

Самойлова Е. В., Коротаева А. А., Жиров И. В., Аксенова Ю. О., Насонова С. Н., Терещенко С. Н.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

## Пути передачи сигнала интерлейкина-6 при сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

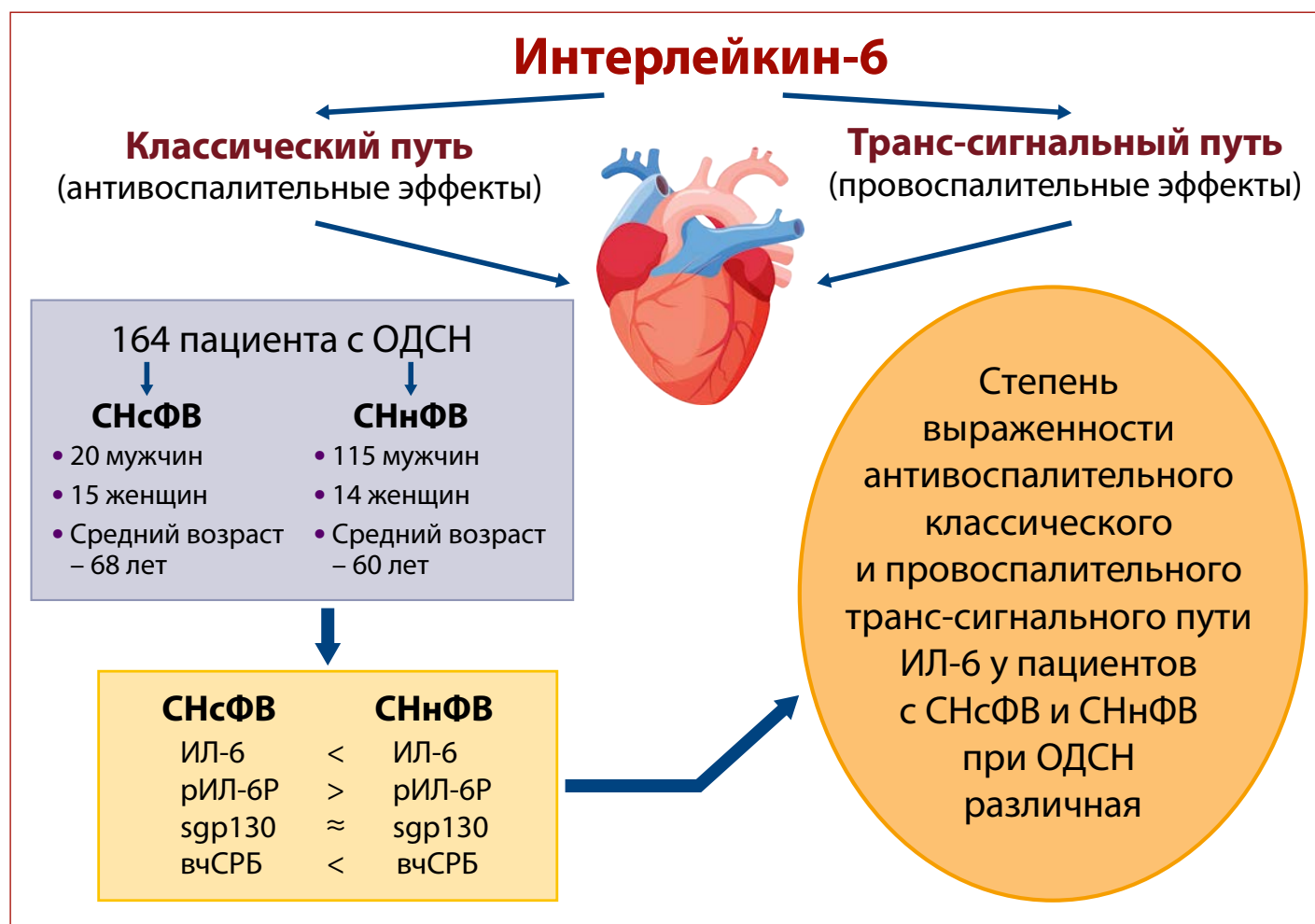
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Идентификация сигнальных путей интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Материал и методы   | Разнообразие эффектов ИЛ-6 обусловлено наличием классического и транс-сигнального путей передачи сигнала. В исследование включены 164 пациента с ХСН, госпитализированные в стационар в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН), из которых у 129 выявили сниженную фракцию выброса (СНнФВ) левого желудочка, у 35 – сохраненную фракцию выброса (СНсФВ). В образцах крови пациентов определяли уровни ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ-6Р), растворимого трансдукторного белка gp130 (sgr130) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).                                                                                                                                              |
| Результаты          | У пациентов с СНсФВ уровни ИЛ-6 (6,15 [2,78; 10,65] пг/мл) и вчСРБ (11,27 [5,84; 24,40] мг/мл) были ниже, чем у пациентов с СНнФВ – 9,20 [4,70; 15,62] пг/мл и 17,23 [8,70; 34,51 мг/мл] соответственно. Уровни рИЛ-6Р, наоборот, оказались выше при СНсФВ (59,06 [40,00; 75,85] нг/мл), чем при СНнФВ (49,15 [38,20; 64,89] нг/мл), Уровни sgr130 статистически значимо не различались. У пациентов с СНнФВ выявлены положительные корреляции между уровнями ИЛ-6 и вчСРБ, ИЛ-6 и рИЛ-6Р, ИЛ-6 и sgr130, в то время как у пациентов с СНсФВ выявлена корреляция только между уровнями ИЛ-6 и вчСРБ, которая оказалась более сильной, чем у пациентов с СНнФВ ( $r=0,698$ ; $p<0,001$ и $r=0,297$ ; $p<0,05$ соответственно). |
