

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf109440>

Интерлейкин-18 и сердечно-сосудистые заболевания: обзор литературы

А.М. Алиева¹, Н.В. Теплова¹, В.В. Лялина¹, Л.М. Шнахова², Р.А. Аракелян¹,
Э.А. Скрипниченко¹, Р.К. Валиев³, А.М. Рахаев⁴, М.Я. Шаваева⁴, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация;

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва, Российская Федерация;

⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания являются серьёзной проблемой современного здравоохранения, одной из ведущих причин общей смертности населения, снижения и утраты трудоспособности, а также инвалидизации. Поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров позволяют оптимизировать диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, разрабатывать лабораторные инструменты оценки эффективности проводимого лечения, а также совершенствовать прогнозирование возможных неблагоприятных клинических исходов. Цель представленного обзора — рассмотреть интерлейкин (IL)-18 в качестве диагностического и прогностического маркёра при сердечно-сосудистой патологии. Впервые К. Nakamura и соавт. в 1989 году описали IL-18 — интерферон (IFN)- γ -индуцирующий фактор — как новый, ранее неизвестный цитокин, индуцирующий выработку IFN- γ . Данные, полученные на моделях грызунов и в клинических исследованиях, продемонстрировали, что IL-18 принимает участие в патогенезе многих заболеваний: иммуновоспалительных ревматических состояний, системных васкулитов, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, патологии центральной нервной системы, воспалительных заболеваний кишечника, псориаза, болезней почек и лёгких. На животных моделях острого инфаркта миокарда, перегрузки давлением и дисфункции левого желудочка показано, что IL-18 увеличивает гипертрофию кардиомиоцитов, индуцирует сердечно-сократительную дисфункцию и ремоделирование внеклеточного матрикса. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования IL-18 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Также предстоит более детально оценить влияние блокады продукции этого цитокина на снижение заболеваемости и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учётом разумных экономических затрат и нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркёры; цитокины; интерлейкин-18; интерферон- γ .

Как цитировать:

Алиева А.М., Теплова Н.В., Лялина В.В., Шнахова Л.М., Аракелян Р.А., Скрипниченко Э.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М., Шаваева М.Я., Никитин И.Г. Интерлейкин-18 и сердечно-сосудистые заболевания: обзор литературы // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 3. С. 201–214.

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf109440>

Рукопись получена: 04.06.2022

Рукопись одобрена: 15.06.2022

Опубликована: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf109440>

Interleukin-18 and cardiovascular diseases: a literature review

Amina M. Alieva¹, Natalia V. Teplova¹, Vera V. Lyalina¹, Lidia M. Shnakhova², Rose A. Arakelyan¹, Elina A. Skripnichenko¹, Ramiz K. Valiev³, Alik M. Rakhaev⁴, Madina Ya. Shavaeva⁴, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

⁴ Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nal'chik, Russia

ABSTRACT

Cardiovascular disease is a serious problem of modern healthcare, which is one of the leading causes of general mortality, reduction and loss of ability to work, as well as disability. The search and the study of new cardiovascular biological markers can allow the optimization of the diagnosis of cardiovascular diseases, development of laboratory tools for assessing the effectiveness of a treatment, and improving the prediction of possible adverse clinical outcomes.

The purpose of this review was to promote the consideration of interleukin-18 (IL-18) as a diagnostic and prognostic marker in cardiovascular pathology. For the first time, K. Nakamura et al. in 1989, described IL-18 and interferon-gamma (IFN- γ -inducing factor, IFN- γ -inducing factor, IGIF) as a new, previously unknown factor that induces the production of IFN- γ . Data obtained from rodent models and clinical studies have demonstrated that IL-18 is involved in the pathogenesis of several diseases, immune-inflammatory rheumatic conditions, systemic vasculitis, cardiovascular diseases, malignancy, central nervous system pathologies, inflammatory bowel disease, psoriasis, and diseases of the kidneys and lungs. In animal models of acute myocardial infarction, pressure overload, and left ventricular dysfunction, IL-18 has been demonstrated to increase cardiomyocyte hypertrophy, induce cardiac contractile dysfunction, and extracellular matrix remodeling. It is therefore expected that further scientific and clinical studies can demonstrate the possibility of using IL-18 as an additional laboratory tool for the diagnosis, risk stratification, and prediction of cardiovascular events in patients with a cardiac profile. The effect of blockade of this cytokine on reducing morbidity and mortality in patients with cardiovascular diseases remains to be assessed for more detail, while considering reasonable economic costs and the side effects of drugs.

Keywords: cardiovascular diseases; biological markers; cytokine; interleukin-18; interferon- γ .

To cite this article:

Alieva AM, Teplova NV, Lyalina VV, Shnakhova LM, Arakelyan RA, Skripnichenko EA, Valiev RK, Rakhaev AM, Shavaeva MYa, Nikitin IG. Interleukin-18 and cardiovascular diseases: a literature review. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2022;28(3):201–214. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf109440>

Received: 04.06.2022

Accepted: 15.06.2022

Published: 30.06.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — серьёзная проблема современного здравоохранения, одна из ведущих причин общей смертности населения, снижения и утраты трудоспособности, а также инвалидизации [1, 2]. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире каждый год от осложнений ССЗ умирают около 17 млн человек, что в структуре общей смертности приближается к 32% [2].

В настоящее время важнейшими задачами являются поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркёров, способных помочь ранней диагностике ССЗ, служить лабораторными инструментами оценки эффективности лечения, стать прогностическими маркёрами возможных неблагоприятных клинических исходов и значимыми критериями стратификации риска [3].

Несмотря на большое количество сердечно-сосудистых биомаркёров, их внедрение в клиническую практику до сих пор остаётся в значительной степени безуспешным. В то время как кардиоспецифические маркёры, включающие натрийуретические пептиды и их предшественники (предсердный и мозговой натрийуретический пептид, ANP и BNP, proANP и proBNP) и высокочувствительные тропонины (hsTn), достаточно широко применяют в реальной клинической практике, необходимость использования других маркёров не имеет достаточной доказательной базы. В настоящее время только галектин-3 (Gal-3) и растворимый ST2-рецептор (sST2) — относительно новые биомаркёры сердечной недостаточности (СН), включённые в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца, однако важность их применения в практической медицине всё ещё требует подтверждения [3, 4].

Цель обзора — рассмотреть интерлейкин-18 (IL-18) в качестве диагностического и прогностического маркёра при сердечно-сосудистой патологии.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели исчерпывающий анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 27.07.2022, в базах данных MEDLINE, РИНЦ, Google Scholar, ScienceDirect. Поиск производили соответственно следующим ключевым словам: «биологические маркёры», «сердечно-сосудистые заболевания», «интерлейкин-18», «biological markers», «cardiovascular diseases», «IL-18». Обзор в основном включает описание исследований, проведённых за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники более раннего периода времени. Результаты различных исследований демонстрируют, что существует огромный научный интерес к роли IL-18 при кардиоваскулярной патологии.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ IL-18

Впервые К. Nakamura и соавт. в 1989 году описали IL-18 [интерферон (IFN)- γ -индуцирующий фактор, IFN- γ -inducing factor, IGIF] как новый, ранее неизвестный фактор, индуцирующий выработку IFN- γ . Высокие концентрации IFN- γ были обнаружены в сыворотке крови мышей с инфекционно-токсическим шоком [5]. Позже, в 1995 году, Н. Okamura и соавт. [6] выделили этот фактор из экстракта клеток печени грызунов, заражённых *Propionibacterium acnes* (вид актинобактерий из семейства *Propionibacteriaceae* порядка *Propionibacteriales*), и более детально описали его. Вместе с IL-1 β и IL-33 IL-18 также входит в состав цитокинов семейства IL-1 [5]. IL-18 продуцируется иммунными клетками, такими как макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки (dendritic cells), и многими неиммунными клетками — остеобластами, хондроцитами, эндотелиальными клетками, кератиноцитами и эпителиальными клетками кишечника [7]. Генетическое картирование показало, что ген IL-18 у человека локализуется в хромосоме 11, области 11q22.2-q22. Ген IL-18 состоит из 6 экзонов и 5 интронов с промоторной активностью в 5'-области [8]. Биологически неактивный предшественник IL-18 представляет собой негликозилированный протеин молекулярной массой 24 кДа, состоящий из 193 аминокислот. Анализ аминокислотной последовательности предшественников IL-18 человека и мышей продемонстрировал 65% гомологию [7].

