируют с увеличением летальности, длительностью пребывания в стационаре и риском развития инфекционных осложнений, таких как инфицирование панкреонекроза или абсцесс поджелудочной железы.

Колит - воспалительное заболевание толстого кишечника, которое может иметь инфекционную, аутоиммунную или идиопатическую природу. Одним из ключевых звеньев патогенеза колита является активация иммунного ответа с участием провоспалительных цитокинов, среди них особое значение принадлежит интерлейкину-6 (ИЛ-6).

Особую значимость ИЛ-6 приобретает при хронических воспалительных заболеваниях кишечника (ХВЗК), таких как хронический неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. У пациентов с данными заболеваниями отмечается повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови и в биоптатах поражённой ткани. Высокие уровни ИЛ-6 коррелируют с тяжестью воспалительного процесса, выраженностью клинической симптоматики и риском развития осложнений, таких как стриктуры, свищи и перфорация кишки.

Механизм действия ИЛ-6 главным образом связан с активацией сигнального пути JAK/STAT, особенно STAT3, который играет ключевую роль в поддержании хронического воспаления и способствует пролиферации эпителиальных клеток. Роль STAT3 двоякая: с одной стороны – активация STAT3 необходима для регенерации повреждённого эпителия, с другой – чрезмерная и длительная активация этого пути связана с развитием фиброза и канцерогенеза [24].

ИЛ-6 оказывает значительное влияние на нервную систему, участвуя в физиологических и патологических процессах. Цитокин участвует в реакции организма на повреждение, инфекцию, воспаление, активируя нейроны и глиальные клетки (микроглию, астроциты).

Нейроны и глиальные клетки имеют рецепторы к ИЛ-6, что позволяет цитокину напрямую влиять на их активность.

ИЛ-6 участвует в процессах формирования новых синапсов и нейрональных связей, что важно для обучения и памяти. Также ИЛ-6 участвует в дифференцировке нейронов и формировании нервных структур во время развития плода и в постнатальном периоде.

В патогенезе заболеваний нервной системы ИЛ-6 играет провоспалительную роль, повышенные уровни ИЛ-6 связаны с высокой активностью заболевания, развитием воспаления и демиелинизацией.

Повышение уровня цитокина способствует усилению передачи болевых сигналов, вызывая гипералгезию и хроническую боль.

ИЛ-6 может повышаться при мигрени, что связано с развитием воспалительного компонента головной боли. Воспаление и активация глиальных клеток усиливают чувствительность нейронов и вызывают приступы боли [25].

Это приводит к высвобождению других цитокинов и медиаторов воспаления, что может усиливать воспалительный ответ в центральной нервной системе (ЦНС). Одной из важных функций является влияние на нейроны и глиальные клетки.

При рассеянном склерозе (РС) ИЛ-6 способствует дифференцировке Т-клеток в Th17-клетки, которые играют важную роль в аутоиммунных реакциях при РС [26]. Уровень ИЛ-6 используется как маркер активности и прогрессирования заболевания. Блокада ИЛ-6 показывает потенциал для снижения воспаления и замедления прогрессии.

При хроническом воспалении мозга (например, болезнь Альцгеймера), данный цитокин способствует образованию амилоида, нейродегенерации и ухудшению когнитивных функций. ИЛ-6 активирует микроглию и астроциты, усиливая воспалительный ответ и повреждение нейронов.

При расстройствах настроения и когнитивных нарушениях повышение ИЛ-6 связано с развитием депрессивных состояний, что обусловлено его влиянием на нейротрансмиттерные системы. При когнитивных нарушениях – воспаление, индуцированное ИЛ-6, ухудшает память, внимание и когнитивные функции, особенно при хронических воспалительных состояниях [27].

При инфаркте мозга поврежденные нейроны и глиальные клетки начинают высвобождать ИЛ-6, что ведет к усилению воспаления в области поражения. ИЛ-6 стимулирует микроглию и астроциты к выделению дополнительных цитокинов, хемокинов и факторов, усиливающих воспалительный процесс. Одновременно данный цитокин способствует увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет иммунным клеткам проникать в мозг и усиливать воспаление. Также ИЛ-6 стимулирует эндотелиальные клетки сосудов, вызывая их активацию и образование тромбов, что способствует ухудшению кровотока, расширению области ишемии и увеличению повреждений мозга. Повышение уровня ИЛ-6 связано с более тяжелым течением инсульта, увеличением объема поврежденной ткани и более выраженной неврологической дисфункцией.

Старение представляет собой комплексный биологический процесс, характеризующийся постепенным ухудшением функций клеток, тканей и органов, а также увеличением риска развития хронических заболеваний. Одним из ключевых факторов, участвующих в механизмах старения, является хроническое воспаление, получившее название «инфламасом» [28].