| Заключение          | Классическая передача сигнала ИЛ-6 и транс-сигнализация выражены в разной степени у пациентов с СНнФВ и с СНсФВ при ОДСН. Полученные результаты дополняют имеющиеся знания о патогенезе воспаления у пациентов с ХСН, что может способствовать разработке новых методов и подходов к лечению заболевания.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ключевые слова      | Хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса левого желудочка; интерлейкин-6; передача сигнала                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Для цитирования     | Samoilova E.V., Korotaeva A.A., Zhirov I.V., Aksenova Yu.O., Nasonova S.N., Tereshchenko S.N. Interleukin 6 Signalling in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(3):34–39. [Russian: 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. <i>Кардиология</i> . 2024;64(3):34–39].                                                                                                                                                                                                                      |
| Автор для переписки | Самойлова Елена Виленовна. E-mail: erihter@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему современного общества, так как является одной из ведущих причин высокой заболеваемости, частых повторных госпитализаций, снижения качества и продолжительности жизни больных [1, 2]. Большая гетерогенность пациентов с множественной этиологией, фенотипами ХСН и сопутствующими заболеваниями влечет за собой существенные различия в ответе на терапию, вследствие чего универсальные подходы к лечению ХСН не всегда результативны. Улучшение симптомов и прогноза наблюдается при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) ле-

