

УДК 616.379-008.64-092:612.-017.1:612.018

ЖУРАВЛЬОВА Л.В., СОКОЛЬНИКОВА Н.В.  
Харківський національний медичний університет

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АДИПОКІНІВ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

**Резюме.** Обстежені 102 хворі на цукровий діабет типу 2 з нормальною і підвищеною масою тіла і 20 практично здорових осіб із метою визначення стану і взаємозв'язків лептину, резистину, інтерлейкіну-1 $\beta$  та інтерлейкіну-6. Було виявлено, що у хворих з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 28,5 кг/м<sup>2</sup> і середньогемодинамічним артеріальним тиском (АТ) нижче 97,38 мм рт.ст. помірно підвищуються рівні лептину, резистину, інтерлейкіну-1 $\beta$  та інтерлейкіну-6. У хворих з ІМТ понад 28,5 кг/м<sup>2</sup> і середньогемодинамічним АТ понад 97,38 мм рт.ст. більш виражено підвищуються рівні адипокінів, тоді як рівні прозапальних інтерлейкінів продовжують підвищуватися помірно. Високовірогідні кореляційні зв'язки між лептином, резистином, інтерлейкінами-1 $\beta$  і -6 у групах хворих із помірним і підвищеним ризиком розвитку діастолічної дисфункції можуть свідчити про взаємну потенціюючу роль цих факторів у розвитку діабетичної кардіоміопатії лівого шлуночка.

**Ключові слова:** діабетична кардіоміопатія, лептин, резистин, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-6.

### Вступ

Цукровий діабет типу 2 (ЦД-2) — один із найважливіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що вважаються основною причиною смерті пацієнтів. При ЦД-2 погіршується стан як коронарних артерій, так і міокарда внаслідок розвитку специфічних для діабету мікроангіопатії, макроангіопатії, метаболічних порушень та діабетичної автономної нейропатії [1].

ЦД є незалежною від ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії причиною ураження серцевого м'яза — діабетичної кардіоміопатії [2], що призводить до порушення функції лівого шлуночка, діастолічної дисфункції й розвитку серцевої недостатності [3–5].

Значну роль у розвитку серцево-судинних ускладнень ЦД-2 відіграє надмірна маса тіла [4, 6]. Роль абдомінального ожиріння в розвитку кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, у результаті чого підвищується рівень факторів, що посилюють інсулінорезистентність, — лептин, резистин, фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкін-6 (ІЛ-6) — та інших [7]. Деякі вчені припускають вплив дисфункції адипокінів на розвиток кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 [8, 9]. Висловлюються припущення про те, що лептин є важливим фактором, що зв'язує ожиріння, обмінні і серцево-су-

динні порушення у хворих на ЦД-2, оскільки цей адипокін є ключовим медіатором між жировою тканиною і гіпоталамо-гіпофізарною системою [10, 11]. Дані багатьох досліджень показують, що підвищений рівень лептину сироватки може бути незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [12]. Але до теперішнього часу немає чітких наукових даних про вплив рівня лептину на розвиток структурно-функціональних змін у «діабетичному» серці.

У 2001 році С.М. Steppan et al. виділено новий гормон адипоцитів — резистин [13]. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію дає можливість розглядати його як маркер, а можливо, й етіологічний фактор розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла [14]. У даний час існують передумови для розгляду підвищеного вмісту резистину в крові як незалежного фактора серцево-судинного ризику. Однак на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти резистину в міокарді людини, а тим більше вплив резистину на розвиток діабетичної кардіоміопатії, до кінця не вивчено, і дана проблематика залишається темою наукових дискусій.

