

Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Юлия Андреевна Шувалова, Светлана Александровна Москаленко, Александр Иванович Каминный. Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 5–11.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001

Абстракт

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ожидается, что ее распространенность только возрастет в связи со старением населения, поэтому ее профилактика является основной целью политики здравоохранения. Риск развития атеросклероза связан со сложным взаимодействием генетических факторов, факторов окружающей среды и образа жизни. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в познании генетической архитектуры этого заболевания. В этой статье мы пытаемся отобразить текущие знания о генетике атеросклероза, в частности системы интерлейкина-6 и ее вклада в развитие ИБС.

Ключевые слова: ИЛ-6, Полиморфизмы генов, ИЛ-6ST, ИЛ-6R, ИБС.

Contribution of polymorphisms of genes of the Interleukin-6 system to the development of atherosclerosis

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

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Coronary artery disease continues to be a high morbidity and mortality rate. Its prevention is expected to be the main goal of health policy. The risk of developing coronary heart disease is associated with a complex interaction of genetic factors, environmental factors, and lifestyle. Over the past decade, significant progress has been made in understanding the genetic architecture of this disease. In this article we are trying to provide knowledge about genetic coronary heart disease, in particular, about the Interleukin-6 system and its role to development of coronary heart disease.

Keywords: IL-6, SNP, IL-6ST, IL-6R, CAD.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это сложное многофакторное заболевание, на которое влияют такие факторы окружающей среды, как образ жизни (диета, физическая активность и курение), генетические факторы и взаимодействие между ними [1].

Несколько когортных исследований показали, что семейный анамнез ИБС связан с повышенным риском развития заболевания [2, 3]. Это свидетельствует о важности генетических факторов, однако также надо учитывать, что кроме полученной генетической информации важную роль играют

семейные традиции и образ жизни. Например, в исследовании с участием 55 685 пациентов с высоким генетическим риском коронарных событий благоприятный образ жизни (определяемый наличием как минимум трех из четырех факторов здорового образа жизни: отсутствие курения и ожирения, регулярные физические нагрузки и здоровое питание) был связан с более низким (на 46%) относительным риском коронарных событий по сравнению с неблагоприятным образом жизни (отсутствие факторов здорового образа жизни или наличие только одного фактора из них) (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,47–0,63) [1].

В основе ишемической болезни сердца (ИБС) лежит атеросклеротический процесс, который по крайней мере частично представляет собой хроническую воспалительную реакцию, характеризующуюся повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (TNF α) и ИЛ-1 β), растворимых молекул адгезии (молекула внутриклеточной адгезии-1 и P-селектин) и чувствительных к цитокинам белков острой фазы, включая C-реактивный белок (CRP), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и фибриноген [4, 5]. Одним из ключевых маркеров развития атеросклероза является ИЛ-6. Это многофункциональный цитокин, продуцируемый иммунными и многими неиммунными клетками организма. ИЛ-6 играет важную роль в процессах воспаления и нормальном метаболизме [6]. Данные клинических исследований подтверждают, что ИЛ-6 оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, уровень ИЛ-6 увеличивается с возрастом, а повышенные уровни связаны с более высокой смертностью, а также с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза и поражения каротидных артерий [7]. ИЛ-6 в совокупности с рецептором к ИЛ-6 (ИЛ-6R), находящимся на поверхности клеточной мембраны и белком трансдуктором сигнала – гликопротеином 130 (gp130) образуют целую систему – ИЛ-6/ИЛ-6R/gp130, которая передает сигнал внутрь клетки. Мембранный рецептор ИЛ-6R и gp130 имеют также растворимую форму. Существует два пути передачи сигнала между ИЛ-6 и клеткой-мишенью. ИЛ-6 может взаимодействовать с клеткой как через мембраносвязанный ИЛ-6R – классический путь, так и через растворимый рецептор (sИЛ-6R) – транс-сигнальный путь [8, 9]. При классической передаче сигнала активированный комплекс ИЛ-6 + ИЛ-6R на мембране клетки взаимодействует с мембранным gp130 и сигнал передается в клетку-мишень, что запускает каскад биохимических реакций и в итоге приводит к активации определенных генов с последующим образованием компонентов воспаления. Считается, что классическая передача сигналов ИЛ-6 индуцирует реакцию белков острой фазы. При этом мембранный ИЛ-6R в основном обнаруживается в гепатоцитах и иммунных клетках, что ограничивает количество клеток, на которые нацелена классическая передача