вого желудочка, в то время как у пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) смертность остается высокой [3, 4]. В связи с этим значительного повышения качества лечения можно ожидать от персонализированных подходов, адаптированных к профилю пациента. Оптимизация существующих методов и разработка новых эффективных вариантов лечения больных с ХСН возможны при углубленном изучении фундаментальных механизмов патогенеза заболевания.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что патогенетические основы СНнФВ и СНсФВ различаются. Ремоделирование сердца у пациентов с СНнФВ является результатом изменений, происходящих в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матри-



се после повреждения миокарда [5]. На структурные и функциональные изменения миокарда при СНсФВ большое влияние оказывает системное воспаление, вызванное сопутствующими заболеваниями [6, 7].

Общепризнано, что воспаление является важным фактором развития и прогрессирования ХСН [8, 9]. Выраженное прогрессирование воспалительного процесса наблюдается при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). В настоящее время воспаление рассматривается в качестве новой терапевтической мишени для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) привлекает особое внимание благодаря многочисленным доказательствам его роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений [11, 12]. Комбинированные эффекты ИЛ-6 могут рассматриваться как воздействующие на патогенез СН [13, 14].

ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, обладающим как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. Разнонаправленность эффектов ИЛ-6 обусловлена наличием различных сигнальных путей. При классической сигнализации ИЛ-6 связывается с мембранным рецептором ИЛ-6Р, а при транс-сигнализации – с циркулирующим в крови растворимым

рецептором рИЛ-6Р. Трансдукторный белок gp130, представленный на клетках практически всех типов, реализует проведение сигнала внутрь клетки по обоим путям. Растворимая форма трансдукторного белка sgp130 способна ингибировать транс-сигнальный путь ИЛ-6, не влияя на классическую передачу сигнала. Считается, что противовоспалительная активность ИЛ-6 в большей степени реализуется классической передачей сигнала, в то время как транс-сигнализация преимущественно опосредует провоспалительные эффекты [15]. Поскольку практически все клетки организма реагируют на передачу сигналов ИЛ-6, влияние на определенный путь передачи сигнала ИЛ-6 потенциально дает возможность для избирательного терапевтического вмешательства.

### Цель

Идентификация сигнальных путей ИЛ-6 у больных с ХСН. Учитывая, что соотношение между концентрациями ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130 является определяющим фактором для инициации либо классического, либо транс-сигнального пути, мы анализировали уровни этих компонентов у пациентов с СНсФВ и СНнФВ при ОДСН.

Таблица 1. Общая характеристика больных с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ

| Показатель                 | Пациенты с СНсФВ (n=35) | Пациенты с СНнФВ (n=129) |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Возраст, годы              | 68 [60; 74]             | 60 [52; 67]              |
| Пол мужской/женский, n (%) | 20 (57)/15 (43)         | 115 (89)/14 (11)         |
| АГ, n (%)                  | 34 (97)                 | 85 (66)                  |
| ИБС, n (%)                 | 12 (34)                 | 67 (52)                  |
| ЧСС, уд./мин               | 87 [72; 109]            | 80 [70; 98]              |
| САД, мм рт. ст.            | 130 [115; 150]          | 118 [105; 130]           |
| ДАД, мм рт. ст.            | 80 [70; 86]             | 75 [70; 80]              |
| СА, n (%)                  | 9 (26)                  | 32 (25)                  |
| ИМТ, кг/м²                 | 31,00 [26,75; 35,00]    | 30,00 [26,00; 34,00]     |
| Курение, n (%)             | 11 (31)                 | 78 (60)                  |

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела.

Материал и методы

В исследование были включены 164 пациента с ХСН, госпитализированные в стационар по поводу ОДСН. СНнФВ (<40%) определялась у 129 пациентов, СНсФВ (≥50%) – у 35 пациентов. Во всех случаях этот показатель определяли по методу Симпсона. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Комитетом по этике в клинической кардиологии при ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» МЗ РФ. Все пациенты подписывали специально разработанное информированное согласие. В исследование не включали больных со злокачественными новообразованиями, больных с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, пациентов с острыми воспалительными заболеваниями сердца, при которых требовалось назначение противовирусной терапии, иммуномодуляторов, глюкокортикостероидов (миокардит, перикардит), больных с рестриктивными заболеваниями сердца (рестриктивный перикардит, рестриктивная кардиомиопатия), пациентов с выраженными нарушениями функции почек, больных с нарушениями функции печени (повышение уровней трансаминаз более чем в 3 раза от референсного значения), пациентов с клинически выраженными острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, при которых требовалось назначение специфической терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры. Пациентам проводили стандартные общеклинические исследования (табл. 1).

Образцы венозной крови у пациентов брали при поступлении в стационар. До проведения исследования образцы плазмы и сыворотки хранили при температуре –70 °С.

Уровни ИЛ-6, sgp130 и pИЛ-6Р определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы «R&D Systems». Концен-

трации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия).