Повышение уровня ИЛ-6 с возрастом связано с развитием возрастных заболеваний и ускорением процессов старения. При хроническом повышении ИЛ-6 его роль меняется, и он становится одним из главных медиаторов воспаления, связанного с процессами старения.

Ведущим механизмом повреждения клеток является повышенное содержание активных форм кислорода (АФК). ИЛ-6 индуцирует выработку АФК, вызывая окислительный стресс (ОС). ОС – процесс повреждения клетки в результате окисления. АФК обладают способностью повреждать липиды, белки и нуклеиновые кислоты, вызывая случайные разрушения в их структуре, что ведет к ускоренной клеточной старости, апоптозу и утрате функций тканей.

При воспалении ИЛ-6 тормозит деление и дифференцировку стволовых клеток, что снижает способность тканей к восстановлению и проявляется в виде дегенеративных изменений и ухудшения функций органов. Длительное воздействие воспалительных стимулов, включая ИЛ-6, приводит к хроническим нарушениям в функционировании клеток, вызывая их дисфункцию и износ [29]. Этот процесс ускоряет старение клеток и процессы воспаления, поскольку ИЛ-6 способствует укорочению теломер – защитных концевых участков хромосом. Укороченные теломеры снижают регенеративную способность клеток, уменьшая их возможность восстановления после повреждений.

Все эти состояния связаны с ускорением старения и развитием возрастных заболеваний. Влияние ИЛ-6 на старение организма проявляется в повреждении клеток, нарушении регенерации, метаболических дисфункциях и развитии возрастных заболеваний.

Выводы. ИЛ-6 представляет собой многогранный цитокин, занимающий центральное место в регуляции воспаления, иммунного ответа, кроветворения и метаболических процессов. Его плеiotропные эффекты, способность действовать в качестве как про-, так и противовоспалительного медиатора подчеркивают сложность и критическую важность его роли в поддержании гомеостаза.

Несмотря на значительный прогресс, дальнейшие исследования необходимы для полного раскрытия всей сложности сигнальных путей ИЛ-6 и его взаимодействия с другими цитокинами. Это позволит более точно определять оптимальные терапевтические подходы, разрабатывать персонализированные стратегии лечения и эффективно использовать ИЛ-6 как прогностический и диагностический инструмент в различных клинических условиях.

Список литературы

1. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications // *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 25. № 4. P. 101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146
2. Ghorbani M., Bashash D., Gheydari M.E., Mohammadi M.H., Shahraki H., Yazdanparast S., Olazadeh K., Atashzar N., Hamidpour M. Platelet-Leukocyte Aggregate and Interleukin-6: An Emerging Perspective on a New Diagnostic and Therapeutic Clue for Acute Coronary Syndrome, A Case-Control Study // *Health Sci Rep.* 2024. Vol. 7. № 12. P. e70209. DOI: 10.1002/hsr2.70209.
3. Guo S., Zhang Z., Wang L., Yuan L., Bao J., Zhou J., Jing Z. Six-month results of stenting of the femoropopliteal artery and predictive value of interleukin-6: Comparison with high-sensitivity C-reactive protein // *Vascular.* 2020. Vol. 28. № 6. P. 715-721. DOI: 10.1177/1708538120921005.
4. Ovayolu A., Turksoy V.A., Ovayolu G., Ozek M.A., Dogan I., Karaman E. Analyses of interleukin-6, presepsin and pentraxin-3 in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. Vol. 35. № 2. P. 299-307. DOI: 10.1080/14767058.2020.1716718.
5. Feng Y., Ye D., Wang Z., Pan H., Lu X., Wang M., Xu Y., Yu J., Zhang J., Zhao M., Xu S., Pan W., Yin Z., Ye J., Wan J. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases // *Front Cardiovasc Med.* 2022. № 9. P. 818890. DOI: 10.3389/fcvm.2022.818890.
6. Kirkman D.L., Robinson A.T., Rossman M.J., Seals D.R., Edwards D.G. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases // *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 2021. Vol. 320. № 5. P. H2080-H2100. DOI: 10.1152/ajpheart.00917.2020.
7. Jones S.A., Jenkins B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer // *Nat Rev Immunol.* 2018. Vol. 18. № 12. P. 773-789. DOI: 10.1038/s41577-018-0066-7.
8. Zegeye M.M., Lindkvist M., Fälker K., Kumawat A.K., Paramel G., Grenegård M., Sirsjö A., Ljungberg L.U. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells // *Cell Commun Signal.* 2018. Vol. 16. № 1. P. 55. DOI: 10.1186/s12964-018-0268-4.
9. Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020. Т. 2. № 39. С. 5-11. URL:

обращения: 13.06.2025).