сигналов ИЛ-6. Кроме описанного пути существует альтернативный путь передачи сигнала через рецептор, находящийся в растворенном виде. sИЛ-6R обеспечивает передачу сигналов ИЛ-6 в клетки, которые не способны экспрессировать на своей поверхности мембранный ИЛ-6R. Сформированный в кровотоке комплекс ИЛ-6 + sИЛ-6R, приобретает возможность взаимодействовать с мембранным gp130, который экспрессируется во всех клетках повсеместно [10] и в дальнейшем может активировать практически все клетки организма. Полагают, что транс-сигнальный путь ИЛ-6 в основном регулирует провоспалительные реакции в организме [11–13], и была показана важная роль этого механизма в проатерогенных свойствах ИЛ-6 [14]. Для регулирования этого процесса существует защитный механизм – растворимая форма gp130 (sgp130). Этот естественный антагонист предотвращает передачу сигналов путем инактивации циркулирующего в кровотоке комплекса ИЛ-6 + sИЛ-6R, тем самым блокируя транссигнальный путь передачи сигнала в клетку [15]. Таким образом, sgp130 может обладать протективными свойствами в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых обусловлен воспалительными процессами.

Уровень и активность цитокинов, экспрессия рецепторов и гликопротеинов в организме генетически детерминированы и могут изменяться при наличии в генах, их кодирующих, однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), в связи с этим в последние десятилетия активно изучалась роль SNPs в генах ИЛ-6 (ИЛ6), ИЛ-6R (ИЛ6R) и gp130 (ИЛ6ST). Ген ИЛ6 расположен в седьмой хромосоме (локус 7p15.3). Одним из наиболее изученных SNPs гена ИЛ6 является rs1800795 (174G/C), также хорошо изучена его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Этот полиморфизм влияет на уровни матричной рибонуклеиновой кислоты, экспрессию ИЛ-6 и участвует в развитии ИБС. Однако, результаты проведенных исследований весьма противоречивы. В исследовании «случай-контроль», проведенном с участием 365 пациентов с ИБС и 365 пациентов группы контроля, Li L. с соавторами продемонстрировали способность rs1800795 влиять на риск возникновения ИБС в китайской популяции. По данным логистического регрессионного анализа генотип CC rs1800795 был ассоциирован с повышенным риском развития ИБС по сравнению с генотипом GG после поправки на классические факторы риска (ОШ 2,99; 95% ДИ: 1,56–6,00) [16]. Подобное негативное влияние минорного аллеля C rs1800795 на прогрессирование коронарного атеросклероза подтвердилось в исследовании Toutouzas K. с соавторами (Греция) при наблюдении 157 пациентов с ИБС. Было установлено, что носители минорного аллеля C rs1800795 имели повышенный риск прогрессирования коронарного атеросклероза в течение четырехлетнего периода наблюдения. Прогрессирование коронарного атеросклероза оценивалось по данным повторной

коронароангиографии как появление стеноза в ранее интактном сегменте или увеличение степени ранее существующего стеноза на 20%. Совокупная вероятность прогрессирования атеросклероза у пациентов с CC генотипом составила 61,8% против 45,8% для GC генотипа и 13,3% для генотипа GG ($p = 0,005$) [17].