Индукция транскрипции матричной РНК (мРНК) IL-18 опосредуется различными патогенными стимулами, провоспалительными цитокинами, включая фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), IL-1 α/β , IFN- γ , и самим IL-18 посредством механизмов обратной связи [7].

IL-18 и IL-1 β продуцируются в качестве неактивных предшественников, активируемых каспазой (Caspase, CASP) в условиях воспаления [9]. В расщеплении предшественника IL-18, pro-IL-18, принимает участие цистеиновая протеаза — каспаза 1 (Caspase-1, CASP1), находящаяся в инфламасоме цитозольного белка криопирин (cryopyrin, nucleotide-binding leucine-rich repeat, NLRP3) [7]. IL-18 и IL-1 β высвобождаются во внеклеточное пространство через поры, образующиеся при олигомеризации белка гасдермина D (Gasdermin D), который также расщепляется CASP1 [10]. В клетках Купфера и макрофагах идентифицирован ряд молекул, принимающих участие в образовании биологически активного IL-18 [7].

Активированная форма IL-18 усиливает адаптивную иммунную активацию, индуцируя выработку IFN- γ Т-клетками, поляризацию Т-хелперов 1 (от англ. helper — помощник, Th₁), цитотоксичность как Т-клеток, так и естественных киллеров (natural killer cells, NK-клетки), а также созревание Т-клеток, NK- и дендритных клеток [7]. Кроме того, свободный IL-18 может вызывать врождённую активацию иммунных макрофагов, индуцируя поляризацию и воспалительную секрецию, и даже вызывать синдром

активации макрофагов [11]. Также известно, что IL-1 β индуцирует развитие нескольких типов Т-клеток, которые принимают участие в воспалении и рекрутировании нейтрофилов при инфекционных состояниях [12].

Стимуляция IL-18 опосредована рецепторами (R, receptor) IL-18 (IL-18R), состоящими из α - и β -цепей [7]. Связывание IL-18 с IL-18R передаёт сигналы от первичного ответа дифференцировки миелоидов-88 (myeloid differentiation primary response gene-88, MyD88), первичного переходного белка многих членов семейства толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) и IL-1R, к IL-1 рецептор-ассоциированной киназе (IL-1R-associated kinases-4, IRAK-4) [7, 13]. Кроме того, IRAK-4 катализирует убиквитинацию фактора-6, ассоциированного с рецептором TNF (TNF receptor-associated factor-6, TRAF6), что приводит к активации кВ-киназы (IKK). Эта киназа облегчает ядерную транслокацию транскрипционного фактора NF-кВ (ядерный фактор «каппа-би», nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-кВ), являющегося важным элементом, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и процессы жизненного цикла клеток. Эта транслокация способствует повышению интенсивности экспрессии различных воспалительных цитокинов [14]. При многих воспалительных заболеваниях доказано вовлечение пути митоген-активированной протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) активацией рецептора IL-18R [14, 15].

Присутствие других цитокинов, таких как IL-12 или IL-2, усиливает эффект IL-18 в активации иммунных клеток [7, 14]. Так, например, вместе с IL-12 IL-18 способствует продукции IFN- γ из Th₁- и В-клеток [7, 14]. Показано, что в НК-клетках одного IL-18 достаточно, чтобы вызвать выработку IFN- γ [16]. Однако в исследовании *in vivo* установлено, что IL-12 и IL-18 необходимы для поддержания активности НК-клеток и ответа Th₁ при бактериальной стимуляции [7, 14]. В мононуклеарных клетках периферической крови, получавших IL-18 и IL-2, наблюдали увеличение цитолитической активности, пролиферации клеток и секреции IFN- γ . Изолированная культура НК-клеток продемонстрировала более высокую активность пролиферации и цитотоксичности в присутствии IL-18 и IL-2 по сравнению с Т-клетками [7, 14]. В клетках Th₁₇ IL-18 синергизирует с IL-23 и усиливает выработку IL-17 через активацию рецептора Т-клеток (TCR) [7, 14]. Интересно, что IL-18 не только индуцирует выработку Th₁, но и способен активировать гуморальный иммунный ответ через выработку Th₂-клеток. Это явление было впервые исследовано в тучных клетках и базофилах, культивируемых с IL-3. Кроме того, стимуляция IL-18 и IL-3 вызывала массивную выработку IL-4 и IL-13. Однако в присутствии IFN- γ и IL-12 продукция IL-4 и IL-13 из тучных клеток и базофилов существенно подавляется [7, 14]. Подобно базофилам, лечение НК- и Т-клетками, собранными у мышей с нокаутом IFN- γ , показало более высокую экспрессию мРНК IL-13, чем у клеток, собранных у мышей

дикого типа [17]. Кроме того, IL-18 через сигнальные пути, включающие внеклеточную сигнально-регулируемую киназу (ERK) и р38 MAPK, а также активацию NF-кВ, увеличивает выживаемость эозинофилов и выработку IL-6, IL-8 (хемокин CXCL8) и цитокина, относящегося к группе СС-хемокинов (CCL2) [18]. Наряду с IL-4, IL-18 способствует более высокой продукции иммуноглобулина Е (IgE), а стимуляция TCR вместе с IL-18 усиливает дифференцировку наивных CD4 Т-клеток в IL-4-продуцирующие клетки *in vitro* [19]. Это сложное взаимодействие между цитокинами предполагает обширное участие IL-18 в клеточном или гуморальном иммунном ответе хозяина.

Функциональная активность IL-18 регулируется белком, связывающим IL-18 (IL-18BP), для которого характерно высокое сродство к IL-18. IL-18BP угнетает IL-18-зависимые клеточные механизмы [20, 22]. В норме концентрация IL-18BP более чем в 20 раз превосходит уровень IL-18 [21]. Нарушение баланса между IL-18 и IL-18BP приводит к IL-18-опосредованной дисрегуляции иммунного ответа и прогрессированию воспаления [7, 20, 22]. IFN- γ усиливает синтез IL-18BP, запуская механизмы обратной связи, нацеленные на поддержание баланса IL-18/IL-18BP [20]. Другой регулятор IL-18 — противовоспалительный цитокин IL-37 — связывается с IL-18R α , блокирует сигналы, опосредованные IL-18, и индуцирует противовоспалительные реакции [7, 20, 22].

Доказано, что помимо индукции выработки IFN- γ и других провоспалительных цитокинов IL-18 стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) и васкулярных молекул клеточной адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1, CD106) на миелоидных клетках и синовиальных фибробластах, выработку оксида азота, хемокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Поскольку у мышей, лишённых гена IL-18, формируются гиперфагические реакции и резистентность к инсулину, этот цитокин, вероятно, вовлечён в регуляцию метаболических процессов [22].

Показано, что IL-1 β присутствует в сыворотке крови в минимальных количествах (пг/мл), а концентрация IL-18 достигает 10–20 нг/мл [20].

Данные, полученные на моделях грызунов и в клинических исследованиях, продемонстрировали, что IL-18 принимает участие в патогенезе многих заболеваний, включая иммуновоспалительные ревматические состояния, системные васкулиты, ССЗ, злокачественные новообразования, патологии центральной нервной системы, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, болезни почек и лёгких [7, 14, 20, 22].

На животных моделях острого инфаркта миокарда (ИМ), перегрузки давлением и дисфункции левого желудочка (ЛЖ) показано, что IL-18 увеличивает гипертрофию кардиомиоцитов, индуцирует сердечно-сократительную дисфункцию и ремоделирование внеклеточного матрикса

[23]. Основные патогенетические звенья, связанные с IL-18 у пациентов с ССЗ, представлены на рис.

