

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ КРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Гавришева Н.А.¹, Корженевская К.А.², Алексеева Г.В.¹,
Панов А.В.²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследование содержания факторов воспаления у пациентов ($n = 130$) с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС БП ST) на поздних сроках после операции коронарного шунтирования выявило снижение содержания растворимой формы межклеточной адгезивной молекулы — 1 (ICAM-1) и лейкоцитов в течение 6–12 месяцев по сравнению с дооперационными значениями. Через 48 месяцев уровень sICAM-1 повышался и приближался к дооперационному значению.

Уровень TNF α у пациентов с ОКС БП ST до операции достоверно не отличался от значений в группе пациентов со стабильной ИБС ($60,0 \pm 9,8$ пг/мл и $51,0 \pm 6,8$ пг/мл; $p > 0,05$). После КШ существенной динамики концентрации TNF α в сыворотке крови больных не наблюдалось.

Аналогичные изменения отмечались и для IL-6, содержание которого у пациентов с ОКС БП ST до операции и в группе стабильного течения заболевания достоверно не отличалось ($34,5 \pm 3,6$ пг/мл и $28,6 \pm 3,1$ пг/мл; $p > 0,05$). С течением времени после КШ содержание IL-6 менялось незначительно. Таким образом, неоднозначность полученных нами результатов определяет необходимость дальнейшего изучения роли медиаторов воспаления при различных клинических формах течения ИБС после КШ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронарное шунтирование, межклеточная адгезионная молекула-1, провоспалительные цитокины, лейкоциты

Адрес для переписки:

Гавришева Наталья Алексеевна
д.м.н., профессор патофизиологии, профессор
кафедры патофизиологии с курсом клинической
патологической физиологии, Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова
197342, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Торжковская, 11, кв. 147.
Тел.: 8 (905) 226-22-75.
E-mail: na.gavrish@mail.ru

Авторы:

Гавришева Н.А. — д.м.н., профессор патофизиологии,
профессор кафедры патофизиологии с курсом
клинической патологической физиологии, Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-
Петербург, Россия

Корженевская К.А. — к.м.н., старший научный
сотрудник Федерального центра сердца, крови
и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-
Петербург, Россия

Алексеева Г.В. — к.м.н., научный сотрудник, Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-
Петербург, Россия

Панов А.В. — д.м.н., профессор Федерального центра
сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила 21.06.2013

Отправлена на доработку 16.07.2013

Принята к печати 21.10.2013

LONG-TERM CHANGES OF INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME FOLLOWING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING SURGERY

Gavrisheva N.A.^a, Korzhenevskaya K.V.^b, Alekseeva G.V.^a,
Panov A.V.^b

^a St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Almazov Federal Center of Heart, Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. It was found that soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and leukocyte levels in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome exhibited a gradual decrease during follow-up period of 6 to 12 months after CABG, as compared with pre-treatment baseline rates. In addition, sICAM-1 level showed an increase at 48 month post-CABG, tending to pre-treatment values. The levels of tumor necrosis factor-alpha (TNFα) and interleukin-6 (IL-6) did not express any significant changes during the entire observation period.

TNFα level in the patients with non-STEMI before surgery did not differ from the levels in the patients with stable ischemic heart disease (60.0 ± 9.8 pg/ml and 51.0 ± 6.8 pg/ml; $p > 0.05$). Serum TNFα level remained unchanged in the patients after CABG.

Similar changes were found for IL-6, with no differences between initial levels in the patients with non-STEMI and those with stable coronary artery disease (34.5 ± 3.6 pg/ml and 28.6 ± 3.1 pg/ml; $p > 0.05$). The IL-6 levels remained virtually unchanged over the observation time. Therefore, the ambiguous results obtained in present study deserve further studies of the role of inflammatory mediators in different clinical forms of ischemic heart disease following CABG. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 2, pp 183-188)

Keywords: acute coronary syndrome, coronary bypass, intercellular adhesion molecule-1, proinflammatory cytokines, leukocytes

Address for correspondence:

Gavrisheva Natalia A.
PhD, MD, Professor, Department of Pathophysiology
with a Course of Clinical Pathological Physiology,
St. Petersburg I. Pavlov State Medical University
197342, Russian Federation, St. Petersburg,
Torzhkovskaya str., 11, apt 147.
Phone: 7 (905) 226-22-75.
E-mail: na.gavrish@mail.ru

Received 21.06.2013
Revision received 16.07.2013
Accepted 21.10.2013

Authors:

Gavrisheva N.A., PhD, MD (Medicine), Professor,
Department of Pathophysiology with a Course of
Clinical Pathological Physiology, St. Petersburg
I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg,
Russian Federation

Korzhenevskaya K.A., PhD (Medicine), Senior
Research Associate, Almazov Federal Center of Heart
Blood, and Endocrinology, St. Petersburg, Russian
Federation

Alekseeva G.V., PhD (Medicine), Research Associate,
St. Petersburg I. Pavlov State Medical University,
St. Petersburg, Russian Federation

Panov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Almazov
Federal Heart Blood and Endocrinology Center,
St. Petersburg, Russian Federation

Введение

Согласно современной концепции, атеросклеротическое поражение коронарных артерий в равной степени связано с нарушениями липидного обмена и воспалительными реакциями, интенсивность которых увеличивается при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [1,12]. Ишемическое повреждение миокарда сопровождается активацией клеточно-молекулярных факторов воспаления, среди которых важнейшее значение имеют цитокины, молекулы клеточной адгезии (МКА) и лейкоциты. Установлено, что инфильтрация ткани лейкоцитами регулируется МКА, к которым относят межклеточную адгезионную молекулу-1 (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1), принадлежащую к суперсемейству генов иммуноглобулинов. Основной функцией ICAM-1 является участие в процессах адгезии клеток белой крови к эндотелию [10]. Адгезия и экстравазация лейкоцитов контролируются цитокинами, в первую очередь фактором некроза опухолей – альфа (tumor necrosis factor-alpha; TNF α), которые повышают адгезивные свойства эндотелия, активируют экспрессию молекул клеточной адгезии, индуцируют образование хемоаттрактантов и т.д. Под воздействием TNF α клетки эндотелия и лейкоциты индуцируют экспрессию не только МКА, но и продукцию интерлейкина-6 (interleukin-6, IL-6), участвующего в регуляции дальнейшего каскада воспалительных реакций [6, 14]. По результатам ряда клинических исследований показано, что содержание TNF α и IL-6 в сыворотке крови было достоверно выше у больных с ОКС, чем у пациентов со стабильной стенокардией и у здоровых лиц [3, 7]. Также имеются данные о сопряженности между уровнями провоспалительных цитокинов и выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла, клиническими вариантами течения ИБС и ее прогнозом [5].

Особенности механизмов развития и клинической картины ОКС обуславливают лечебную тактику ведения больных с такой патологией. В настоящее время существует два вида инвазивных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС БП ST): чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и операция коронарного шунтирования (КШ). Множество исследований, проводящих анализ результатов ЧКВ и КШ, демонстрируют преимущество последнего в отношении сохранения положительного эффекта операции, особенно в группе больных высокого риска [2]. В этой связи становится актуальной задача определения уровней маркеров воспаления в отдаленном послеоперационном периоде и вза-

имосвязи их с особенностями течения ИБС после реваскуляризации миокарда.

Цель исследования: оценить динамику маркеров воспаления после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов ОКС БП ST.

Материалы и методы

Обследовано 130 пациентов, перенесших операцию КШ на фоне острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST; из них 37 (28,5%) больных были с инфарктом миокарда без зубца Q (не Q-ИМ) и 93 (71,5%) пациента – с нестабильной стенокардией (НС).

Диагноз ОКС БП ST ставился на основании клинической картины заболевания, наличия биохимических маркеров повреждения миокарда (тропонин-I, МВ-фракция креатин-фосфокиназы), электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Среди обследованных больных было 106 (81,5%) мужчин и 24 (18,5%) женщины. Средний возраст больных на момент обследования составлял $58,4 \pm 0,8$ года (от 33 до 79 лет). Всем больным с ОКС БП ST проводилась комплексная медикаментозная терапия, включавшая антикоагулянты (гепарин), антиагреганты (аспирин), β -адреноблокаторы, нитраты, статины. Максимальная продолжительность наблюдения за пациентами после КШ составила 48 месяцев.