Регуляцію основних функцій організму в нормі і при патологічних станах разом з іншими системами здійснює численна група цитокінів,

зокрема інтерлейкіни. До групи прозапальних інтерлейкінів, що беруть безпосередню участь у патогенезі серцево-судинних захворювань за рахунок цитотоксичної дії на міокард, відносять інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та ІЛ-6 [15]. Згідно з даними експериментальних досліджень, ІЛ-1 $\beta$  пригнічує скорочувальну здатність міокарда *in vitro* у моделях ізольованого серця і в культурі кардіоміоцитів, індукує апоптоз кардіоміоцитів, порушує функцію серцевого м'яза при серцевій недостатності. ІЛ-1 $\beta$  здатний швидко пригнічувати потенціалзалежний кальцієвий канал у кардіоміоцитах шлуночка шурів і скорочувальну функцію міокарда [16]. ІЛ-6 — це прозапальний цитокін, що виробляється багатьма типами клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами, адипоцитами тощо [17]. ІЛ-6, ймовірно, відіграє певну роль у розвитку ЦД-2 та його ускладнень. У мишей, які споживають багато жирів, підвищена продукція ІЛ-6 жировою тканиною спричиняє інсулінорезистентність у печінці [18]. У пацієнтів із підвищеною вагою середня концентрація ІЛ-6 у портальній вені була на 50 % вищою, ніж у променевій артерії; а концентрація ІЛ-6 у портальній вені мала прямий кореляційний зв'язок з рівнем С-реактивного білка у крові [19]. Ці дані свідчать, що вісцеральна жирова тканина є важливим джерелом ІЛ-6, а також вказують на потенційний зв'язок між вісцеральним жиром, запаленням та інсулінорезистентністю.

У той самий час взаємовплив і вплив на розвиток діастолічної дисфункції різних патологічних факторів ушкодження міокарда у хворих на ЦД-2 з нормальною і надмірною вагою досі є недостатньо вивченим. Тому **метою** нашого дослідження було визначити стан лептину, резистину й ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 у хворих на ЦД-2 з нормальною і підвищеною масою тіла, а також вивчити взаємовплив вищезазначених адипокінів і цитокінів у хворих на ЦД-2.

## Матеріали і методи

Були обстежені 102 хворі на ЦД-2 з давністю діабету від 1 до 9 років, середньої тяжкості, без тяжких діабетичних ускладнень. До контрольної групи було включено 20 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю.

В обстежуваних хворих були визначені маса тіла, ріст, окружність талії та стегон із подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$ІМТ (кг/м^2) = \text{маса (кг)} / \text{ріст (м)}^2.$$

Відповідно до мети нашої роботи у хворих визначали вміст глюкози сироватки глюкозооксидазним методом Сомоджи — Нельсона за стандартною методикою; рівень глікозильованого гемоглобіну визначали кінетичним методом за допомогою набору реактивів DAC-Spectro Med; визначення загального холестерину (ЗХС) проводили ферментативно-фотометричним методом за допомогою

набору DAC-Spectro Med; тригліцериди визначали ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору DAC-Spectro Med; визначали холестерин ліпопротеїдів високої щільності преципітаційно/ферментативно-фотометричним методом за допомогою набору DAC-Spectro Med; холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда. Індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР вираховували за формулою:

$$НОМА-ІР = \text{глюкоза сироватки (ммоль/мл)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)} / 22,5.$$

Вміст лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів DRG, рівень резистину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів BioVendor. Вміст ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів «Вектор-Бест».

Крім того, ехокардіографічним способом за загально визнаною методикою відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства у всіх обстежуваних визначали показники діастолічної функції: максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка Е, максимальний пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя А, відношення Е/А, тривалість фази ізвольюмічного розслаблення міокарда ІVRT, час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення DТ.

Обстежені хворі на ЦД-2 методами природної класифікації (методами кластерного аналізу) були розподілені на дві групи стосовно ступеня ризику розвитку діастолічної дисфункції: з помірним та підвищеним ризиком. У роботі використовували метод дискримінантного одновимірного розгалуження. Метод заснований на покроковій побудові дерева, при цьому на кожному кроці вирішується питання, яку з термінальних вершин дерева, побудованого до цього моменту, слід розщепити на даному кроці і яку з предикторних змінних при цьому використовувати [20]. Для кожної термінальної вершини обчислювали *p*-рівні для перевірки значущості залежностей між належністю об'єктів до класів і рівнями кожної з предикторних змінних. При цьому такий розподіл визначався за допомогою всіх даних обстеження, включаючи ІМТ, індекс НОМА-ІР, окружність талії, рівні тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ, глюкози натще, лептину, резистину, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та інших (всього 31 показник). Найбільш інформативним показником для зарахування хворого на ЦД-2 до помірної або підвищеної групи ризику є значення ІМТ. При значеннях ІМТ менше 28,5 кг/м<sup>2</sup> і САТ < 150 мм рт.ст. можна говорити про помірну групу ризику. До групи підвищеного ризику ми відносили хворих з ІМТ понад 28,5 кг/м<sup>2</sup> і САТ понад 97,38 мм рт.ст.