Уровни тройного комплекса ИЛ-6/pИЛ-6Р/sgp130, выраженные в нмоль/л, были рассчитаны из плазменных концентраций ИЛ-6, pИЛ-6Р и sgp130 [16].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0. Результаты представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального. При сравнении групп по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Для оценки связи между исследуемыми параметрами применен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при p<0,05.

Результаты

Выявлены различия между уровнями компонентов сигнальных путей ИЛ-6 у пациентов с СНсФВ и с СНнФВ. У пациентов с СНнФВ уровни ИЛ-6 были значительно выше, чем у пациентов с СНсФВ. Однако концентрации

Таблица 2. Уровни ИЛ-6, pИЛ-6Р, sgp130 и вчСРБ в зависимости от фракции выброса левого желудочка у пациентов с ОДСН

| Показатель    | Пациенты с СНсФВ (n=35) | Пациенты с СНнФВ (n=129) | p     |
|---------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| ИЛ-6, пг/мл   | 6,15 [2,78; 10,65]      | 9,20 [4,70; 15,62]       | 0,004 |
| pИЛ-6Р, нг/мл | 59,06 [40,00; 75,85]    | 49,15 [38,20; 64,89]     | 0,041 |
| sgp130, нг/мл | 479,65 [385,86; 634,01] | 505,59 [421,37; 570,18]  | 0,689 |
| вчСРБ, мг/мл  | 11,27 [5,84; 24,40]     | 17,23 [8,70; 34,51]      | 0,032 |

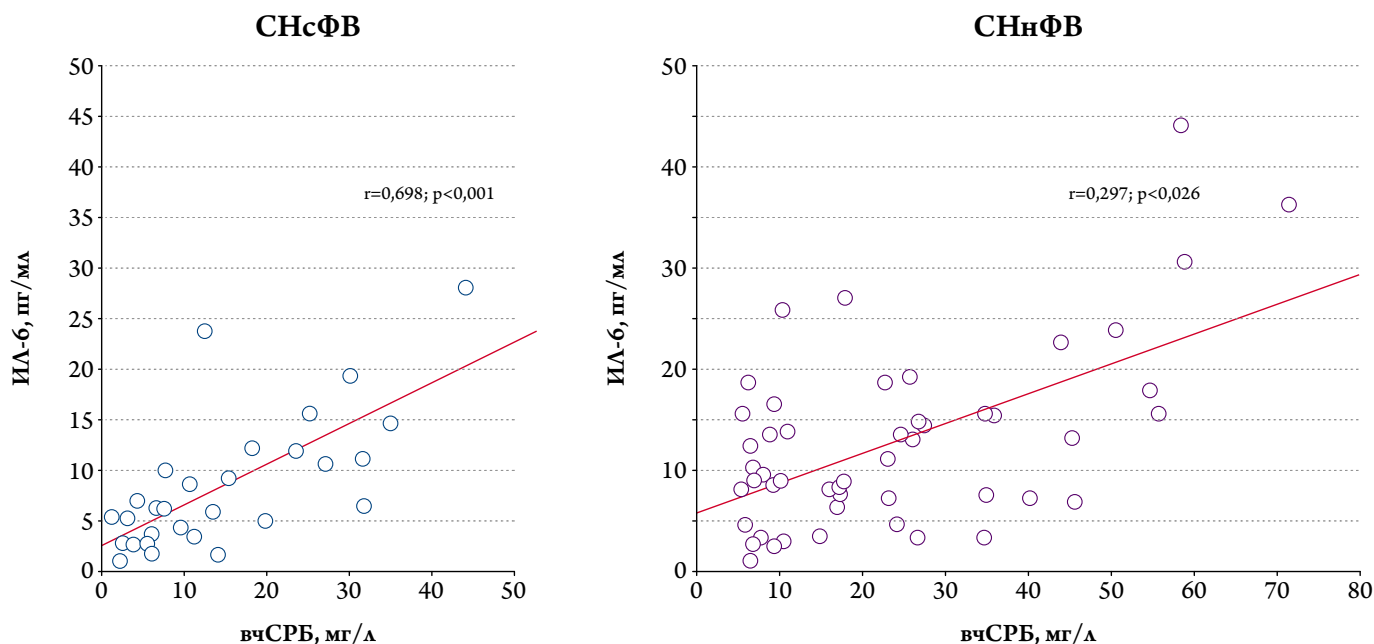
ИЛ-6 – интерлейкин-6; pИЛ-6Р – растворимый рецептор; sgp130 – растворимая форма трансдукторного белка; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