В тоже время в ряде работ получены данные об ассоциации аллеля G rs1800795 с ИБС. Так, Elsaid A. с соавторами (Египет) в своем исследовании с участием 108 пациентов с ИБС и 143 здоровых субъектов показали, что частота встречаемости аллеля G rs1800795, так же как генотипов GG и GC, была достоверно выше в группе пациентов с ИБС ($p < 0,0001$), и аллель G rs1800795 был ассоциирован с наличием ИБС (ОШ 3,44; 95% ДИ: 2,26–5,23) и гипертонией ($p = 0,01$) [18]. Интересные данные были получены Giacconi R. с соавторами (Италия), которые изучали распределение генотипов rs1800795 у 110 пациентов в возрасте 75 ± 10 лет с гемодинамически значимым ($> 80\%$) атеросклеротическим поражением каротидных артерий. У пациентов с GG генотипом по сравнению с носителями аллеля C была выше частота двустороннего поражения каротидных артерий (88% против 52%, $p < 0,001$). В противоположность этому одностороннее поражение чаще встречалось у носителей аллеля C по сравнению с пациентами, имеющими генотип GG (48% против 12%, $p < 0,001$). Это позволило авторам сделать заключение об ассоциации аллеля C rs1800795 со степенью поражения каротидных артерий [19].

Ещё в ряде исследований взаимосвязи полиморфизма rs1800795 с ИБС получено не было. Например, в исследовании «случай-контроль» в китайской популяции с участием 326 пациентов с ангиографически документированной ИБС и 341 пациента без признаков ИБС авторы не обнаружили взаимосвязи между rs1800795 и риском развития ИБС [20]. Аналогичные результаты были получены в группе пациентов Северной Индии (143 больных ИБС и 137 человек – контрольная группа) [21]. При проведении крупномасштабного исследования по первичной профилактике с участием 6595 пациентов мужского пола с гиперлипидемией, проведенного на западе Шотландии (WOSCOPS), генотипы rs1800795 были определены у 1607 участников: 498 пациентов, у которых на протяжении периода наблюдения (4,8 года) развилось сердечно-сосудистое событие (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), внезапная смерть, необходимость реваскуляризации) – группа события и 1109 человек без сердечно-сосудистых событий за период наблюдения – группа контроля. Частота распределения генотипов rs1800795 достоверно не отличалась между группами, и, соответственно, не было выявлено ассоциации rs1800795 с риском развития сердечно-сосудистых событий при первичной профилактике ни до, ни после поправки на классические факторы риска [22].

Более того, в проведенных исследованиях были получены противоречивые результаты не только по влиянию rs1800795 на риск развития атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистых заболеваний, но и на уровень ИЛ-6, что, вероятно, связано со сложной физиологией интерлейкинов и особенностями регуляции их транскрипции. Например, в исследовании Toutouzas K. с соавторами пациенты гомозиготные по аллелю C имели более высокую концентрацию ИЛ-6 в сыворотке по сравнению с пациентами, которые были гомозиготными по аллелю G (5,58 мг/дл против 2,73 мг/дл, $p = 0,001$) [17], и в исследовании WOSCOP уровень ИЛ-6 у гомозигот по минорному аллелю C rs1800795 был выше по сравнению с другими генотипами как в группе контроля ($2,79 \pm 2,63$ пг/мл против $2,49 \pm 3,53$ пг/мл для GC генотипа и $2,66 \pm 2,68$ пг/мл для GG генотипа), так и в группе события ($3,57 \pm 4,89$ пг/мл против $2,46 \pm 2,21$ пг/мл и $2,99 \pm 3,23$ пг/мл), хотя эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,8$ и $p = 0,32$ соответственно) [22], в то время как в исследовании Giacconi R. с соавторами уровень ИЛ-6 был достоверно выше у пациентов с генотипом GG, чем у носителей аллеля C ($1,79 \pm 0,6$ пг/мл против $1,36 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,01$) [19], так же как и в работе Phulukdaree A. с соавторами, где уровень ИЛ-6 был значительно выше у участников с низкой частотой встречаемости минорного аллеля C rs1800795 ($6,62 \pm 0,63$ пг/мл против $2,51 \pm 0,57$ пг/мл, $p < 0,0001$) [23].