Таким чином, усі обстежені хворі були розділені на групи: 1-ша група (n = 38) — хворі з помірним ризиком розвитку діастолічної дисфункції, 2-га група (n = 64) — хворі з підвищеним ризиком розвитку діастолічної дисфункції.

Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками відповідно до їх закону розподілу з використанням ліцензованої програми Statistica 6.0.

## Результати дослідження та їх обговорення

При порівнянні рівня лептину у 1-й, 2-й і контрольній групах виявлено, що цей рівень вірогідно відрізнявся в усіх трьох групах (у групі контролю він становив  $7,59 \pm 0,35$  нг/мл, у 1-й групі —  $12,68 \pm 0,70$  нг/мл, у 2-й групі —  $22,65 \pm 0,49$  нг/мл). При порівнянні рівня резистину у досліджуваних

**Таблиця 1. Середні значення досліджуваних інтерлейкінів у групах**

Досліджувані показники	Група контролю (n = 20)	Група 1 (n = 38)	Група 2 (n = 64)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$8,12 \pm 0,24$	$11,34 \pm 0,25^*$	$14,76 \pm 0,28^{**}$
ІЛ-6, пг/мл	$8,83 \pm 0,22$	$10,70 \pm 0,27^*$	$13,28 \pm 0,27^{**}$

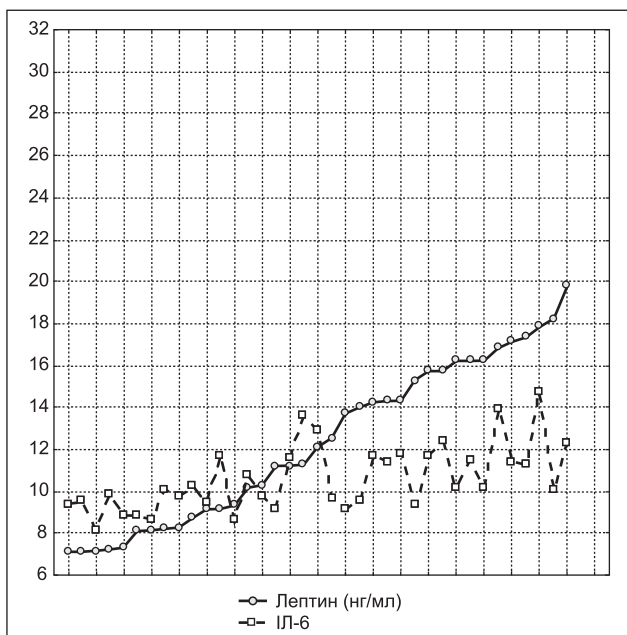
**Примітки:** \* — вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від групи контролю; \*\* — вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від 1-ї групи і групи контролю.

**Таблиця 2. Виявлені кореляційні зв'язки між адипокінами й інтерлейкінами у хворих 1-ї групи**

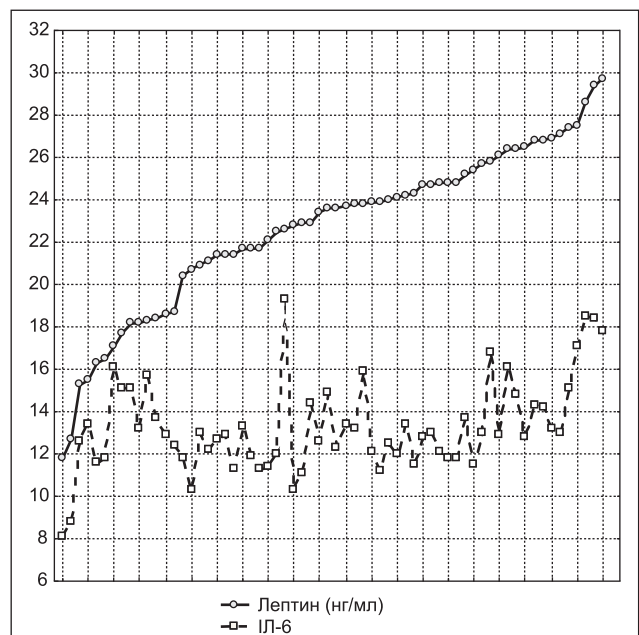
Пара змінних	Кількість хворих	Коефіцієнт Спірмена R	p-рівень
Лептин (нг/мл) & ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	38	0,570	0,00019
Лептин (нг/мл) & ІЛ-6 (пг/мл)	38	0,631	0,00002
Резистин (нг/мл) & ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	38	0,589	0,00010
Резистин (нг/мл) & ІЛ-6 (пг/мл)	38	0,690	0,00000

