

Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П., Митрохин В. М., Камкин А. Г., Латышев Т. В.
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ИЛ-18, ИЛ-6 И УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ключевые слова: интерлейкин-18, интерлейкин-6, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, потребление натрия
Ссылка для цитирования: Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов Г. П., Митрохин В. М., Камкин А. Г., Латышев Т. В. Взаимосвязь уровня ИЛ-18, ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Кардиология. 2017;57(С1):355–359

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить корреляционную связь между уровнем интерлейкинов (ИЛ-18, ИЛ-6), ассоциированных с АГ, и уровнем потребления натрия у пациентов с ГБ, сочетающейся с СД, и без СД. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с гипертонической болезнью в сочетании с СД и без СД (n=63), наблюдающихся в ГБУЗ «ГП № 64 ДЗМ» Филиал 1. Уровень ИЛ-6 и ИЛ-18 в плазме крови с помощью ИФА наборов производства Bender Med-Systems. Уровень потребления соли определяли с помощью опросника «Charlton: SaltScreener». Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. **Результаты.** Сформированы 4 группы: группа 1 – ГБ 2 степени и наличие СД (n=19); группа 2 – ГБ 2 степени и отсутствие СД (n=4); группа 3 – ГБ 3 степени и отсутствие СД (n=28); группа 4 – ГБ 3 степени и наличие СД (n=12). Группа 2 оказалась малочисленной, в связи с чем была исключена из дальнейшего анализа из-за невозможности статистической обработки. Все пациенты потребляли более 6 г соли в сутки (около 10 г). Проверка межгруппового различия выбранных параметров позволила выявить различия в группах между уровнем ХС, ТГ, ЛПНП, СКФ. Выявлена корреляционная зависимость между показателями в группах: группа 1 – положительная корреляция ИЛ-18 с уровнем потребления натрия (r=0,65) и уровнем СРБ (r=0,52); ИЛ-6 с уровнем ЛПНП (r=0,48); группа 3 – положительная корреляция ИЛ-18 с ИЛ-6 (r=0,66); ИЛ-6 с СРБ (r=0,52); группа 4 – положительная корреляция ИЛ-18 с СКФ (r=0,82); ИЛ-6 с обхватом талии (ОТ) (r=0,84) и ИЛ-6 (r=0,73). **Заключение.** У пациентов, потребляющих более 6 г соли в сутки (около 10 г), имеющих в структуре заболевания ГБ и СД более выражено воспаление, что способствует прогрессированию заболевания почек.

Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov G. P., Mitrokhin V. M., Kamkin A. G., Latyshev T. V.
Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

CORRELATIONS OF IL-18 AND IL-6 WITH SODIUM CONSUMPTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

Keywords: interleukin-18, interleukin-6, hypertension, diabetes mellitus, sodium consumption

For citation: Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov G. P., Mitrokhin V. M., Kamkin A. G., Latyshev T. V. Correlations of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. Kardiologiia. 2017;57(S1):355–359

SUMMARY

Aim. To determine correlations of AH-associated interleukins (IL-18, IL-6) with sodium consumption in AH patients with and without DM. **Materials and methods.** The study included AH patients with and without DM (n=63) who were managed at the Municipal Clinic #64, Moscow Department of Health Care, Branch 1. Plasma levels of IL-6 and IL-18 were measured using ELISA kits (Bender Med-Systems). Salt consumption was determined using a Charlton: SaltScreener questionnaire. Statistical analyses were performed using the Statistica 10.0 software. **Results.** Four groups were formed: Group 1, grade 2 AH and DM (n=19); Group 2, grade 2 AH and no DM (n=4); Group 3, grade 3 AH and no DM (n=28); and Group 4, grade 3 AH and DM (n=12). Group 2 was small and was excluded from further analysis due to impossibility of statistical treatment. All patients consumed more than 6 g of salt per day (approximately 10 g). Analysis of intergroup differences in selected parameters showed differences between groups in levels of cholesterol, triglycerides, LDL, and GFR. The following correlations were identified in the groups: Group 1, positive correlation of IL-18 with sodium consumption (r=0.65) and CRP level (r=0.52) and of IL-6 with LDL level (r=0.48); Group 3, positive correlation of IL-18 with IL-6 (r=0.66) and of IL-6 with CRP (r=0.52); Group 4, positive correlation of IL-18 with GFR (r=0.82) and of IL-6 with waist circumference (WC) (r=0.84) and IL-6 (r=0.73). **Conclusion.** Patients consuming more than 6 g of salt daily (approximately 10 g) with AH and DM had more pronounced inflammation, which promoted progression of kidney disease.