Группу сравнения составили 28 пациентов со стабильным течением ИБС (средний возраст $50,9 \pm 1,2$ года), перенесшие ИМ не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

У всех пациентов до операции и через 6, 12, 24 и 48 месяцев после КШ определяли содержание в сыворотке крови маркеров воспаления (ICAM-1, TNF α , IL-6, лейкоциты). Определение концентрации растворимой формы адгезионной молекулы (sICAM-1) проводили иммуноферментным методом с использованием тест-системы производства фирмы DRG Instruments GmbH (Германия). Полученные результаты выражали в нанограммах на миллиметр (нг/мл). Иммуноферментный метод применялся и для оценки содержания IL-6 и TNF α в сыворотке крови с использованием тест-системы ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Результаты выражали в пикограммах на миллиметр (пг/мл).

Коронароангиография проводилась с использованием феморального доступа. Гемодинамически значимым считался стеноз ствола левой коронарной артерии не менее 50% или сужение любой другой магистральной артерии не менее 75%.

Обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica

for Windows версия 6,0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов КШ, выполненного в исследовании у пациентов с ОКС БП ST, показал, что за 48 месяцев наблюдения не было отмечено случаев летального исхода, что свидетельствует о хорошем эффекте оперативного лечения. Вместе с тем установлено, что реваскуляризация миокарда не приводит к полному излечению пациентов, поскольку сохраняется риск развития атеросклероза в нативных коронарных артериях и анастомозах. Как известно, среди факторов инициации и прогрессирования ИБС большое значение имеет воспалительный процесс [4]. В выполненном нами исследовании оценка провоспалительных маркеров у пациентов с различными вариантами течения заболевания показала, что в группе с ОКС БП ST до операции наблюдались более высокие средние значения sICAM-1 относительно больных со стабильным течением коронарной болезни сердца ($680,0 \pm 40,0$ нг/мл и $580,0 \pm 30,0$ нг/мл; $p < 0,05$). Данные результаты могут свидетельствовать об активации воспалительного процесса в фазу обострения заболевания. Исследование содержания растворимой формы ICAM-1 в динамике после КШ показало достоверное снижение этой адгезионной молекулы в течение 24 месяцев наблюдения; вместе с тем, через 48 месяцев концентрация sICAM-1 в сыворотке крови приближалась к дооперационному уровню (табл. 1).

С учетом полученных данных, можно предположить, что снижение концентрации sICAM-1 обусловлено восстановлением коронарного кровотока. По мере увеличения срока после КШ повышение содержания этой адгезионной молекулы не исключает активацию процесса атерогенеза, так как показано, что уровень sICAM-1

в крови отражает активность воспалительной реакции в пораженной атеросклерозом артерии [9].

Что касается такого неспецифического маркера воспаления, как число лейкоцитов в периферической крови, то их среднее значение у пациентов со стабильным течением ИБС ($5,6 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$) было достоверно ниже, чем в группе ОКС БП ST до реваскуляризации миокарда ($7,9 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). После КШ наблюдалось значимое снижение уровня лейкоцитов относительно дооперационных показателей на всех этапах наблюдения (табл. 1). По мнению ряда авторов, количество лейкоцитов выше $10 \times 10^9/\text{л}$ является независимым предиктором повышенного риска летальности в отдаленном послеоперационном периоде [13].

Корреляционный анализ между изучаемыми маркерами воспаления выявил прямые положительные взаимосвязи между содержанием растворимой формы ICAM-1 и числом лейкоцитов в периферической крови ($r = 0,18$; $p < 0,05$). Установлено, что при ишемическом повреждении миокарда на поверхности лейкоцитов повышается экспрессия β_2 -интегринов (CD11/CD18), а на эндотелии коронарных сосудов — Р-селектинов и ICAM-1. Предполагается, что уровень растворимой формы ICAM-1 в системном кровотоке отражает выраженность лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия [3]. Знание механизмов адгезии и миграции лейкоцитов может иметь значение при разработке новых подходов к лечению ИБС. Так, в экспериментальных работах было показано, что применение антител к интегрину CD11/CD18, Р-селектинам и ICAM приводило к ингибированию постишемической адгезии лейкоцитов к эндотелию и, таким образом, способствовало редукции воспаления [11].