Таблица 3. Корреляции между уровнями ИЛ-6 и компонентами его сигнальных путей при СНсФВ и СНнФВ

| Показатель     | Пациенты с СНсФВ (n=35) | Пациенты с СНнФВ (n=129) |
|----------------|-------------------------|--------------------------|
| ИЛ-6: pИЛ-6Р   | —                       | r=0,262; p=0,002         |
| ИЛ-6: sgp130   | —                       | r=0,362; p<0,001         |
| pИЛ-6Р: sgp130 | —                       | r=0,442; p<0,001         |

ИЛ-6 – интерлейкин-6; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; pИЛ-6Р – растворимый рецептор; sgp130 – растворимая форма трансдукторного белка; r – коэффициент корреляции Спирмена, «–» – отсутствие статистической значимости.

Рисунок 1. Корреляция между уровнями ИЛ-6 и вчСРБ у пациентов с СНсФВ и СНнФВ



ИЛ-6 – интерлейкин-6; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.  $r$  – коэффициент корреляции Спирмена.

рИЛ-6Р у пациентов с СНнФВ были меньше, чем у пациентов с СНсФВ. Плазменные уровни sgr130 у пациентов с СНнФВ оказались выше, чем у пациентов с СНсФВ, но различия между группами не были статистически значимы (табл. 2).

ИЛ-6 является основным индуктором синтеза СРБ. Нами показано, что уровни вчСРБ у пациентов с СНнФВ выше, чем у пациентов с СНсФВ (см. табл. 2).

Анализ взаимосвязей между ИЛ-6, рИЛ-6Р, sgr130 и вчСРБ позволил выявить корреляции между ИЛ-6 и вчСРБ, ИЛ-6 и рИЛ-6Р, ИЛ-6 и sgr130, а также между рИЛ-6Р и sgr130 у пациентов с СНнФВ (см. рис. 1; табл.3). У пациентов с СНсФВ выявлена корреляция только между уровнями ИЛ-6 и вчСРБ (см. рис. 1). Следует отметить, что корреляция между ИЛ-6 и вчСРБ оказалась более сильной у пациентов с СНсФВ.

С учетом того, что ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgr130 взаимодействуют в крови на молярной основе, были рассчитаны уровни тройных комплексов ИЛ-6/рИЛ-6Р/sgr130 (нмоль/л), которые оказались выше у пациентов с СНсФВ (0,1211 [0,1126; 0,1273] нмоль/л) по сравнению с пациентами с СНнФВ (0,1166 [0,1097; 0,1253] нмоль/л;  $p<0,05$ ).

## Обсуждение

В организме человека значительная часть ИЛ-6 находится в свободном состоянии и не образует комплексов с рИЛ-6Р или sgr130. Это указывает на то, что уровень эндогенного sgr130 в крови недостаточен, чтобы заблокировать транс-сигнализацию ИЛ-6 через рИЛ-6Р. Да-

же при высоких концентрациях рИЛ-6Р и sgr130 в крови человека относительное соотношение свободного ИЛ-6 и комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р позволяет одновременно проводить классический и транс-сигнальный пути [17].

Установленные в настоящем исследовании различия уровней ИЛ-6, рИЛ-6Р, sgr130 и вчСРБ между СНнФВ и СНсФВ, а также отсутствие корреляций между уровнями ИЛ-6 и компонентов транс-сигнального пути при СНсФВ, в отличие от СНнФВ, могут свидетельствовать, что передача сигнала ИЛ-6 при СНнФВ отличается от таковой при СНсФВ.