На наш взгляд, такие противоречивые результаты проведенных работ могут быть объяснены не столько различиями в размерах выборок и дизайне исследований, сколько большей вариабельностью частоты встречаемости минорного аллеля C rs1800795 в исследуемых популяциях. Согласно результатам приведенных выше исследований, в популяции чернокожих жителей Южной Африки частота минорного аллеля C rs1800795 была наименьшей и составила всего 2% [23]. В китайской популяции минорный аллель C rs1800795 встречается с частотой 18,6% [16], у индийцев южноафриканского происхождения – 23% [23], в популяции западной Шотландии – 41% [22], а в итальянской популяции частота встречаемости минорного аллеля C rs1800795 была максимальной и составила 58% [17]. Взаимосвязь полиморфизма гена ИЛ6 rs1800795 с различными заболеваниями (острый инфаркт миокарда, синдром слабости синусового узла, рак молочной железы, цирроз печени различной этиологии и т.д.) изучалась и в российской популяции, при этом частота встречаемости минорного аллеля C rs1800795 в различных исследованиях в группах контроля варьировала в пределах от 37,4% [24] до 55,2% [25]. Результаты исследований по оценке взаимосвязи rs1800795 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской популяции также неоднозначны. В исследовании Шевченко А. В. с соавторами была выявлена

ассоциация минорного аллеля C rs1800795 с перенесенным острым инфарктом миокарда в анамнезе при анализе 295 пациентов ($p = 0,04$) [24], в то время как в работе Подольской А. А. такой взаимосвязи выявлено не было [26]. Таким образом, на сегодняшний день влияние полиморфизма rs1800795 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных событий требует более детального подхода и дальнейшего изучения.

В последние годы также активно изучались SNPs гена ИЛ6R, расположенного в первой хромосоме (локус 1q21.3). Наибольшую функциональную активность по результатам проведенных исследований показал rs2228145 (A/C; Asp358Ala; rs4537545). Минорный аллель C rs2228145 ассоциирован с более высокими уровнями ИЛ-6 и sИЛ-6R [27,28]. Например, в своей работе Rafiq S. с соавторами показали, что минорный аллель rs2228145 обеспечивает 20% вариабельности уровня sИЛ-6R ($p = 5,1 \times 10^{-62}$), который у гомозигот по минорному аллелю rs2228145 составил 132,48 пг/мл против 68,31 пг/мл у гомозигот по дикому аллелю, при этом минорный аллель также был ассоциирован с более высокими уровнями ИЛ-6 ($p = 1,9 \times 10^{-4}$) [29]. Изучалась взаимосвязь rs2228145 и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. López-Mejías R. с соавторами в своей работе не обнаружили ассоциации rs2228145 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у 1250 пациентов с ревматоидным артритом [30]. В другом крупном исследовании, где авторы изучали генетические локусы, ассоциированные с уровнем СРБ и ИБС, у 14 365 пациентов с ИБС и 32 069 человек контрольной группы минорный аллель rs2228145 был ассоциирован с уменьшением риска развития ИБС (ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,91–0,97) [31]. Аналогичные результаты были получены в крупном метаанализе, включающем 82 исследования, по результатам которого на каждый минорный аллель rs2228145 средняя концентрация ИЛ-6R увеличивалась на 34,3% (95% ДИ: 30,4–38,2) и ИЛ-6 – на 14,6% (95% ДИ: 10,7–18,4), в то время как риск развития ИБС снижался на 3,4% (95% ДИ: 1,8–5,0) [32], так же как и Консорциумом по рандомизированному менделевскому анализу рецепторов интерлейкина-6 (MPT ИЛ-6R), в котором проведен анализ генотипов у 25 458 больных с ИБС и 100 740 участников группы контроля и было показано, что минорный аллель rs2228145 был ассоциирован со снижением риска развития ИБС (ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,93–0,97) [33]. Казалось бы, что увеличение уровня sИЛ-6R вследствие носительства минорного аллеля rs2228145 должно оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, поскольку известна роль трансигнального пути передачи в проатерогенном влиянии ИЛ-6, однако исследователи предполагают, что высокие уровни sИЛ-6R улучшают буферную активность sgp130, что приводит к снижению повсеместной транспердачи

сигнала ИЛ-6 и, как следствие, носители минорных аллелей rs2228145 имеют сниженный риск развития ИБС [34,35].

Gp130 кодируется геном ИЛ6ST, который у человека локализован в пятой хромосоме (локус 5q11.2). Существуют литературные данные о функциональной активности нескольких SNPs гена ИЛ6ST и об их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями: rs10940495 (A/G, rs2228043), rs1900173 (A/T), rs2228044 (C/G, rs3729960) и rs11574780 (T/C).