Многие звенья сложного механизма эндотелиально-лейкоцитарного взаимодействия находятся под контролем цитокинов. Роль TNF α и IL-6 при развитии атеросклероза обусловлена их многообразным влиянием на процессы дифференцировки и пролиферации различных кле-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ПРОВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ВСЕХ СРОКАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	ОКС БП ST до КШ	Время после операции (мес.)			
		6	12	24	48
ICAM-1, нг/мл	$680,0 \pm 40,0$	$535,5 \pm 24,9^{**}$	$570,3 \pm 27,7^*$	$584,4 \pm 37,6$	$644,7 \pm 21,7$
TNF α , пг/мл	$62,0 \pm 9,8$	$60,8 \pm 6,8$	$63,2 \pm 4,7$	$63,5 \pm 5,9$	$61,8 \pm 5,9$
IL-6, пг/мл	$34,5 \pm 3,6$	$35,1 \pm 5,0$	$34,5 \pm 4,1$	$33,9 \pm 6,2$	$35,5 \pm 6,0$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,9 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,2^{**}$	$6,4 \pm 0,4^{**}$	$6,3 \pm 0,4^{**}$	$6,5 \pm 0,3^{**}$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе с ОКС БП ST до КШ; ** – $p < 0,01$ по сравнению со значением в группе с ОКС БП ST до КШ.

ток, а также участием в механизмах гемостаза, ангиогенеза и иммуно-воспалительных реакций [8]. Результаты проведенного исследования показали, что уровень TNF α у пациентов с ОКС БП ST до операции достоверно не отличался от значений в группе пациентов со стабильной ИБС ($60,0 \pm 9,8$ пг/мл и $51,0 \pm 6,8$ пг/мл; $p > 0,05$). После КШ существенной динамики концентрации TNF α в сыворотке крови больных не наблюдалось (табл. 1).

Аналогичные изменения отмечались и для IL-6, уровень которого у пациентов с ОКС БП ST до операции и в группе стабильного течения заболевания достоверно не отличался ($34,5 \pm 3,6$ пг/мл и $28,6 \pm 3,1$ пг/мл; $p > 0,05$). С течением времени после КШ содержание IL-6 менялось незначительно (табл. 1).

Отсутствие достоверных различий уровней TNF α и IL-6 между группами больных с ОКС БП ST и стабильным течением заболевания в нашем

исследовании может быть обусловлено значительной вариацией индивидуальных показателей провоспалительных факторов.

Таким образом, неоднозначность полученных нами результатов определяет необходимость дальнейшего изучения роли медиаторов воспаления при различных клинических формах течения ИБС после КШ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что у больных с ОКС БП ST после КШ наблюдалось снижение содержания растворимой формы ICAM-1 и лейкоцитов в течение 6-12 месяцев по сравнению с дооперационными значениями. К концу исследования (через 48 месяцев) уровень sICAM-1 увеличивался и приближался к дооперационному значению. На всех сроках исследования динамики содержания TNF α и IL-6 не отмечалось.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Луканов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 1. — С. 46-54.
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф. Сравнительный анализ применения коронарной ангиопластики и операции аорто-коронарного шунтирования у пациентов со стабильной стенокардией : история вопроса и современное состояние проблемы // Анналы хирургии. — 2009. — № 6. — С. 10-23.
3. Климов А.Н., Шляхто Е.В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. — СПб.: Медицинская литература, 2006. — 248 с.
4. Костюченко Г.И., Никитин Ю.П., Арзамасцев Д.Д., Ананьев Д.А., Галихин А.Д., Костюченко Л.А. Атеротромбоз, роль хронического сосудистого воспаления // Атеросклероз. — 2011. — Т. 7, № 2. — С. 49-56.
5. Мазуров В.И., Столов С.В. Линецкая Н.Э. Изменение продукции некоторых провоспалительных цитокинов у больных различными вариантами ИБС // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 5. — С. 55-59.
6. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли — альфа при ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 8. — С. 68-71.
7. Селедцов В.И., Литвинова Л.С., Селедцова И.А., Кириенкова Е.В., Шуплецова В.В. Гуморальные и клеточные факторы иммунитета при инфаркте миокарда // Медицинская иммунология — 2010. — Т. 12, № 6. — С. 477-484.
8. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.
9. Яицкий Н.А., Шляхто Е.В., Петрищев Н.Н., Гавришева Н.А., Хансон Г.К. Иммуно-воспалительные аспекты атеросклероза // Медицинский академический журнал. — 2007. — Т. 7, № 1. — С. 30-37.