IL-18 ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Доказано, что инфламмосома NLRP3 и IL-1 β играют важную роль в раннем развитии атеросклероза [24, 25]. Кристаллы холестерина, накапливающиеся в участках атеросклеротического поражения, активируют NLRP3 и индуцируют активацию CASP1, что приводит к секреции IL-1 β и IL-18 [24, 25]. Показано, что IL-18 и IL-18R α высоко экспрессируются в макрофагах атеросклеротических бляшек, особенно в нестабильных бляшках [26]. Альтернативно трансфекция с экспрессией плазмидной ДНК, кодирующей IL-18BP у мышей с дефицитом аполиipoproteина E (apolipoprotein E, ApoE), предотвращала прогрессирование атеросклеротических бляшек [27]. Мыши с дефицитом ApoE, скрещенные с мышами с дефицитом IL-18, оказались менее подверженными атеросклерозу, несмотря на повышенные концентрации у них циркулирующего холестерина [28]. IL-18 усугубляет атеросклероз, индуцируя IFN- γ [29]. Установлено, что повышенное содержание IL-6 и IL-18 может быть использовано в качестве нового индикатора наличия нестабильной атеросклеротической бляшки [30].

Х. Tang изучал роль IL-17 и IL-18 при атеросклеротических бляшках. В общей сложности 60 мышей с дефицитом Apo E (Apo E-/-) получали рацион с высоким содержанием жиров (1-я группа), а 20 диких мышей-самцов C57BL/6 — основной рацион (2-я группа). Уровни IL-17 и IL-18 оказались значительно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). Концентрации цитокинов оказались статистически значимо выше в 1-й группе и на 16-й неделе ($p < 0,05$). Экспрессия IL-17 и IL-18 в 1-й группе была значительно выше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). Концентрация IL-17 и IL-18 в группе без наличия бляшек была значительно ниже, чем в группах со стабильными и нестабильными бляшками ($p < 0,05$). Содержание IL-17 и IL-18 в группе со стабильными бляшками оказалось существенно ниже, чем в группе с нестабильными бляшками ($p < 0,05$). Экспрессия IL-18 увеличивалась параллельно с увеличением экспрессии IL-17 ($r=0,7195$; $p < 0,001$) [31].

В. Агарі и соавт. исследовали связь уровней экспрессии мРНК IL-18, IL-18BP и вариантов IL-18-137 G/C (*rs187238*) с развитием стеноза сонных артерий (СА). Ими обследованы 70 пациентов со стенозом СА (36 пациентов с симптомами заболевания и 34 человек без них) и 75 здоровых добровольцев. Интенсивность экспрессии мРНК IL-18 оказалась значительно повышена у пациентов со стенозом СА по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,01$), однако существенной разницы между уровнями экспрессии мРНК IL-18BP у пациентов со стенозом СА и в контрольной группе не наблюдалось ($p=0,101$). Тяжесть

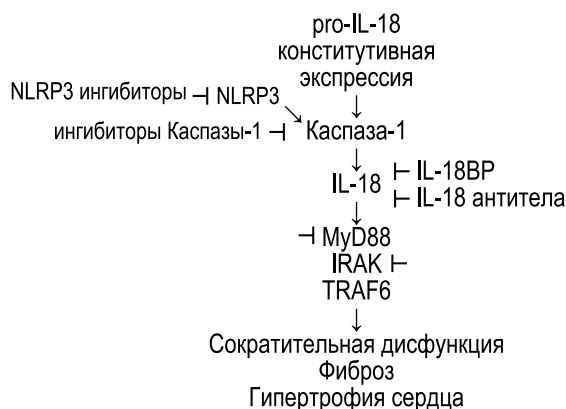


Рис. Патогенетические звенья, связанные с IL-18, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [23]). **Fig.** Pathogenetic links associated with IL-18 in CVD patients (adapted from [23]).

стеноза внутренней СА была значительно выше у пациентов с симптомным течением заболевания, чем у больных с бессимптомным течением ($p < 0,001$). Зафиксирована статистически значимая взаимосвязь между экспрессией IL-18 и тяжестью стеноза внутренней СА ($p=0,051$). Частоты генотипов полиморфизма IL-18 *rs187238* значимо не отличались между пациентами со стенозом СА и контрольной группой ($p=0,246$). Установлена значительная разница между экспрессией гена IL-18BP у пациентов с симптомным и бессимптомным течением заболевания ($p=0,026$), но не зарегистрировано различий в экспрессии IL-18 между ними ($p=0,397$) [32].

С. Scherr и соавт. определяли содержание IL-18 и «белка-предшественника тромба» (TrP) у 119 пациентов, разделённых на 3 группы: группа I — острый коронарный синдром (ОКС; $n=39$); группа II — хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС; $n=40$), группа III — контрольная, без поражения коронарных артерий (КА), но с возможным наличием факторов риска ИБС ($n=40$). Средние значения IL-18 и TrP оказались увеличены в группе I по сравнению с другими группами ($p < 0,001$). Группа I имела достоверно более высокие средние значения IL-18 и TrP, чем группы II и III [33].

М. Sadeghi и соавт. оценивали связь сывороточного уровня IL-18 с выраженностью атеросклероза КА у молодых пациентов с нестабильной стенокардией. В исследование вошли 180 человек с нестабильной стенокардией в возрасте до 50 лет. Авторы пришли к выводу, что концентрация IL-18 в сыворотке крови позволяет прогнозировать степень вовлечения КА в патологический процесс у данной категории больных [34].

Н. Sun и соавт. изучали роль матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) и IL-18 при ОКС. Концентрации MMP-2 и IL-18 были повышены у пациентов с ОКС по сравнению с пациентами со стабильной ИБС и здоровыми добровольцами ($p < 0,01$). В частности, MMP-2 и IL-18 оказались высоко экспрессированы у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Сывороточные

концентрации MMP-2 и IL-18 в группах с поражением 1, 2 и 3 КА были выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Содержание MMP-2 положительно коррелировало с уровнем IL-18 ($r=0,639$; $p < 0,01$), активностью креатинфосфокиназы-МБ ($r=0,47$; $p=0,003$) и концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка ($r=0,583$; $p < 0,01$) [35].

А. Åkerblom и соавт. исследовали связь между концентрацией циркулирующего IL-18 и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ОКС. Концентрацию IL-18 в плазме крови измеряли при поступлении в стационар, на момент выписки и через 1 и 6 мес. Авторы пришли к выводу, что исходные уровни IL-18 в значительной степени связаны со смертностью от ССЗ вне зависимости от клинических характеристик и показателей почечной/сердечной дисфункции, но эта связь была ослаблена после поправки на несколько биологических маркеров [36].

Весьма интересны данные исследования, проведенного А.В. Понасенко и соавт. Учёные обнаружили, что полиморфизм генов комплекса рецептора IL-18 пути NF- κ b-сигнальной активации системной воспалительной реакции играет роль в развитии проявлений атеросклеротического поражения КА и связанных с ним патологических процессов. Полиморфизм в сайтах *rs13015714* IL18R1 и *rs917997* IL18RAP имеет связь с риском развития ИМ у больных со стабильной ИБС и обеспечивает разную концентрацию циркулирующего IL-18. Кроме того, генотипы, содержащие минорные аллели в сайтах *rs13015714* IL18R1 и *rs917997* IL18RAP, связаны с ростом концентрации IL-18 в сыворотке крови у больных, перенесших ИМ, имеющих мультифокальный атеросклероз или артериальную гипертензию (АГ), а также с увеличенным риском развития данных патологий у этой группы больных [37].