Более высокие уровни ИЛ-6 и пониженные уровни рИЛ-6Р, а также слабая корреляция между ними при СНнФВ по сравнению с СНсФВ, возможно, являются результатом повышенного связывания комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р с sgr130 на клеточной мембране. Это приводит к снижению концентрации циркулирующего рИЛ-6Р. Для стимуляции транс-сигнализации достаточно небольших количеств комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р [17]. Можно предположить, что в этих условиях у пациентов с СНнФВ передача сигнала ИЛ-6 транс-сигнальным путем более выражена, чем у пациентов с СНсФВ.

ИЛ-6 является фактически единственным цитокином, непосредственно индуцирующим синтез вчСРБ в клетках печени. Гепатоциты относятся к тем немногим типам клеток, которые экспрессируют мембранный рецептор ИЛ-6Р, посредством которого осуществляется классическая сигнализация. У пациентов с СНсФВ уровни ИЛ-6 и вчСРБ были ниже, а положительная корреляция между этими показателями сильнее, чем у пациентов



с СНФВ. Вероятно, у пациентов с СНФВ в образовании СРБ, кроме классического пути ИЛ-6, задействован транс-сигнальный путь ИЛ-6. Показано, что присутствие рИЛ-6Р усиливало образование белков острой фазы воспаления клетками печени [18].

Транс-сигнализация ИЛ-6 в значительной степени регулируется изменениями уровней рИЛ-6Р и sgp130. Уровни рИЛ-6Р и sgp130 обычно рассматривают как буферную систему, которая может либо способствовать передаче сигналов ИЛ-6 посредством образования комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р, либо ингибировать передачу сигналов через присоединение sgp130 к комплексу ИЛ-6/рИЛ-6Р [19]. Наблюдаемые в нашем исследовании более высокие уровни тройного комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р/sgp130 у пациентов с СНФВ по сравнению с пациентами с СНФВ позволяют предположить, что физиологическое ингибирование транс-сигнального пути ИЛ-6 более выражено при СНФВ.

В мировой клинической практике при ряде заболеваний используется стратегия ингибирования активности ИЛ-6. Данные о применении этой стратегии при ХСН отсутствуют. Применяемые в настоящее время ингибиторы ИЛ-6 (силтуксимаб) или ингибиторы его рецептора (тоцилизумаб, сарилумаб) блокируют оба пути передачи сигнала ИЛ-6. Однако блокирование всей сигнализации ИЛ-6 приводит к выраженным побочным эффектам, поскольку ИЛ-6 необходим для многих жизненно важных функций. Возможность ингибирования только одного сигнального пути ИЛ-6 представляет собой клинически более безопасную стратегию. На модели реперфузионного инфаркта миокарда у крыс применение антител, нейтрализующих ИЛ-6, не влияло на размер инфаркта, в то время как sgp130Fc, ингибитор транс-сигнального пути ИЛ-6, уменьшил размер инфаркта примерно на 50%, тем самым сохраняя функцию сердца [20]. Фармакологический селективный ин-

гибитор транс-сигнального пути ИЛ-6 оламкицепт, вариант sgp130Fc, показал многообещающие результаты во II фазе клинических исследований при воспалительных заболеваниях кишечника [21]. У пациентки с атеросклерозом коронарных артерий очень высокого риска оламкицепт значительно уменьшил воспаление артериальной стенки [22]. В настоящее время разрабатываются варианты sgp130 следующего поколения с повышенным сродством и селективностью в отношении транс-сигнализации ИЛ-6 [23].

### Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения: относительно малое число пациентов с СНФВ могло повлиять на статистическую значимость различий между группами и силу выявленных корреляций.

### Заключение

Таким образом, мы обнаружили, что степень выраженности классического и транс-сигнального пути интерлейкина-6 у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка при острой декомпенсации сердечной недостаточности различная. Результаты, полученные в настоящем исследовании, вносят дополнительный вклад в понимание механизмов развития воспаления при хронической сердечной недостаточности с различной фракцией выброса левого желудочка, что может способствовать разработке новых терапевтических подходов к лечению заболевания.