С 1997 г. появились работы, в которых обсуждалась роль интерлейкинов (ИЛ) и воспаления в экспериментальных моделях АГ. Особую роль в воспалении при АГ играли ИЛ-18 и ИЛ-1 β , активирующие каспазы и прокаспазы у спонтанно гипертензивных крыс в аорте и почечных артериях по сравнению с нормотензивными крысами. Также существуют работы [1], представляющие ИЛ-18, как промежуточное звено в действии АП на сосудистую стенку. В ряде работ [2, 3] было показано, что у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) моноциты имеют свойство накапливаться в стенке сосудов интерстиция почек. Это довольно интересный факт особенно если учитывать данные о том, что моноциты у пациентов с АГ в экспериментальных работах выделяют больше ИЛ-1 β , чем у пациентов с нормальным АД [4]. Кроме того, известно, что ИЛ-1 β выделяется на первом этапе воспалительного ответа, стимулируя выработку ИЛ-6 [5]. С учетом сегодняшнего понимания роли ИЛ-6 в стимуляции продукции VEGF, а также в обмене натрия на уровне гликозаминогликанов (ГАГ) интерстициального пространства в коже и мышечной ткани, мы решили изучить взаимосвязь ИЛ-18 и ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с высоким потенциальным риском изменения сосудов почек, т. е. у пациентов с СД.

Цель исследования – выявить корреляционную связь между уровнями интерлейкинов (ИЛ-18, ИЛ-6), ассоциированных с АГ, и уровнем потребления натрия у пациентов с ГБ, сочетающейся с СД, и без СД.

Материалы и методы

Проанализирован регистр пациентов, наблюдающихся в ГБУЗ «ГП № 64 ДЗМ» Филиал 1. Регистр включает 337 пациентов, соответствующих критериям включения (табл. 1). Сформированный регистр представлен пациентами с коморбидной патологией, т. е. первым диагнозом является ГБ, вторым диагнозом – ИБС или СД. Клиническая характеристика, пациентов, включенных в регистр, представлена в таблице 2. Средний возраст пациентов составил 75 \pm 7,4 лет. Женщин, включенных в исследование, было почти в 2,5 раза больше, чем мужчин. Почти все пациенты имели избыточную массу тела, из них 71,5% имели абдоминальное ожирение. Офисное АД в момент включения в регистр в среднем составило: САД – 138 \pm 24,4 мм рт. ст., ДАД – 79 \pm 11,8 мм рт. ст.

Для дальнейшего анализа была выделена группа пациентов с ГБ в сочетании с СД и без СД (n=63). В этой группе пациентов был определен уровень ИЛ-6 и ИЛ-18 в плазме крови с помощью ИФА наборов производства Bender Med-Systems. Уровень потребления соли определяли с помощью опросника «Charlton: Salt Screener» [6]. Опросник предназначен для быстрого определения уровня потребляемой соли: выше или ниже 6 г соли в сутки потребляет пациент.

Пациенты отмечали употребляемые ими продукты в течение последней недели, оценка результатов проводилась по балльной системе. При наборе 17 баллов и выше считалось, что пациент употребляет более 6 г соли в сутки.