Ссылки 10-14 см. в References (сmp. 188). See References for numbers 10-14 at p. 188.

References

1. Aronov D.M., Lukanov V.P. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza [Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis]. *Ateroskleroz i dislipidemii — Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2011, no. 1, pp. 46-54.
2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kudzoeva Z.F. Sravnitel'nyy analiz primeneniya koronarnoy angioplastiki i operatsii aorto-koronarnogo shuntirovaniya u patsientov so stabil'noy stenokardiey : istoriya voprosa i sovremennoe sostoyanie problem [Analysis of percutaneous coronary intervention versus bypass

surgery for patients with stable angina: problem background and current status]. *Annaly khirurgii – Annals of Surgery*, 2009, no. 6, pp. 10-23.

3. Klimov A.N., Shlyakhto E.V. Ateroskleroz. Problemy patogeneza i terapii (Atherosclerosis. Problems of pathogenesis and therapy). *Saint-Petersburg: Medical literature*, 2006, 248 p.

4. Kostyuchenko G.I., Nikitin Yu.P., Arzamastsev D.D., Anan'ev D.A., Galikhin A.D., Kostyuchenko L.A. Aterotromboz, rol' khronicheskogo sosudistogo vospaleniya [Atherothrombosis, role of chronic vascular inflammation]. *Ateroskleroz – Atherosclerosis*, 2011, vol. 7, no. 2, pp. 49-56.

5. Mazurov V.I., Stolov S.V., Linetskaya N.E. Izmenenie produktsii nekotorykh provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh razlichnymi variantami IBS [Proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 1999, vol. 1, no. 5, pp. 53-59.

6. Pavlikova E.P., Meray I.A. Klinicheskoe znachenie interleykina 6 i faktora nekroza opukholi – al'fa pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Clinical significance of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in ischemic heart disease]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2003, vol. 43, no. 8, pp. 68-71.

7. Seledtsov V.I., Litvinova L.S., Seledtsova I.A., Kirienkova E.V., Shupletsova V.V. Gumoral'nye i kletochnye faktory immuniteta pri infarkte miokarda [Humoral and cellular immunity factors in myocardial infarction]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2010, vol. 12, no. 6, pp. 477-484.

8. Freidlin I.S., Totolian A.A. Kletki immunnoy sistemy [Immune system cells]. *St. Petersburg, Science*, 2001. 390 p.

9. Yaitskiy N.A., Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Gavrisheva N.A., Hanson G.K. Immuno-vospalitel'nye aspekty ateroskleroza [Immune mechanisms in atherosclerosis]. *Meditinskiy akademicheskii zhurnal – Medical Academic Journal*, 2007, vol. 7, no. 1, pp. 30-37.

10. Ballantyne C.M., Mark L., Entman M.L. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis. *Circulation*, 2002, vol. 106, no. 7, pp. 766-767.

11. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*, 1994, vol. 84, no. 4, pp. 2068-2101.

12. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folio E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circulation*, 2010, vol. 74, pp. 213-220.

13. Mueller C., Neumann F.J., Perruchoud A.P., Buettner H.J. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization. *Heart*, 2003, vol. 89, no. 4, pp. 389-392.

14. Schuett H., Oestreich R., Waetzig G.H., Annema W., Luchtefeld M., Hillmer A., Bavendiek U., von Felden J., Divchev D., Kempf T., Wollert K.C., Seegert D., Rose-John S., Tietge U., Schieffer B., Grote K. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012, vol. 11, pp. 281-290.