Ф. Носейни и соавт. изучали роль полиморфизма $-137G/C$ и интенсивности экспрессии гена IL-18 у пациентов с ИБС. Исследуемая популяция включала 100 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС и 100 человек контрольной группы. Суммарную РНК и ДНК выделяли из лейкоцитов с помощью соответствующих наборов. Генотип полиморфизма $-137G/C$ и уровень экспрессии гена IL-18 определяли с использованием аллельспецифической полимеразной цепной реакции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Генотипическое и аллельное распределение полиморфизма IL-18 $-137G/C$ существенно не отличалось между двумя группами ($p > 0,050$). Более того, полиморфизм $-137G/C$ не увеличивал риск развития ИБС в доминантных и рецессивных генетических моделях ($p > 0,050$). Однако анализ подгрупп пациентов с ИБС показал, что полиморфизм IL-18 $-137G/C$ значимо связан с повышенным риском ИБС у пациентов с АГ (отношение шансов, ОШ=7,51; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,24–25,17; $p=0,019$) и курильщиков (ОШ =4,90; 95% ДИ 1,21–19,70; $p=0,031$), но не у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($p =0,261$). Распределение

генотипов полиморфизма IL-18 $-137G/C$ статистически значимо различалось у пациентов с одно-, двух- и трёх-сосудистым поражением КА ($p < 0,05$). Уровень экспрессии гена IL-18 оказался значительно выше в группе ИБС, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом у носителей генотипа CC показатель экспрессии гена IL-18 был значительно ниже, чем у носителей генотипа GG ($p < 0,050$) [38].

Р. Ridker и соавт. обследовали 4848 стабильных пациентов, перенесших ИМ, которым назначали активное ингибирование IL-1 β или плацебо. Больным проводили измерения содержания IL-18 и IL-6 как до, так и после начала приема канакинумаба. Все участники наблюдались в течение среднего периода в 3,7 года (максимум 5 лет) в отношении повторных серьёзных неблагоприятных кардиальных событий (MACEs) и смертности от всех причин. По сравнению с плацебо канакинумаб значительно снижал уровни IL-6 дозозависимым образом, давая среднее процентное снижение IL-6 за вычетом плацебо через 3 мес на 24,8, 36,3 и 43,2% для доз 50, 150 и 300 мг соответственно (все $p < 0,001$). Напротив, ни одна доза канакинумаба не вызвала значительного изменения концентраций IL-18, измеренных через 3 мес (все эффекты $< 1\%$, все значения $p > 0,05$). Тем не менее, исходный уровень и уровни IL-18 или IL-6 во время лечения связаны с частотой будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, к примеру, для MACEs каждое трехкратное увеличение содержания IL-18, измеренное через 3 мес после начала приёма канакинумаба, связано с увеличением риска на 15% (95% ДИ 3–29; $p=0,016$), в то время как каждое терцильное увеличение уровня IL-6, измеренного через 3 мес после начала лечения канакинумабом, связано с увеличением риска на 42% (95% ДИ 26–59; $p < 0,0001$). Подобные эффекты наблюдали для MACEs, смерти от ССЗ, смертности от всех причин и для комбинированной конечной точки всех сосудистых событий, включая процедуры реваскуляризации миокарда и госпитализацию по причине СН. В исходном анализе, а также при анализе лечения самими высокими оказались риски среди лиц с наибольшими концентрациями как IL-18, так и IL-6 [39].

IL-18 И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Доказано, что независимо от основной причины хроническая СН (ХСН) связана с локальной и системной активацией воспалительных сигнальных каскадов [40]. Выброс провоспалительных цитокинов является закономерной реакцией на миокардиальный стресс и направлен на восстановление функции мышечных клеток сердца. Однако длительная экспрессия и влияние цитокинов обуславливают нарушение функции ЛЖ, отрицательный инотропный эффект, изменение метаболизма миокарда, прогрессирующее фиброза, ремоделирование миокарда

и усугубление тяжести СН [40]. Увеличение концентрации воспалительных цитокинов коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами у больных с СН [40, 41]. Однако не представляется возможным однозначно сказать, указывает ли повышенное содержание провоспалительных цитокинов на продолжающийся воспалительный процесс, который приводит к прогрессированию ХСН, или же они являются просто биологическими маркерами прогрессирующего патологического процесса [40].

Z. Mallat и соавт. проанализировали экспрессию IL-18, его рецептора IL-18R- α и его эндогенного ингибитора IL-18BP в ткани миокарда пациентов с терминальной стадией СН (ишемическая или дилатационная кардиомиопатия) и в контрольной группе. Использовали количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой в режиме реального времени, вестерн-блоттинг или иммуногистохимические методы исследования. Концентрацию IL-18 в плазме крови также определяли у 48 пациентов с СН. Уровни мРНК и IL-18 повышались в миокарде пациентов с ишемической кардиомиопатией. Как в ишемизированном, так и в дилатированном миокарде обнаружено повышенное содержание IL-18R- α , что свидетельствует о потенциальных биологических эффектах. Кроме того, уровни мРНК IL-18BP были снижены в поврежденном миокарде. Наконец, концентрация IL-18 в плазме крови оказалась значительно повышена у пациентов с СН и была выше у тех больных, которые умерли при последующем наблюдении. Эти результаты предполагают потенциальную роль иммуновоспалительного сигнального пути IL-18 в патофизиологии СН и определяют новые терапевтические мишени для будущих испытаний [42].

S. Di Somma и соавт. изучали способность IL-18 индуцировать синтез BNP *in vitro* и проанализировали взаимосвязь между этими двумя молекулами в плазме *in vivo* у пациентов с острой СН (ОСН). Ученые продемонстрировали способность IL-18 стимулировать клеточную линию мышечных кардиомиоцитов к экспрессии гена BNP, синтезировать соответствующий белок посредством PI3K-AKT-зависимой трансдукции и индуцировать секреторный фенотип клеток с высвобождением BNP. У пациентов с ОСН обнаружена прямая корреляция уровней IL-18 с концентрациями BNP и концентрациями С-реактивного белка в плазме крови. У пациентов с ОСН и почечной недостаточностью концентрация IL-18 в плазме была значительно выше, чем у пациентов с ОСН без почечной недостаточности. Уровни IL-18 в плазме крови коррелировали с содержанием С-реактивного белка. Это исследование предоставляет первые доказательства способности IL-18 индуцировать синтез BNP *in vitro* и описывает взаимосвязь между двумя молекулами у пациентов с ОСН [43].

Целью исследования I. Sanchez и соавт. явилось определение значения биологических маркеров у пожилых (>70 лет) пациентов с ХСН. В этом ретроспективном обсервационном исследовании рассчитывали значения TNF- α , IL-6, IL-18, апоптозного антигена 1 (Ap01), BNP,

С-реактивного белка и цистатина С. Всего были включены 124 пациента (средний возраст 83 ± 5 лет). После среднего периода наблюдения в 2,4 года 40,3% пациентов госпитализировали по поводу декомпенсации ХСН, а 15,3% человек умерли. У тех больных, которые были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН, по сравнению с теми, кого не госпитализировали, отмечены более высокие значения IL-6 ($9,8 \pm 13,1$ vs $4,65 \pm 5,8$ пг/мл; $p=0,003$), а у умерших по сравнению с выжившими — более высокие значения IL-18 ($437,1 \pm 137,4$ vs $299,7 \pm 167,2$ пг/мл; $p=0,01$), С-реактивного белка ($12,6 \pm 19,4$ vs $6,1 \pm 9,4$ мг/л; $p=0,03$), BNP ($704,2 \pm 428,6$ vs $418,5 \pm 410,6$ пг/мл; $p=0,008$) и цистатина С ($1,76 \pm 0,6$ vs $1,45 \pm 0,5$ мг/л; $p=0,04$). В многомерном анализе только IL-18 (отношение рисков, OR=1,4; 95% ДИ 1,05–1,8; $p=0,027$) оставался независимым предиктором смертности [44].

S. Ji и соавт. изучали уровни IL-18, растворимого фракталикина (sFKN) и BNP у 96 пациентов с ХСН и 45 здоровых лиц. Содержание IL-18, sFKN и BNP в плазме крови у больных с ХСН оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрации маркеров увеличивались по мере роста функционального класса СН согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA; $p < 0,05$). Уровень sFKN в плазме крови в группе лиц с ХСН положительно коррелировал с концентрацией BNP ($r=0,441$; $p < 0,001$) и IL-18 ($r=0,592$; $p < 0,001$). ROC-анализ показал, что площадь под кривыми sFKN, BNP и IL-18 составила 0,885 (95% ДИ 0,810–0,960; $p < 0,001$), 0,889 (95% ДИ 0,842–0,956; $p < 0,001$) и 0,878 (95% ДИ 0,801–0,954; $p < 0,001$) соответственно. Концентрации изучаемых маркеров были повышены у пациентов, повторно госпитализированных более 1 раза в течение 1 года ($p < 0,05$) [45].