В крупном исследовании (3703 участника IMPROVE trial) было изучено влияние около 361 тысячи SNPs на уровень sgp130. Ассоциация с уровнем sgp130 была выявлена у двух SNPs с уровнем достоверности $< 1 \times 10^{-5}$ и у 24 SNPs с уровнем достоверности $< 1 \times 10^{-4}$, среди них rs10940495, минорный аллель которого был ассоциирован с повышенным уровнем sgp130. Высокий уровень sgp130 чаще наблюдался у женщин, а также у пациентов с СД и гиперхолестеринемией ($p < 1 \times 10^{-5}$ для нижнего ($382,75 \pm 53,84$ нг/мл) и верхнего ($837,08 \pm 113,13$ нг/мл) квартилей уровня sgp130) [36]. Влияние полиморфизма rs2228044 на уровень sgp130 изучалось в двух популяциях: 546 жителей Осло мужского пола с высоким риском развития ИБС и 299 мужчин, проживающих в Вене, с ангиографически документированной ИБС. После поправки на возраст, наличие гипертонии, статус курения, сахарный диабет (СД) и уровень общего холестерина (ОХС) было показано, что концентрация sgp130 в сыворотке была значительно выше у носителей минорного аллеля C по сравнению с диким генотипом для обеих популяций ($338,1 \pm 43,9$ против $324,1 \pm 40,1$ нг/мл, $p = 0,001$ – Осло и $424,5 \pm 95,1$ против $392,1 \pm 95,4$ нг/мл, $p = 0,031$ – Вена), также у жителей Вены уровень sgp130 был достоверно выше у пациентов с СД ($p < 0,05$), а у жителей Осло – у пациентов с избыточной массой тела и у курящих ($p < 0,05$) [37].

В проведенных исследованиях оценивалась взаимосвязь четырех SNPs гена ИЛ6ST (rs715180, rs10940495, rs11574780, rs2228044) с компонентами метаболического синдрома, которые одновременно являются факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Минорный аллель rs2228044 был отрицательно ассоциирован с уровнем глюкозы крови натощак (CC – 95,0 (94,3; 96,0) мг/дл, CG – 96,8 (95,5; 98,0) мг/дл, GG – 92,1 (87,5; 96,6) мг/дл, $p = 0,02$), в то время как минорный аллель rs10940495 продемонстрировал противоположную взаимосвязь (AA – 95,0 (94,1; 95,9) мг/дл, AG – 96,0 (94,8; 97,2) мг/дл, GG – 97,8 (95,2; 100,3) мг/дл, $p = 0,05$) у проживающих в северной Италии. У жителей южной Италии минорный аллель rs2228044 был ассоциирован с более низкими показателями окружности талии ($p = 0,005$) [38].

Данные о роли SNPs гена *IL6ST* в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний были получены в работе Luchtefeld M. с соавторами [39], которые изучали центральную роль гепатоцит-специфической *gp130*-зависимой реакции острой фазы в развитии атеросклеротических бляшек на модели мышей и у человека. Авторы исследовали одиннадцать SNPs гена *IL6ST* в выборке, состоящей из 513 семей западноевропейского происхождения с членами семьи, перенесшими ИМ. SNP *rs10940495* был достоверно связан с наличием ИБС до ($p < 0,05$) и после коррекции ($p < 0,01$) на пол, возраст, статус курения, СД, отягощенный коронарный анамнез, соотношение ОХС/ХС-ЛПВП, прием липидснижающих препаратов и с поправкой на три SNPs гена *CRP*, которые имеют взаимосвязь с уровнем СРБ. При анализе клинических субфенотипов ИБС, определяемых по данным коронароангиографии, наиболее сильная ассоциация была обнаружена между *rs1900173* и атеросклеротическим поражением устья левой или правой коронарной артерии ($p < 0,005$ до и после коррекции на вышеперечисленные показатели), и даже после проведения поправки Бонферрони для множественных сравнений статистическая достоверность ассоциации *rs1900173* сохранялась ($p < 0,05$). Таким образом, минорный аллель *rs1900173* ассоциирован с повышением частоты развития устьевого поражения коронарных артерий (ОШ 1,92; 95% ДИ: 1,03–3,6). При проверке наблюдений на независимой выборке из программы PopGen по ишемической болезни сердца (www.popgen.de), включающей 1090 пациентов в возрасте до 55 лет с ангиографически доказанным атеросклерозом, авторы обнаружили ассоциацию *rs11574780* с поражением ствола левой коронарной артерии, определяемым как наличие стеноза более 30% (ОР 1,74; $p = 0,032$ после коррекции на пол, возраст, индекс массы тела, гипертонию, СД, соотношение ОХС/ХС-ЛПВП и статус курения). В проспективном исследовании пациентов с гипертонической болезнью, перенесших инфаркт миокарда ($n = 167$ человек), было выявлено протективное влияние *rs2228044*.