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) \pm стандартное отклонение (S) или медиана, 25 и 75 процентиля. Для сравнения групп применялся дисперсионный анализ. Для сравнения трех или более выборок использовался критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционные связи изучались с помощью критерия Спирмена при неправильном распределении, Пирсона – при правильном. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Таблица 1. Критерии включения и исключения в регистр

№	Критерии включения	Критерии исключения
1	Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше	Маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, недееспособность
2	Наличие коморбидности, т.е. пациент имеет не менее двух хронических заболеваний, одним из которых является ГБ	Острые инфекционные заболевания
3	Наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в клиническом исследовании	Пациенты с онкологическими заболеваниями, находящиеся на лучевой терапии, химиотерапии
4		Злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами
5		Беременность, период лактации

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в регистр (n=337)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), %	28,5/71,5
Возраст, годы	75 \pm 7,4
ИМТ, кг/м ²	30,3 \pm 6
Окружность талии, см	104 \pm 12
Курильщики, n	10
Офисное САД, мм рт. ст.	138 \pm 24,4
Офисное ДАД, мм рт. ст.	79 \pm 11,8
ЛПНП, ммоль/л	3,3 \pm 1,2
ТГ, ммоль/л	1,7 \pm 0,9
Потребление натрия, баллы	26,6 \pm 8,4
Наличие ИБС, n	262
Наличие СД, n	35

Результаты

Проведен анализ группы пациентов с ГБ наличием СД и без СД (n=63). Дисперсионный анализ регистра позволил выделить 4 группы пациентов в зависимости от степени ГБ и наличия СД:

- группа 1 – ГБ 2 степени и наличие СД (n=19);
- группа 2 – ГБ 2 степени и отсутствие СД (n=4);
- группа 3 – ГБ 3 степени и отсутствие СД (n=28);
- группа 4 – ГБ 3 степени и наличие СД (n=12).

Группа 2 оказалась малочисленной (всего 4 пациента), в связи с чем была исключена из дальнейшего анализа из-за невозможности статистической обработки.

Для анализа выбраны параметры, связанные с воспалением: ИМТ, окружность талии (ОТ), пульсовое АД, уровень ХС, ЛПНП, ТГ, СКФ, СРБ. Также были изучены уровень потребления натрия, уровень ИЛ-6 и ИЛ-18.

Проверка межгрупповых различий выбранных параметров позволила выявить различия в группах только между уровнем ТГ (F=3,79; p=0,008), СРБ (F=3,6; p=0,005) и ИЛ-6 (F=3,6; p=0,005). Различий уровня ИЛ-18 между группами выявлено не было (F=1,9; p=0,09). Однако более подробный анализ параметров в группах также показал статистически достоверные различия между уровнем ХС, ТГ, ЛПНП, СКФ (табл. 3). Было установлено:

- у всех пациентов имелось абдоминальное ожирение;
- в группах с СД (группы 1 и 4) пациенты имели ожирение 1 степени и выше;
- пульсовое АД было достоверно выше в группе 1: 63,9±15,5 против 57,2±15,5 и 55,4±9,4 мм рт. ст. в группах 3 и 4 соответственно;
- уровень ХС выше у пациентов с СД;
- у абсолютного большинства исследуемых пациентов не достигнут целевой уровень ЛПНП, за исключением пациентов, включенных в группу 4, 25 процентиль которых имеет достигнутые целевые значения;
- уровень ТГ был достоверно выше в группах с СД, причем значительно выше у пациентов с 3 ст. ГБ;

- СКФ во всех группах ниже 60 мл/мин, причем в группах с СД СКФ достоверно ниже, чем в группе пациентов без СД;
- уровень СРБ повышен во всех изучаемых группах, причем наивысший уровень отмечен у пациентов, 1-й группы.

В таблице 4 показан уровень потребления натрия и уровни ИЛ-6 и ИЛ-18 у пациентов изучаемых групп. Установлено, что все пациенты находились на высокосоле-вой диете и потребляли свыше 6 г соли в сутки, при более точном расчете – около 10 г соли в сутки. Уровень ИЛ-6 значимо различался между группами, причем у пациентов с ГБ 2 ст. и СД он был более высоким по сравнению с пациентами других анализируемых групп. Однако эти различия статистически недостоверны. Значения уровня ИЛ-18 также различались между группами и наибольшее значение было получено в группе 1 (пациенты с ГБ 2 ст. и СД). Различия между группами достоверны.