Целью исследования M. Iravani Saadi и соавт. было задано определение разницы в интенсивности экспрессии интерлейкина IL-6 и IL-18 у пациентов с ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). В исследование включили 39 пациентов с ишемической и 37 — с идиопатической ДКМП. Контрольная группа состояла из 48 человек. Экспрессия IL-6 оказалась значительно выше у пациентов с ишемической и идиопатической ДКМП по сравнению со здоровыми лицами (274,3 и 168,8 соответственно, оба значения $p < 0,001$). Такая же более высокая экспрессия IL-18 наблюдалась при ишемической ДКМП (в 48,5 раза) и идиопатической ДКМП (в 45,2 раза) по сравнению со здоровыми людьми (оба значения $p < 0,001$) [46].

IL-18 КАК БИОМАРКЁР ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА

Взаимосвязь между уровнями IL-18, экспрессией IL-18R и гипертрофией сердца остаётся неясной.

Предположительно, IL-18 может вызывать гипертрофию сердца [7, 14].

Y. Yang и соавт. показали, что IL-18 индуцирует гипертрофию сердца посредством активации IL-18R, что, как установлено, связано с передачей сигналов p38 MAPK и киназы PI3 [47].

X. Li и соавт. обследовали 145 пациентов с эссенциальной АГ: 89 пациентов без гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), 56 человек с ГЛЖ. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев. У всех пациентов оценивали содержание IL-6, IL-10 и IL-18, проколлагена типа III, фибронектина и гиалуроновой кислоты. Все изучаемые маркеры (кроме IL-10) оказались статистически значимо связаны с наличием ГЛЖ [48].

Целью исследования, проведённого A. Badawu и соавт., стала оценка связи высокочувствительного С-реактивного белка и IL-18 с наличием ГЛЖ у 50 детей с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на регулярном гемодиализе. ГЛЖ обнаружена у 33 (66%) пациентов. Концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия и эксцентрическая гипертрофия обнаружены у 4, 22 и 44% детей соответственно. При однофакторном анализе дети с ГЛЖ имели значительно более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка и IL-18 по сравнению с детьми без ГЛЖ. При многомерном анализе только показатели С-реактивного белка и IL-18 были значимо связаны с ГЛЖ. Это исследование показало, что повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка и IL-18 являются независимыми детерминантами ГЛЖ у данной категории больных. Таким образом, понимание роли воспалительных молекул в патогенезе ГЛЖ при почечной недостаточности важно для прогнозирования группы высокого риска и проведения таргетной противовоспалительной терапии [49].

Целью исследования E. Güntürk и соавт. был анализ взаимосвязи между уровнем IL-18 и суточными колебаниями артериального давления (АД) у пациентов с впервые диагностированной АГ ($n=130$). По итогам 24-часового амбулаторного мониторинга АД пациентов классифицировали согласно данным анализа ночного снижения АД на лиц с нормальным снижением АД (дипперы; $n=40$) и лиц с недостаточным снижением АД (нон-дипперы; $n=50$). Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев. Уровень IL-18 в сыворотке крови оказался значительно выше в группе пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой ($195,17 \pm 93,00$ vs $140,75 \pm 71,11$ мг/дл, $p < 0,01$), а также в группе нон-дипперов по сравнению с дипперами ($217,3 \pm 96,90$ vs $167,5 \pm 80,79$ мг/дл, $p=0,011$). Концентрация IL-18 положительно коррелировала как с ночными показателями систолического АД, так и с ночными показателями диастолического АД ($r=0,29$; $p=0,02$ и $r=0,34$; $p < 0,01$ соответственно). При многофакторном линейном регрессионном анализе диаметр левого предсердия, индекс массы миокарда ЛЖ и сывороточный уровень IL-18 оказались

независимыми предикторами недостаточного снижения АД в ночные часы у пациентов с впервые выявленной АГ [50].

РОЛЬ IL-18 В ИШЕМИЧЕСКО-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

B. Pomerantz и соавт. показали, что IL-18 и IL-1 β играют значительную роль при ишемическо-реперфузионном повреждении (IRI) миокарда человека, а также что ингибирование CASP1 снижает процессинг данных цитокинов и тем самым предотвращает индуцированную ишемией дисфункцию миокарда [51].

X. Ni и Z. Hu изучали защитный эффект ремифентанила против IRI миокарда у крыс и его механизмы. Были созданы крысиные модели IRI, которые разделили на 5 групп: 1) группа ложной операции (группа S); 2) группа с моделью IRI (группа M); 3) группа низких доз ремифентанила (группа R-L); 4) группа с умеренными дозами ремифентанила (группа R-M) и 5) группа с высокими дозами ремифентанила (группа R-H). Крысам в группах R-L, R-M и R-H вводили ремифентанил в дозах 0,4, 2 и 10 мкг/кг в минуту соответственно. Обнаружено, что ремифентанил в различных концентрациях защищал миокард от IRI, а ремифентанил в дозах 2 и 10 мкг/кг в минуту значительно снижал индексы миокардиальных ферментов в клетках миокарда IRI ($p < 0,01$). Кроме того, ремифентанил снижал интенсивность экспрессии мРНК IL-18, INF- γ , TNF- β и IL-1 β ($p < 0,01$), значительно уменьшал экспрессию белка IL-18 и повышал уровень экспрессии белка IL-18BP, тем самым уменьшая повреждение миокарда. Авторы сделали вывод, что защитный механизм действия ремифентанила на миокард крыс IRI может быть связан с ингибированием сигнального пути IL-18 [52].

K. Venkatachalam и соавт. показали, что IL-18 играет критическую роль при IRI миокарда и таким образом представляет собой многообещающую терапевтическую мишень. В изолированных кардиомиоцитах взрослых мышей имитация ишемии/реперфузии усиливала окислительный стресс и экспрессию IL-18 посредством ИКК-зависимой активации NF- κ B [53].

H. Gu и соавт. показали, что IL-18BP уменьшает повреждение миокарда при IRI за счёт подавления дифференцировки Th₁₇ [54].

IL-18 И ЗАБОЛЕВАНИЯ АОРТЫ

S. Suehiro и соавт. исследовали роль IL-18 в патогенезе аневризмы брюшного отдела аорты с использованием экспериментальной мышинной модели. После инфузии ангиотензина II (AngII) в течение 4 нед. и β -аминопропионитрила (BAPN) на протяжении 2 нед. у 58% мышей C57/6J дикого типа развилась аневризма брюшного отдела аорты, связанная с повышенной

экспрессией IL-18, при этом заболеваемость была значительно ниже у мышей с дефицитом IL-18 (IL-18^{-/-}) по сравнению с животными дикого типа ($p < 0,01$), хотя не было обнаружено существенной разницы показателей систолического АД между мышами дикого типа и мышами IL-18^{-/-}. Кроме того, делеция IL-18 значительно ослабляла вызванную AngII/BAPN инфильтрацию макрофагов, поляризацию макрофагов в воспалительный фенотип M₁ и активацию MMP в брюшной аорте, что связано со снижением интенсивности экспрессии остеопонтина. Эти результаты указывают на то, что IL-18 играет важную роль в развитии аневризмы брюшного отдела аорты, усиливая экспрессию остеопонтина, рекрутирование макрофагов и активацию MMP. Более того, IL-18, вероятно, представляет собой терапевтическую мишень для предотвращения формирования аневризмы брюшного отдела аорты [55].