Носители минорного аллеля имели более низкий риск развития ИМ (ОШ 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,91; $p = 0,02$) [40].

В то же время в некоторых исследованиях не было выявлено связи указанных SNPs гена *IL6ST* с наличием коронарного атеросклероза. Например, у пациентов с ревматоидным артритом ($n = 1250$) ассоциации *rs2228044* с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было [30], возможно вследствие выраженной гетерогенности группы и активного лечения пациентов в данном исследовании. Аналогичные результаты были получены в исследовании Митрохина В. с соавторами, где не было выявлено ассоциации *rs10940495* и *rs2228044* с наличием коронарного атеросклероза [41]. Эти различия в результатах требуют дополнительного изучения, однако данные, полученные авторами указанных исследований, по изучению SNPs системы *IL-6/IL-6R/gp130*, позволяют сделать предположение о наличии протективных свойств у некоторых из них и диктуют необходимость продолжения изучения данной проблемы. Результаты дальнейших исследований могут дать возможность более полной оценки биологической роли *IL-6* и, возможно, позволят уточнить механизмы патогенеза атеросклероза и ИБС.

Заключение

Наши знания о генетической основе развития ИБС значительно расширились в последние годы, способствуя лучшему пониманию механизмов этиологии и патогенеза, лежащих в основе возникновения и развития этого заболевания. Получаемые знания необходимы для оценки причинно-следственной связи между биомаркерами и заболеванием, выявления генетических маркеров риска развития и прогрессирования атеросклероза, а также для разработки новых подходов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Khera AV, Emdin CA, Phil D, Drake I, Natarajan P, Brig AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mebran R, Rader DJ, Fuster V, Boerwinkle E. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:2349–2358.
2. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino Sr RB, Levy D, Murabito JM, Wang TG, Wilson P, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204–2211.
3. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104:393–398.
4. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
5. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N and Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2364–2367.

6. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM, Daneshvar L, May LT, Ray A, Sehgal PB, Kidd KK, Cavalli-Sforza LL. The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics*. 1988;3:8-16.
7. Moskalenko SA, Shuvalova YA, Kaminsky AI. The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis. *JAD*, 2020;2(39):5-11. Russian (Москаленко СА, Шувалова ЮА, Каминский АИ. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;2(39):5-11).
8. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:475-487.
9. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human Interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science*. 1988; 241:825-828.
10. Rose-John S. The soluble Interleukin 6 receptor: Advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102(4):591-598.
11. Heinrich PC, Bebrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Shaper F. Principles of Interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
12. Schindler C, Darnell JE Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Ann Rev Biochem*. 1995;64:621-652.
13. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:75-82.
14. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema V, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tiedge UG, Schieffer B, Grote K. Transsignaling of Interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:281-290.
15. Nazaraki M, Yasukawa K, Saito T, Obsugi Y, Fukui H, Koshihara Y, Ynopolus GD, Taga T, Kishimoto T. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membraneanchored gp130. *Blood*. 1993;82(4):1120-1126.
16. Li L, Li E, Zhang LH, Jian LG, Liu HP and Wang T. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease. *Gen Molec Res*. 2014;3:8451-8457.
17. Toutouzias K, Klettas D, Anousakis-Vlachochristou N, Milidis K, Azilazian Z, Asimomiti M, Karanasos A, Spanos A, Tsiamis E, Niboyannopoulos P, Tousoulis D. The -174 G>C Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(1):80-86.
18. Elsaid A, Abdel-Aziz AF, Elmougy R and Elwaseef AM. Association of polymorphisms G(-174)C in IL-6 gene and G(-1082)A in IL-10 gene with traditional cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease. *Ind J Biochem Biophys*. 2014;51:282-292.
19. Giacconi R, Cipriano C, Albanese F, Boccoli G, SabaV, Olivieri F, Franceschi C, Mocchegiani E. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp Gerontol*. 2004;39(4):621-628.
20. Tong Z, Li Q, Zhang J, Wei Y, Miao G, Yang X. Association between interleukin 6 and interleukin 16 gene polymorphisms and coronary heart disease risk in a Chinese population. *J Int Med Res*. 2013;41:1049-1056.
21. Mastana S, Prakash S, Kirby M, Lindley MR, Sinha N, Agrawal S. Genetic association of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Gene*. 2007; 628: 301-307.
22. Basso F, Gordon D.O. Lowe, Rumley A, Alex D. McMahon, Steve E. Humphries. Interleukin-6 -174G>C Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease in West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Arter Thromb Vasc Biol*. 2002;22:599-604.
23. Phulukdaree A, Khan S, Ramkaran P, Govender R, Moodley D, Chuturgoon A. The interleukin-6 -147 G/C polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(3):205-209.
24. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Konenkov V.I., Voevoda M.I., Maximov V.N., Tolkacheva O.M. Analysis of correlation between il 6 gene polymorphism (-174 G/C) and classic risk factors in patients with previous myocardial infarctions. *Medical Immunology*, 2009;11(6):557-566. Russian. Шевченко АВ, Голованова ОВ, Коненков ВИ, Воевода МИ, Максимов ВН, Толкачева ОМ. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена ИЛ6 (-174 G/C) и классических факторов риска у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе. *Медицинская иммунология*. 2009;11(6):557-566.
25. Nikulina S.Yu., Marilovtseva O.V., Chernova A.A., Tretyakova S.S., Nikulin D.A., Maksimov V.N. The role of interleukin-6 gene in development of idiopathic sick sinus syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(10):32-36. Russian. Никулина СЮ, Мариловцева ОВ, Чернова АА, Третьякова СС, Никулин ДА, Максимов ВН. Роль гена интерлейкина-6 в развитии идиопатического синдрома слабости синусового узла. *Российский кардиологический журнал*. 2016;10(138):32-150.