С целью выявить взаимосвязь между несколькими параметрами в группах проведен корреляционный анализ. В результате была выявлена корреляционная зависимость между показателями в группах:

- Группа 1 – положительная корреляция уровня ИЛ-18 с уровнем потребления натрия (r=0,65) и уровнем СРБ (r=0,52); уровня ИЛ-6 с уровнем ЛПНП (r=0,48).
- Группа 3 – положительная корреляция уровня ИЛ-18 с уровнем ИЛ-6 (r=0,66); уровня ИЛ-6 с уровнем СРБ (r=0,52).
- Группа 4 – положительная корреляция уровня ИЛ-18 с СКФ (r=0,82) и уровнем ИЛ-6 (r=0,73); уровня ИЛ-6 с ОТ (r=0,84).

Обсуждение

В последние годы все чаще подтверждается особая роль избыточного потребления натрия в отношении развития сердечно-сосудистых событий. Анализ литературных данных позволяет прийти к выводу, что повыше-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, включенных в группы 1, 3 и 4

Группы пациентов	Масса тела, кг	ОТ, см	ИМТ, кг/м ²	АД пульсовое, мм рт. ст.	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	СКФ, мл/мин.	СРБ, мг/л
1	86,68±21,7	110,6±14,3	32,5±7,2	63,9±15,5	5,4±1,09*	1,9±1,0	3,3±1,0*	44,6±8,1*	14,2±9,2
3	76,25±17,71	102,3±13,3	29,1±6,5	57,2±15,5	5,04±1,39*	1,3±0,51*	3,05±1,2*	51,5±6,4*	11,02±9,9
4	81,25±9,95	102,3±12,9	30,6±3,7	55,4±9,4	5,25±1,7*	2,6±2,0*	2,86±1,36*	44,2±8,2*	13,5±8,4

* – p<0,05 – между группами

Таблица 4. Уровень потребления натрия, уровни ИЛ-6 и ИЛ-18

Группа пациентов	Потребление натрия, баллы	Уровень ИЛ-18, пг/мл	Уровень ИЛ-6, пг/мл
1	26,27±8,3	192±120,2*	3,26±7,1
3	27,04±7,9	128,05±66,4*	1,72±2,6
4	26,77±5,73	136,31±61,2	0,45±0,6

* – p<0,05 – между группами

ние потребления соли играет еще одну патологическую роль – изменяет напряжение сдвига пристеночного слоя крови, что запускает системное воспаление. Гликокаликс также принимает участие в этом процессе, выполняя роль буфера для натрия, адсорбируя его и препятствуя беспрепятственному проникновению в клетки эндотелия. Повреждение этого слоя, по сути, означает депонирование натрия в сосудистой стенке, изменение тонуса сосудистой стенки, ее повреждение и начало воспалительной реакции. Наиболее уязвимы для измененного напряжения сдвига капилляры гипертрофированного клубочка, находящегося изначально в условиях гиперфильтрации. Наши исследования [7–10] показывают, что избыточное потребление натрия приводит к изменению механизмов реабсорбции, что, в свою очередь, также потенцирует воспаление в этой зоне.

Итак, какова роль натрия в процессе развития воспаления? Возможно, избыточный уровень натрия является индуктором, запускающим каскад реакций, приводящий к развитию воспаления и в дальнейшем прогрессированию процесса. Известно, что о воспалительной реакции можно судить по уровню активности цитокинов (медиаторов воспаления). Цитокины – это белковые или полипептидные медиаторы межклеточных коммуникаций при развитии воспаления, к которым относятся ИЛ, интерфероны, факторы некроза опухолей (ФНО) и колониестимулирующие факторы. Известно, что в норме продукция цитокинов стромальными клетками невысока, однако воспаление индуцирует чрезмерную выработку цитокинов путем активации цитокиновых генов в моноцитах и макрофагах в пределах одного часа. Стоит отметить, что все цитокины полифункциональны, т.е. они могут усиливать или угнетать как выработку, так и функции друг друга, кроме ИЛ-6, который подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- α (играющих важную роль в развитии воспаления) [11, 12].