Н. Ну и соавт. измеряли экспрессию IL-18 в образцах аорты человека у пациентов с диссекцией аорты ($n=8$) и без неё ($n=7$). Также они определяли концентрации IL-18, IL-6, IFN- γ и IL-18BP в образцах плазмы крови. Влияние IL-18 на дифференцировку макрофагов и апоптоз гладкомышечных клеток исследовали *in vitro*. Интенсивность экспрессии IL-18 оказалась значительно повышена в образцах аорты пациентов с диссекцией аорты по сравнению с пациентами без острой диссекции, особенно в зоне разрыва. Аортальный IL-18 был в основном получен из макрофагов, а также (частично) — из CD4⁺T-лимфоцитов и сосудистых гладкомышечных клеток. Концентрация IL-18, IFN- γ и IL-6 в плазме крови была значительно выше в группе больных с диссекцией аорты по сравнению с группой без диссекции. Также содержание IL-18 положительно коррелировало с концентрациями IFN- γ и IL-6. Кроме того, уровни IL-18BP и свободного IL-18 в плазме также были повышены в группе больных с диссекцией аорты. Линейный регрессионный анализ показал, что уровень IL-18 независимо связан с диссекцией аорты. Кроме того, моноклональные антитела, нейтрализующие мышинный IL-18 (анти-IL-18-nAb), ингибировали индуцированную AngII дифференцировку макрофагов M₁ и апоптоз гладкомышечных клеток *in vitro* [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время уровень развития и доступность технологий для идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров позволяют решать задачи по разработке мультимаркерной модели. Безусловно,

для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный нами обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки IL-18 в этой области. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования IL-18 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Также предстоит более детально оценить влияние блокады продукции этого цитокина на снижение заболеваемости и смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учётом разумных экономических затрат и нежелательных лекарственных реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. А.М. Алиева — идея, поиск литературных источников, написание и окончательное редактирование; Н.В. Теплова — кооперация авторского состава, поиск литературных источников; В.В. Лялина — редактирование; Л.М. Шнахова, Р.А. Аракелян, Э.А. Скрипниченко, М.Я. Шаваева Р.К. Валиев, А.М. Рахаев — поиск литературных источников, научное редактирование; И.Г. Никитин — редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors contribution. A.M. Alieva — creating the idea of the manuscript, searching for literary sources, manuscript writing, final editing; N.V. Teplova — cooperation of the authors, search for literary sources; V.V. Lyalina — editing; L.M. Shnakhova, R.A. Arakelyan, E.A. Skripnichenko, M.Ya. Shavaeva, R.K. Valiev, A.M. Rakhaev — search for literary sources, scientific editing; I.G. Nikitin — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, read and approved the final version before publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feng Y., Ye D., Wang Z., et al. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases // *Front Cardiovasc Med*. 2022. Vol. 9. P. 818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890
2. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to

2015 // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 1. P. 1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052

3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архивь внутренней ме-

- дицины. 2018. Т. 8, № 5. С. 333–345.
doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
4. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 9. С. 145–149.
doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
 5. Nakamura K., Okamura H., Wada M., et al. Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production // *Infect Immun*. 1989. Vol. 57, N 2. P. 590–595.
doi: 10.1128/iai.57.2.590-595.1989
 6. Okamura H., Nagata K., Komatsu T., et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock // *Infect Immun*. 1995. Vol. 63, N 10. P. 3966–3972. doi: 10.1128/iai.63.10.3966-3972.1995
 7. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis // *Immunol Rev*. 2018. Vol. 281, N 1. P. 138–153. doi: 10.1111/imr.12616
 8. Kalina U., Ballas K., Koyama N., et al. Genomic organization and regulation of the human interleukin18 gene // *Scand J Immunol*. 2000. Vol. 52, N 6. P. 525–530.
doi: 10.1046/j.1365-3083.2000.00836.x
 9. Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme // *Science*. 1997. Vol. 275, N 5297. P. 206–209.
doi: 10.1126/science.275.5297.206
 10. Heilig R., Dick M.S., Sborgi L., et al. The Gasdermin-D pore acts as a conduit for IL-1 β secretion in mice // *Eur J Immunol*. 2018. Vol. 48, N 4. P. 584–592. doi: 10.1002/eji.201747404
 11. Weiss E.S., Girard-Guyonvarc'h C., Holzinger D., et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome // *Blood*. 2018. Vol. 131, N 13. P. 1442–1455.
doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
 12. Niu J., Wu S., Chen M., et al. Hyperactivation of the NLRP3 inflammasome protects mice against influenza A virus infection via IL-1 β mediated neutrophil recruitment // *Cytokine*. 2019. Vol. 120. P. 115–124. doi: 10.1016/j.cyto.2019.04.019
 13. Oliveira A.C., Gomes-Neto J.F., Barbosa C.D., et al. Crucial role for T cell-intrinsic IL-18R-MyD88 signaling in cognate immune response to intracellular parasite infection // *ELife*. 2017. Vol. 6. P. e30883.
doi: 10.7554/eLife.30883
 14. Nanda J.D., Ho T.S., Satria R.D., et al. IL-18: The Forgotten Cytokine in Dengue Immunopathogenesis // *J Immunol Res*. 2021. Vol. 2021. P. 8214656. doi: 10.1155/2021/8214656
 15. Rex D.A.B., Agarwal N., Prasad T.S.K., et al. A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signaling // *J Cell Commun Signal*. 2020. Vol. 14, N 2. P. 257–266. doi: 10.1007/s12079-019-00544-4
 16. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T., et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production // *J Immunol*. 1998. Vol. 161, N 7. P. 3400–3407.
 17. Hoshino T., Wiltrout R.H., Young H.A. IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response // *J Immunol*. 1999. Vol. 162, N 9. P. 5070–5077.
 18. Chow J.Y.S., Wong C.K., Cheung P.F.Y., Lam C.W.K. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation // *Cell Mol Immunol*. 2010. Vol. 7, N 1. P. 26–34.
doi: 10.1038/cmi.2009.106
 19. Yoshimoto T., Mizutani H., Tsutsui H., Noben-Trauth N. IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6 // *Nat Immunol*. 2000. Vol. 1, N 2. P. 132–137. doi: 10.1038/77811
 20. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19 // *Научно-практическая ревматология*. 2022. Т. 60, № 2. С. 195–204.
doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204
 21. Harel M., Fauteux-Daniel S., Girard-Guyonvarc'h C., Gabay C. Balance between interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases // *Cytokine*. 2022. Vol. 150. P. 155781. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155781
 22. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 3. P. 649.
doi: 10.3390/ijms20030649
 23. O'Brien L.C., Mezzaroma E., Van Tassell B.W., et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure // *Mol Med*. 2014. Vol. 20, N 1. P. 221–229.
doi: 10.2119/molmed.2014.00034
 24. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals // *Nature*. 2010. Vol. 464, N 7293. P. 1357–1361.
doi: 10.1038/nature08938
 25. Hoseini Z., Sepahvand F., Rashidi B., et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis // *J Cell Physiol*. 2018. Vol. 233, N 3. P. 2116–2132. doi: 10.1002/jcp.25930
 26. Mallat Z., Corbaz A., Scoazec A., et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability // *Circulation*. 2001. Vol. 104, N 14. P. 1598–1603.
doi: 10.1161/hc3901.096721
 27. Mallat Z., Corbaz A., Scoazec A., et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability // *Circ Res*. 2001. Vol. 89, N 7. P. E41–E45. doi: 10.1161/hh1901.098735
 28. Elhage R., Jawien J., Rudling M., et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice // *Cardiovasc Res*. 2003. Vol. 59, N 1. P. 234–240.
doi: 10.1016/s0008-6363(03)00343-2
 29. Badimon L. Interleukin-18: A potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis // *Cardiovasc Res*. 2012. Vol. 96, N 2. P. 172–175; discussion 176–180. doi: 10.1093/cvr/cvs226
 30. Basiak M., Kosowski M., Hachula M., Okopien B. Plasma Concentrations of Cytokines in Patients with Combined Hyperlipidemia and Atherosclerotic Plaque before Treatment Initiation-A Pilot Study // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58, N 5. P. 624.
doi: 10.3390/medicina58050624
 31. Tang X. Analysis of interleukin-17 and interleukin-18 levels in animal models of atherosclerosis // *Exp Ther Med*. 2019. Vol. 18, N 1. P. 517–522. doi: 10.3892/etm.2019.7634
 32. Arapi B., Bayoğlu B., Cengiz M., et al. Increased Expression of Interleukin-18 mRNA is Associated with Carotid Artery Stenosis // *Balkan Med J*. 2018. Vol. 35, N 3. P. 250–255.
doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0323
 33. Scherr C., Albuquerque D.C., Pozzan R., et al. Role of Interleukin-18 and the Thrombus Precursor Protein in Coronary Artery Dis-

ease // *Arq Bras Cardiol*. 2020. Vol. 114, N 4. P. 692–698.

doi: 10.36660/abc.20190176

34. Sadeghi M., Gheraati M., Soleimani A., et al. Serum interleukin-18 and extent of coronary artery disease in unstable angina // *ARYA Atheroscler*. 2018. Vol. 14, N 3. P. 122–127.

doi: 10.22122/arya.v14i3.1370

35. Sun H., Zhang J., Zheng Y., Shang S. Expressions and clinical significance of factors related to acute coronary syndrome // *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018. Vol. 32, N 2. P. 299–305.