10. Scally C., Abbas H., Ahearn T., Srinivasan J., Mezincescu A., Rudd A., Spath N., Yucel-Finn A., Yucel R., Oldroyd K., Dospinescu C., Horgan G., Broadhurst P., Henning A., Newby D.E., Semple S., Wilson H.M., Dawson D.K. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy // *Circulation*. 2019. Vol. 139. № 13. P. 1581-1592. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975.
11. Martínez-Martínez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafine M., López B., Fernández-Celis A., Querejeta R., Santamaria E., Fernández-Irigoyen J., Rábago G., Moreno M.U., Jaisser F., Díez J., González A., López-Andrés N. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation // *Hypertension*. 2019. Vol. 73. № 3. P. 602-611. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
12. Groot H.E., Al Ali L., van der Horst I.C.C., Schurer R.A.J., van der Werf H.W., Lipsic E., van Veldhuisen D.J., Karper J.C., van der Harst P. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction // *Clin Res Cardiol*. 2019. Vol. 108. № 6. P. 612-621. DOI: 10.1007/s00392-018-1387-z.
13. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 5. С. 93-101. DOI: 10.17116/terarkh201688593-101.
14. Самойлова Е.В., Коротаева А.А., Жиров И.В., Аксенова Ю.О., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Пути передачи сигнала интерлейкина-6 при сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка // *Кардиология*. 2024. Т. 64. № 3. С. 34-39. DOI: 10.18087/cardio.2024.3.n2534.
15. Weber B.N., Giles J.T., Liao K.P. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat Rev Rheumatol*. 2023. Vol. 19. № 7. P. 417-428. DOI: 10.1038/s41584-023-00969-7.
16. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease // *Circ Res*. 2021. Vol. 128. № 11. P. 1728-1746. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
17. Tyrrell D.J., Goldstein D.R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 // *Nat. Rev. Cardiol*. 2021. Vol. 18. № 1. P. 58-68. DOI: 10.1038/s41569-020-0431-7.
18. Mehta N.N., deGoma E., Shapiro M.D. IL-6 and Cardiovascular Risk: A Narrative Review // *Curr Atheroscler Rep*. 2024. Vol. 27. № 1. P. 12. DOI: 10.1007/s11883-024-01259-7.

19. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Медицинский вестник Юга России. 2020. Т. 11. № 3. С. 40-47. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47.
20. Van Eeden S., Leipsic J., Paul Man S.F., Sin D.D. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. Vol. 186. № 1. P. 11-6. DOI: 10.1164/rccm.201203-0455PP.
21. Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2021. № 11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-sostoyanie-problemy> (дата обращения: 13.06.2025).
22. Alter C., Henseler A.S., Owenier C., Hesse J., Ding Z., Lautwein T., Bahr J., Hayat S., Kramann R., Kostenis E., Scheller J., Schrader J. IL-6 in the infarcted heart is preferentially formed by fibroblasts and modulated by purinergic signaling // *J. Clin Invest*. 2023. Vol. 133. № 11. P. e163799. DOI: 10.1172/JCI163799.
23. Богова О. Т., Чукаева И. И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // *РКЖ*. 2003. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infarkt-miokarda-vospalenie-i-prognoz> (дата обращения: 13.06.2025).
24. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств // *Научно-практическая ревматология*. 2019. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/interleykin-6-kak-patogeneticheskiy-faktor-oposreduyuschiy-formirovanie-klinicheskikh-proyavleniy-i-mishen-dlya-terapii-revmaticheskikh> (дата обращения: 13.06.2025).
25. Karatayli E., Hall R.A., Weber S.N., Dooley S., Lammert F. Effect of alcohol on the interleukin 6-mediated inflammatory response in a new mouse model of acute-on-chronic liver injury // *Biochim Biophys Acta Mol. Basis Dis*. 2019. Vol. 1865. № 2. P. 298-307. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.11.008.
26. Coutinho L.G., Grandgirard D., Leib S.L. Cerebrospinal-fluid cytokine and chemokine profile in patients with pneumococcal and meningococcal meningitis // *BMC Infect Dis* 13. 2013. № 326. DOI: 10.1186/1471-2334-13-326.
27. Kawaratani H., Moriya K., Namisaki T., Uejima M., Kitade M., Takeda K., Okura Y., Kaji K., Takaya H., Nishimura N., Sato S., Sawada Y., Seki K., Kubo T., Mitoro A., Yamao J., Yoshiji

- H. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis (Review) // *Int. J. Mol. Med.* 2017. Vol. 40. № 2. P. 263-270. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3015.
28. Tapper E.B. Predicting Overt Hepatic Encephalopathy for the Population With Cirrhosis // *Hepatology.* 2019. Vol. 70. № 1. P. 403-409. DOI: 10.1002/hep.30533.
29. Мироджов Г.К., Пулатова С.Д. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023. Т. 33. № 4. С. 24-29. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-24-29.