26. Podolskaya AA, Maykova EV, Sbarafetdinova LM, Kravtsova OA. Подольская ЕВ, Майкова ЕВ, Шарафетдинова ЛМ, Красцова ОА. Polymorphism of genes of pro-inflammatory cytokines in association with risk of acute myocardial infarction. *Bulletin of modern clinical medicine*, 2014; 7(2): 147-50. Russian. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда. *Вестник современной клинической медицины*, 2014;7(2):147-150.
27. Sasayamaab D, Wakabayashia C, Horia H, Teraishia T, Hattoria K, Otaa M, Ishikawac M, Arimac K, Higuchid T, Amanob N, Kunugi H. Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358 Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. *J Psychiatric Res*. 2011;11(45):1439-1444.
28. Reich D, Patterson N, Ramesh V, De Jager PL, McDonald GJ, Tandon A, Choy E, Hu D, Tamraz B, Pawlikowska L, Wassel-Fyr C, Huntsman S, Waliszewska A, Rossin E, Li R, Garcia M, Reiner A, Ferrel R, Ziv E. Admixture mapping of an allele affecting interleukin 6 soluble receptor and interleukin 6 levels. *Am J Hum Gen*. 2007;80:716-726.
29. Rafiq S, Frayling TM, Murray A, Hurst A, Stevens K, Weedon MN, Henley W, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi A-M, Guralnic JM, Melzer D. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Gen Immun*. 2007;8:552-559.
30. López-Mejuas R, Garcia-Bermúdez M, González-Juanatey C, Castaceda S, Miranda-Filloy JA, Gymeza-Vaquero C, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Blanco R, González-Blvaro I, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. Lack of Association of IL6R rs2228145 and IL6ST/gp130 rs2228044 Gene Polymorphisms With Cardiovascular Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Tissue Antigens*. 2011;(6):438-441.
31. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, Erdmann J, Braund P, Engert JC, Bennett D, Coin L, Asby D, Tzoulaki I, Brown IJ, Shabrul Mi-Isa, Mark I McCarthy, Peltonen L, Freimer NB, Farrall M, Ruokonen A, Hamsten A, Lim N, Froguel P, Waterworth DM, Vollenweider P, Waeber G, Jarvelin M-R, Mooser V, Scott J, Hall AS, Schunkert H, Anand SS, Collins R, Samani NJ, Watkins H, Kooner JS. Genetic Loci Influencing C-reactive Protein Levels and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2009;302(1):37-48.
32. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-1213.
33. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann J, Shas T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A, Pfister R, Mooijaart SP. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 Receptor as a Target for Prevention of Coronary Heart Disease: A Mendelian Randomisation Analysis. *Lancet*. 2012; 379(9822):1214-1224.
34. Garbers C, Monbasery N, Aparicio-Siegmund S, Lokau J, Baran P, Nowell MA, Jones SA, Rose-John S, Scheller J. "The interleukin-6 receptor Asp358Ala single nucleotide polymorphism rs2228145 confers increased proteolytic conversion rates by ADAM proteases". *BBA. Molecul Bas Dis*. 2014;1842(9):1485-1494.
35. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, Howson JM, Rainbow DB, Smyth DJ, Kaptoge S, Clarke P, Boreham C, Coulson RM, Pekalski ML, Chen W-M, Todd JA. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Gen*. 2013;9(4):e1003444.
36. Bonomi A, Veglia F, Baldassarre D, Strawbridge RJ, Golabkesb Z, Sennblad B, Leander K, Smit AJ, Giral P, Humphries SE, Tremoli E, Hamsten A, Ulf de Faire, Gigante B and on behalf of the IMPROVE study group. Analysis of the genetic variants associated with circulating levels of sgp130. Results from the IMPROVE study. *Genes Immun*. 2020;21(2):100-108.
37. Wonnertb A, Katsaros KM, Krychtiuk KA, Speidl WS, Kaun C, Thaler K, Huber K, Wojta J, Maurer G, Seljeflot I, Arnesen H, Weiss TW. Glycoprotein 130 polymorphism predicts soluble glycoprotein 130 levels. *Metabolism*. 2014;63:647-653.
38. Gottardo L, Salvatore De Cosmo, Zhang Y-Y, Powers C. A Polymorphism at the IL6ST (gp130) Locus Is Associated With Traits of the Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2008;16(1):205-210.
39. Luchtefeld M, Schunkert H, Stoll M, Selle T, Lorier R, Grote K, Sagebeil C, Jagavelu K, Teitge U.J.F, Assmus U, Streetz K, Hengstenberg C, Fischer M, Mayer B, Maresso K, Schreiber S, Muller W, Bawendiek U, Grothusen C, Drexler X, Nrautwein C, Broeschel U, Schieffer B. Signal transducer of inflammation gp130 modulates atherosclerosis in mice and man. *JEM*. 2007;204(6):1935-1944.
40. Benrick A, Jirholt P, Wernstedt I, Gustafsson M, Scheller J, Eriksson A-E, Boren G, Hedner T, Ohlsson C, Hard T, Rose-John S, Jansson J-O. A non-conservative polymorphism in the IL-6 signal transducer (IL6ST)/gp130 is associated with myocardial infarction in a hypertensive population. *Regul Pept*. 2008;146:189-196.
41. Mitrokhin V, Nikitin A, Brovkina O, Khodyrev D, Zotov A, Vachrushev N, Dragunov D, Shim A, Mladenov M and Kamkin A. Association between interleukin-6/6R gene polymorphisms and coronary artery disease in Russian population: influence of interleukin-6/6R gene polymorphisms on inflammatory markers. *J Inflamm Res*. 2017;10:151-160.