36. Åkerblom A., James S.K., Lalic T.G., et al. PLATO Investigators. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes // *Clin Cardiol*. 2019. Vol. 42, N 12. P. 1202–1209. doi: 10.1002/clc.23274

37. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Малышев И.Ю., Барбараш О.Л. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов IL18RAP и IL18R1 и риском развития инфаркта миокарда // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 10. С. 3977. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3977

38. Hoseini F., Mahmazi S., Mahmoodi K., et al. Evaluation of the Role of -137G/C Single Nucleotide Polymorphism (rs187238) and Gene Expression Levels of the IL-18 in Patients with Coronary Artery Disease // *Oman Med J*. 2018. Vol. 33, N 2. P. 118–125. doi: 10.5001/omj.2018.23

39. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Thuren T., Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, N 23. P. 2153–2163. doi: 10.1093/eurheartj/ehz542

40. Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., и др. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 11. С. 1389–1394. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201170

41. Hanna A., Frangogiannis N.G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020. Vol. 34, N 6. P. 849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0

42. Mallat Z., Heymes C., Corbaz A., et al. Evidence for altered interleukin 18 (IL)-18 pathway in human heart failure // *FASEB J*. 2004. Vol. 18, N 14. P. 1752–1754. doi: 10.1096/fj.04-2426fje

43. Di Somma S., Pittoni V., Raffa S., et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017. Vol. 6, N 5. P. 450–461. doi: 10.1177/2048872613499282

44. Sanchez I., Santana S., Escobar C., et al. Clinical implications of different biomarkers in elderly patients with heart failure // *Biomark Med*. 2014. Vol. 8, N 4. P. 535–541. doi: 10.2217/bmm.14.24

45. Ji C.L., Nomi A., Li B., et al. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance // *Int Heart J*. 2019. Vol. 60, N 3. P. 701–707.

doi: 10.1536/ihj.18-422

46. Iravani Saadi M., Babaei Beigi M.A., Ghavipishe M., et al. The circulating level of interleukins 6 and 18 in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy // *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019. Vol. 11, N 2. P. 132–137. doi: 10.15171/jcvtr.2019.23

47. Yang Y.F., Liang Y.J. Adenine decreases hypertrophic effects through interleukin-18 receptor // *Chin J Physiol*. 2019. Vol. 62, N 4. P. 139–147. doi: 10.4103/CJP.CJP_18_19

48. Li X., Guo X., Chang Y., et al. Analysis of alterations of serum inflammatory cytokines and fibrosis makers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy and the risk factors // *Am J Transl Res*. 2022. Vol. 14, N 6. P. 4097–4103.

49. Badawy A., Nigm D.A., Ezzat G.M., Gamal Y. Interleukin 18 as a new inflammatory mediator in left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020. Vol. 31, N 6. P. 1206–1216. doi: 10.4103/1319-2442.308329

50. Güntürk E.E., Güntürk İ., Topuz A.N., et al. Serum interleukin-18 levels are associated with non-dipping pattern in newly diagnosed hypertensive patients // *Blood Press Monit*. 2021. Vol. 26, N 2. P. 87–92. doi: 10.1097/MBP.0000000000000487

51. Pomerantz B.J., Reznikov L.L., Harken A.H., Dinarello C.A. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. Vol. 98, N 5. P. 2871–2876. doi: 10.1073/pnas.041611398

52. Ni X.Q., Hu Z.Y. Remifentanyl improves myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through inhibiting IL-18 signaling pathway // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24, N 7. P. 3915–3922. doi: 10.26355/eurrev_202004_20858

53. Venkatachalam K., Prabhu S.D., Reddy V.S., et al. Neutralization of interleukin-18 ameliorates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury // *J Biol Chem*. 2009. Vol. 284, N 12. P. 7853–7865. doi: 10.1074/jbc.M808824200

54. Gu H., Xie M., Xu L., et al. The protective role of interleukin-18 binding protein in a murine model of cardiac ischemia/reperfusion injury // *Transpl Int*. 2015. Vol. 28, N 12. P. 1436–1444. doi: 10.1111/tri.12683

55. Suehiro C., Suzuki J., Hamaguchi M., et al. Deletion of interleukin-18 attenuates abdominal aortic aneurysm formation // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 289. P. 14–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.003

56. Hu H., Zhang G., Hu H., et al. Interleukin-18 Expression Increases in the Aorta and Plasma of Patients with Acute Aortic Dissection // *Mediators Inflamm*. 2019. Vol. 2019. P. 8691294. doi: 10.1155/2019/8691294

REFERENCES

1. Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:818890. doi: 10.3389/fcvm.2022.818890

2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052

3. Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

4. Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure.

- Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):145–149. (In Russ) doi: 10.26442/00403660.2019.09.00022
5. Nakamura K, Okamura H, Wada M, et al. Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production. *Infect Immun*. 1989;57(2):590–595. doi: 10.1128/iai.57.2.590-595.1989
 6. Okamura H, Nagata K, Komatsu T, et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock. *Infect Immun*. 1995;63(10):3966–3972. doi: 10.1128/iai.63.10.3966-3972.1995
 7. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2018;281(1):138–153. doi: 10.1111/imr.12616
 8. Kalina U, Ballas K, Koyama N, et al. Genomic organization and regulation of the human interleukin18 gene. *Scand J Immunol*. 2000;52(6):525–530. doi: 10.1046/j.1365-3083.2000.00836.x
 9. Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, et al. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. *Science*. 1997;275(5297):206–209. doi: 10.1126/science.275.5297.206
 10. Heilig R, Dick MS, Sborgi L, et al. The Gasdermin-D pore acts as a conduit for IL-1 β secretion in mice. *Eur J Immunol*. 2018;48(4):584–592. doi: 10.1002/eji.201747404
 11. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018;131(13):1442–1455. doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
 12. Niu J, Wu S, Chen M, et al. Hyperactivation of the NLRP3 inflammasome protects mice against influenza A virus infection via IL-1 β mediated neutrophil recruitment. *Cytokine*. 2019;120:115–124. doi: 10.1016/j.cyto.2019.04.019
 13. Oliveira AC, Gomes-Neto JF, Barbosa CD, et al. Crucial role for T cell-intrinsic IL-18R-MyD88 signaling in cognate immune response to intracellular parasite infection. *ELife*. 2017;6:e30883. doi: 10.7554/eLife.30883
 14. Nanda JD, Ho TS, Satria RD, et al. IL-18: The Forgotten Cytokine in Dengue Immunopathogenesis. *J Immunol Res*. 2021; 2021:8214656. doi: 10.1155/2021/8214656
 15. Rex DAB, Agarwal N, Prasad TSK, et al. A comprehensive pathway map of IL-18-mediated signalling. *J Cell Commun Signal*. 2020;14(2):257–266. doi: 10.1007/s12079-019-00544-4
 16. Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J Immunol*. 1998;161(7):3400–3407.
 17. Hoshino T, Wiltrot RH, Young HA. IL-18 is a potent inducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol*. 1999;162(9):5070–5077.
 18. Chow JYS, Wong CK, Cheung PFY, Lam CWK. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(1):26–34. doi: 10.1038/cmi.2009.106
 19. Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, Noben-Trauth N. IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol*. 2000;1(2):132–137. doi: 10.1038/77811
 20. Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):195–204. (In Russ). doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204
 21. Harel M, Fauteux-Daniel S, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Balance between interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases. *Cytokine*. 2022;150:155781. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155781
 22. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):649. doi: 10.3390/ijms20030649
 23. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med*. 2014;20(1):221–229. doi: 10.2119/molmed.2014.00034
 24. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357–1361. doi: 10.1038/nature08938
 25. Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2116–2132. doi: 10.1002/jcp.25930
 26. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001;104(14):1598–1603. doi: 10.1161/hc3901.096721
 27. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res*. 2001;89(7): E41–E45. doi: 10.1161/hh1901.098735
 28. Elhage R, Jawien J, Rudling M, et al. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2003;59(1):234–240. doi: 10.1016/s0008-6363(03)00343-2
 29. Badimon L. Interleukin-18: A potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2012;96(2):172–175; discussion 176–180. doi: 10.1093/cvr/cvs226
 30. Basiak M, Kosowski M, Hachula M, Okopien B. Plasma Concentrations of Cytokines in Patients with Combined Hyperlipidemia and Atherosclerotic Plaque before Treatment Initiation—A Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5):624. doi: 10.3390/medicina58050624
 31. Tang X. Analysis of interleukin-17 and interleukin-18 levels in animal models of atherosclerosis. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):517–522. doi: 10.3892/etm.2019.7634
 32. Arapi B, Bayođlu B, Cengiz M, et al. Increased Expression of Interleukin-18 mRNA is Associated with Carotid Artery Stenosis. *Balkan Med J*. 2018;35(3):250–255. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0323
 33. Scherr C, Albuquerque DC, Pozzan R, et al. Role of Interleukin-18 and the Thrombus Precursor Protein in Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):692–698. doi: 10.36660/abc.20190176
 34. Sadeghi M, Gheraati M, Soleimani A, et al. Serum interleukin-18 and extent of coronary artery disease in unstable angina. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(3):122–127. doi: 10.22122/arya.v14i3.1370
 35. Sun H, Zhang J, Zheng Y, Shang S. Expressions and clinical significance of factors related to acute coronary syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(2):299–305.
 36. Åkerblom A, James SK, Lakic TG, et al. PLATO Investigators. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2019;42(12):1202–1209. doi: 10.1002/clc.23274
 37. Ponasenko AV, Khutornaya MV, Malyshev IYu, Barbarash OL. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with IL18RAP and IL18R1 gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3977. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-3977
 38. Hoseini F, Mahmazi S, Mahmoodi K, et al. Evaluation of the Role of -137G/C Single Nucleotide Polymorphism (rs187238) and Gene

Expression Levels of the IL-18 in Patients with Coronary Artery Disease. *Oman Med J*. 2018;33(2):118–125. doi: 10.5001/omj.2018.23

39. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2020;41(23):2153–2163. doi: 10.1093/eurheartj/ehz542

40. Korotaeva AA, SamoiloVA EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1389–1394. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2021.11.201170

41. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):849–863. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0

42. Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, et al. Evidence for altered interleukin 18 (IL)-18 pathway in human heart failure. *FASEB J*. 2004;18(14):1752–1754. doi: 10.1096/fj.04-2426fje

43. Di Somma S, Pittoni V, Raffa S, et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(5):450–461. doi: 10.1177/2048872613499282

44. Sanchez I, Santana S, Escobar C, et al. Clinical implications of different biomarkers in elderly patients with heart failure. *Biomark Med*. 2014;8(4):535–541. doi: 10.2217/bmm.14.24

45. Ji CL, Nomi A, Li B, et al. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance. *Int Heart J*. 2019;60(3):701–707. doi: 10.1536/ihj.18-422

46. Irvani Saadi M, Babaei Beigi MA, Ghavipishe M, et al. The circulating level of interleukins 6 and 18 in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(2):132–137. doi: 10.15171/jcvtr.2019.23

47. Yang YF, Liang YJ. Adenine decreases hypertrophic effects through interleukin-18 receptor. *Chin J Physiol*. 2019;62(4):139–147. doi: 10.4103/CJP.CJP_18_19

48. Li X, Guo X, Chang Y, et al. Analysis of alterations of serum inflammatory cytokines and fibrosis makers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy and the risk factors. *Am J Transl Res*. 2022;14(6):4097–4103.

49. Badawy A, Nigm DA, Ezzat GM, Gamal Y. Interleukin 18 as a new inflammatory mediator in left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020;31(6):1206–1216. doi: 10.4103/1319-2442.308329

50. Güntürk EE, Güntürk İ, Topuz AN, et al. Serum interleukin-18 levels are associated with non-dipping pattern in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):87–92. doi: 10.1097/MBP.0000000000000487

51. Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH, Dinarello CA. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(5):2871–2876. doi: 10.1073/pnas.041611398

52. Ni XQ, Hu ZY. Remifentanyl improves myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through inhibiting IL-18 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):3915–3922. doi: 10.26355/eurrev_202004_20858

53. Venkatachalam K, Prabhu SD, Reddy VS, et al. Neutralization of interleukin-18 ameliorates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *J Biol Chem*. 2009;284(12):7853–7865. doi: 10.1074/jbc.M808824200

54. Gu H, Xie M, Xu L, et al. The protective role of interleukin-18 binding protein in a murine model of cardiac ischemia/reperfusion injury. *Transpl Int*. 2015;28(12):1436–1444. doi: 10.1111/tri.12683

55. Suehiro C, Suzuki J, Hamaguchi M, et al. Deletion of interleukin-18 attenuates abdominal aortic aneurysm formation. *Atherosclerosis*. 2019;289:14–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.003

56. Hu H, Zhang G, Hu H, et al. Interleukin-18 Expression Increases in the Aorta and Plasma of Patients with Acute Aortic Dissection. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:8691294. doi: 10.1155/2019/869129

ОБ АВТОРАХ

***Алиева Амина Магомедовна**, к.м.н., доцент;
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
teplova.nv@yandex.ru

Лялина Вера Валерьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>;
eLibrary SPIN: 7268-7198
vera_lyalina@mail.ru

Шнахова Лидия Мухамедовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
e-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

AUTHOR'S INFO

***Amina M. Alieva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 1, Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
eLibrary SPIN: 2749-6427;
e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Natalia V. Teplova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
eLibrary SPIN: 9056-1948;
teplova.nv@yandex.ru

Vera V. Lyalina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>;
eLibrary SPIN: 7268-7198
vera_lyalina@mail.ru

Lidia M. Shnakhova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>;
e-mail: shnakhova_l_m@staff.sechenov.ru

Аракелян Роза Арамовна, студент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>
e-mail: rosesharmazanova@yandex.ru

Скрипниченко Элина Альбертовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>;
eLibrary SPIN: 3176-2080;
e-mail: elkaskrip@gmail.com

Валиев Рамиз Камрадинович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>;
eLibrary SPIN: 2855-2867;
e-mail: Radiosurgery@bk.ru

Рахаев Алик Магомедович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Шаваева Мадина Якубовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5907-3026>;
e-mail: Shavaeva.madina@icloud.com

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Rose A. Arakelyan, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2500-197X>
e-mail: rosesharmazanova@yandex.ru

Elina A. Skripnichenko, MD, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>;
eLibrary SPIN: 3176-2080;
e-mail: elkaskrip@gmail.com

Ramiz K. Valiev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>;
eLibrary SPIN: 2855-2867;
e-mail: Radiosurgery@bk.ru

Alik M. Rakhaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>
e-mail: alikrahaev@yandex.ru

Madina Ya. Shavaeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5907-3026>;
e-mail: Shavaeva.madina@icloud.com

Igor G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>;
eLibrary SPIN: 3595-1990;
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author