Достаточно изученный цитокин ИЛ-6 представляет собой провоспалительный агент, продуцируемый фибробластами, макрофагами, различными другими тканями и клетками (например, иммунными, эндотелиальными клетками, миоцитами и жировыми клетками) [13]. Экспрессия мРНК для ИЛ-6 происходит в пределах часа после его активации, а секреция фактора происходит через несколько часов, через 6–14 ч наступает пик секреции.

Проведено достаточно много исследований, доказывающих, что у пациентов с ожирением повышенный

уровень ИЛ-6 коррелирует со степенью резистентности к инсулину и СД 2 типа [14–16], в связи с чем жировая ткань является важным источником продуцирования ИЛ-6 [17]. González G.E. с соавт. [18] показали, что ИЛ-6 непосредственно не влияет на развитие гипертонии или гипертрофии миокарда, а скорее, предотвращает дисфункцию миокарда, а также воспаление миокарда и фиброз у пациентов с АГ. В исследовании Crosswhite с соавт. [19] на экспериментальной модели крыс показано, что воздействие холодом приводит к активации ИЛ-6 и, как следствие, к развитию воспаления и увеличению отложения коллагена в миокарде. Также была показана взаимосвязь повышенного уровня ИЛ-6 и воспаления в почечных канальцах и клубочках.

В последнее время определенное место в развитии воспаления у пациентов с АГ занимает ИЛ-18. ИЛ-18 – провоспалительный цитокин, синтезируемый в основном макрофагами [20]. Ряд исследований [21, 22] определил взаимосвязь повышенного уровня ИЛ-18 с ожирением, СД, ССЗ, метаболическим синдромом. Также было показано изменение сосудистой стенки в результате активации ИЛ-18. Исследование Chang с соавт. [23] показали, что повышенный уровень ИЛ-18 является предиктором сердечно-сосудистых событий.

Полученные нами данные демонстрируют значительное увеличение уровня ИЛ-18 во всех изучаемых группах, тогда как уровень ИЛ-6 находился в пределах нормальных значений, что подтверждает ключевую роль ИЛ-18 в поддержании процесса воспаления. Также полученные данные свидетельствуют о том, что воспаление прогрессирует в группе пациентов с ГБ 2 ст. и СД (уровни ИЛ-6 $3,26 \pm 7,1$ пг/мл и ИЛ-18 $192 \pm 120,2$ пг/мл). Стоит отметить, что во всех изучаемых группах пациенты потребляли более 10 г соли в сутки, что, возможно, в значительной степени влияло на развитие воспаления. Полученная нами положительная корреляция между уровнями ИЛ-18 и уровнем потребления соли подтверждает это. Результаты исследования, как и представленные выше работы, позволили выявить взаимосвязь интерлейкинов с уровнем СРБ, ожирением, уровнем ХС, ЛПНП, ТГ, т.е. с биомаркерами, отражающими процессы системного воспаления.

Полученные результаты позволяют сделать вывод – у пациентов, потребляющих более 6 г соли в сутки (около 10 г), имеющих заболевания ГБ и СД, более выражено системное воспаление, что способствует прогрессированию заболевания почек.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Valente AJ, Yoshida T, Murthy SN, Sakamuri SSVP, Katsuyama M, Clark RA et al. Angiotensin II enhances AT1-Nox1 binding and stimulates arterial smooth muscle cell migration and prolifera-

tion through AT1, Nox1, and interleukin-18. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303(3):H282–96. DOI:10.1152/ajpheart.00231.2012.