*Дополнительного финансирования не предоставлено.*

*Конфликт интересов авторами не заявлен.*

**Статья поступила 23.06.2023**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. Journal of the American College of Cardiology. 2023;81(18):1835–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.03.393
4. Akhilogova Z.M., Kurkina M.V., Dzhioeva Z.R., Puhaeva A.A., Avtandilov A.G. Diagnosis and the debatable issues of the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. CardioSomatiks. 2018;9(4):32–7. [Russian: Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джюева З.Р., Пухаева А.А., Автандилов А.Г. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Кардиосоматика. 2018;9(4):32–7]. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.000013
5. Ngkelo A, Richart A, Kirk JA, Bonnin P, Vilar J, Lemitre M et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction. Journal of Experimental Medicine. 2016;213(7):1353–74. DOI: 10.1084/jem.20160081

6. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
7. Gavryushina S.V., Ageev F.T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient “portrait”, clinic and diagnostics. *Kardiologiia*. 2018;58(S4):55–64. [Russian: Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(S4):55–64]. DOI: 10.18087/cardio.2467
8. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
9. Tokmachev R.E., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):106–10. [Russian: Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):106–10]. DOI: 10.17116/terarkh2016889106-110
10. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(8):589–610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1
11. Georgakis MK, Malik R, Richardson TG, Howson JMM, Anderson CD, Burgess S et al. Associations of genetically predicted IL-6 signaling with cardiovascular disease risk across population subgroups. *BMC Medicine*. 2022;20(1):245. DOI: 10.1186/s12916-022-02446-6
12. Matsuda T. The Physiological and Pathophysiological Role of IL-6/STAT3-Mediated Signal Transduction and STAT3 Binding Partners in Therapeutic Applications. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2023;46(3):364–78. DOI: 10.1248/bpb.b22-00887
13. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):965–73. DOI: 10.1002/ehf.1482
14. Korotaeva A.A., Samoilova E.V., Mindzaev D.R., Nasonova S.N., Zhirov I.V., Tereschenko S.N. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Therapeutic Archive*. 2021;93(11):1389–94. [Russian: 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;93(11):1389–94]. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170
15. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62–8. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.12.024
16. Ziegler L, Gajulapuri A, Frumento P, Bonomi A, Wallén H, De Faire U et al. Interleukin 6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events. *Cardiovascular Research*. 2019;115(1):213–21. DOI: 10.1093/cvr/cvy191
17. Baran P, Hansen S, Waetzig GH, Akbarzadeh M, Lamertz L, Huber HJ et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6-sIL-6R-sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(18):6762–75. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001163
18. Peters M, Odenthal M, Schirmacher P, Blessing M, Fattori E, Ciliberto G et al. Soluble IL-6 receptor leads to a paracrine modulation of the IL-6-induced hepatic acute phase response in double transgenic mice. *Journal of Immunology*. 1997;159(3):1474–81. PMID: 9233646
19. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grötzinger J, Seeger D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2007;11(5):613–24. DOI: 10.1517/14728222.11.5.613
20. George MJ, Jasmin NH, Cummings VT, Richard-Loendt A, Launchbury F, Woollard K et al. Selective Interleukin-6 Trans-Signaling Blockade Is More Effective Than Panantagonism in Reperfused Myocardial Infarction. *JACC: Basic to Translational Science*. 2021;6(5):431–43. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.01.013
21. Chen B, Zhang S, Wang B, Chen H, Li Y, Cao Q et al. Efficacy and safety of the IL-6 trans-signalling inhibitor olamkicept: a phase 2 randomized, placebo-controlled trial in moderately to severely active Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(Suppl 1):S041–2. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab073.040
22. Schulte DM, Waetzig GH, Schuett H, Marx M, Schulte B, Garbers C et al. Case Report: Arterial Wall Inflammation in Atherosclerotic Cardiovascular Disease is Reduced by Olamkicept (sgp-130Fc). *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:758233. DOI: 10.3389/fphar.2022.758233
23. Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, Moll JM, Scheller J. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(10):666–81. DOI: 10.1038/s41577-023-00856-y