2. Haller H, Park JK, Dragun D, Lippoldt A, Luft FC. Leukocyte infiltration and ICAM-1 expression in two-kidney one-clip hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(5):899–903.
3. Boos CJ, Lip GYH. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1623–35.
4. Li Q, Deng Q, Li J, Yi G, Zhao S. Valsartan reduces interleukin-1 β secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 2005;355(1–2):131–6. DOI:10.1016/j.cccn.2004.12.006.
5. Cahill CM, Rogers JT. Interleukin (IL) 1 β Induction of IL-6 Is Mediated by a Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent AKT/I κ B Kinase α Pathway Targeting Activator Protein-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(38):25900–12. DOI:10.1074/jbc.M707692200.
6. Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Jonathan D, Zulu JV, Nel JH. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public Health Nutrition* [Internet]. 2008;11(01). Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1368980007000146 DOI:10.1017/S1368980007000146.
7. Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А. В. Взаимосвязь между натрийурезом, показателями центральной гемодинамики и плазменной концентрацией ангиотензина II. *Клиническая нефрология*. 2013;(6):24–8 [Arutyunov G. P., Dragunov D. O., Sokolova A. V. Vzaimosvyaz' mezhd natrijuzezom, pokazatelyami czentral'noj gemodinamiki i plazmennoj koncentraczijej angiotenzina II. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2013;(6):24–8].
8. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О., Соколова А. В. Эпидемиология артериальной гипертензии: ее взаимосвязь с поражением почек и феноменом соль-чувствительности. *Клиническая нефрология*. 2013;(2):67–72 [Arutyunov G. P., Oganезova L. G., Dragunov D. O., Sokolova A. V. E'pidemiologiya arterial'noj gipertenzii: ee vzaimosvyaz' s porazheniem pochek i fenomenom sol'-chuvstvitel'nosti. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2013;(2):67–72].
9. Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И., Хадышьян Г. Г. Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2005;4(5):268 [Arutyunov G. P., Kostyukevich O. I., Hady'sh'yan G. G. Nemedikamentozny'e metody' korrekczii sistemnogo vospaleniya pri zabolevaniyah serdechno-sosudistoj sistemy'. *Serdcze: zhurnal dlya praktikuyushhix vrachej*. 2005;4(5):268].
10. Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А. В. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия. *Клиническая нефрология*. 2013;(5):8–12 [Arutyunov G. P., Dragunov D. O., Sokolova A. V. Oczenka vliyaniya petlevykh diuretikov s razny'mi periodami poluvyvedeniya na retencziyu natriya. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2013;(5):8–12].
11. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999. 608 с [Yarilin A. A. Osnovy' immunologii. M.: Mediczina; 1999. 608 s].
12. Галактионов В. Г. Иммунология. М.: Нива России; 2000. 488 с [Galaktionov V. G. Immunologiya. M.: Niva Rossii; 2000. 488 s].
13. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S233-242. DOI:10.1186/ar565.
14. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):813–23.
15. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S114-124.
16. Franckhauser S, Elias I, Rotter Sopasakis V, Ferré T, Nagaev I, Andersson CX et al. Overexpression of Il6 leads to hyperinsulinaemia, liver inflammation and reduced body weight in mice. *Diabetologia*. 2008;51(7):1306–16. DOI:10.1007/s00125-008-0998-8.
17. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X et al. High Local Concentrations and Effects on Differentiation Implicate Interleukin-6 as a Paracrine Regulator. *Obesity Research*. 2004;12(3):454–60. DOI:10.1038/oby.2004.51.
18. González GE, Rhaleb N-E, Nakagawa P, Liu Y-H, Carretero OA. Abstract 446: Deletion of Il-6 Prevents Development of Cardiac Damage and Dysfunction in Chronic Ang li-salt-induced Hypertension. *Hypertension*. 2015;60(Suppl 1):A446.
19. Crosswhite P, Sun Z. Ribonucleic Acid Interference Knockdown of Interleukin 6 Attenuates Cold-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2010;55(6):1484–91. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146902.
20. Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Research Reviews*. 2008;58(1):85–95. DOI:10.1016/j.brainresrev.2007.11.003.
21. Johanna Ojala, Elina Sutinen. The Role of Interleukin-18, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(6):55. DOI:10.3390/jcm6050055.
22. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2009;6(3):192–9. DOI:10.1038/ncpcardio1453.
23. Chang C-H, Fan P-C, Lin C-Y, Yang C-H, Chen Y-T, Chang S-W et al. Elevation of Interleukin-18 Correlates With Cardiovascular, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Events. *Medicine*. 2015;94:e1836. DOI:10.1097/MD.0000000000001836.

Поступила 04.07.17 (Received 04.07.17)