**Таблиця 3. Виявлені кореляційні зв'язки між адипокінами й інтерлейкінами у хворих 2-ї групи**

Пара змінних	Кількість хворих	Коефіцієнт Спірмена R	p-рівень
Лептин (нг/мл) & ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	64	0,501	0,00002
Лептин (нг/мл) & ІЛ-6 (пг/мл)	64	0,332	0,00724
Резистин (нг/мл) & ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	64	0,450	0,00019
Резистин (нг/мл) & ІЛ-6 (пг/мл)	64	0,429	0,00039



**Рисунок 1. Підвищення рівнів лептину й ІЛ-6 у хворих 1-ї групи**



**Рисунок 2. Підвищення рівнів лептину й ІЛ-6 у хворих 2-ї групи**

групах було виявлено, що рівень цього адипокіну в 2-й групі ( $13,19 \pm 0,18$  нг/мл) вірогідно відрізнявся від рівня цього показника в 1-й і контрольній групах ( $10,51 \pm 0,25$  нг/мл і  $10,06 \pm 0,35$  нг/мл відповідно), проте рівень резистину в 1-й і контрольній групах вірогідно не відрізнявся.

При обстеженні хворих рівень ІЛ-1 $\beta$  становив у 1-й групі  $11,34 \pm 0,25$  пг/мл, у 2-й групі —  $14,76 \pm 0,28$  пг/мл; рівень ІЛ-6 у 1-й групі був  $10,70 \pm 0,27$  пг/мл, у 2-й групі —  $13,28 \pm 0,27$  пг/мл. Порівняння середніх ІЛ-1 $\beta$  й ІЛ-6 у досліджуваних групах вказує на вірогідність відмінностей у цих групах (табл. 1).

Порівнюючи дані ехокардіографічних показників діастолічної функції E/A, IVRT, DT у трьох групах, ми побачили, що середні цих показників вірогідно відрізнялись у всіх трьох групах між собою: рівень E/A в групі контролю становив  $1,400 \pm 0,075$ , у 1-й групі —  $0,93 \pm 0,04$ , у 2-й групі —  $0,820 \pm 0,022$ ; рівень IVRT у групі контролю становив  $79,75 \pm 1,73$  мс, у 1-й групі —  $102,84 \pm 1,47$  мс, у 2-й групі —  $106,44 \pm 0,94$  мс. Середній рівень DT становив у групі контролю  $182,20 \pm 3,68$  мс, у 1-й групі —  $232,47 \pm 3,54$  мс, у 2-й групі —  $239,75 \pm 2,25$  мс.

Для оцінки кореляційних зв'язків між адипокінами лептином і резистином та ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Виявлений високовірогідний кореляційний зв'язок між розглянутими показниками наведений у табл. 2 і 3.

Як видно з табл. 2 і 3, коефіцієнти кореляції в 1-й групі були декілька вищі, ніж у 2-й групі. Більш наочний взаємозв'язок між адипокінами і інтерлейкінами, наприклад між лептином і ІЛ-6, в обох групах можна подати у вигляді графіків на рис. 1 і 2.

У хворих із підвищеним ризиком розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка, як і у хворих 1-ї групи, залишаються підвищеними рівні прозапальних цитокінів, але рівні адипокінів продовжують підвищуватися, за рахунок чого, можливо, і є незначне зменшення кореляційних зв'язків у 2-й групі, хоча ці зв'язки і залишаються значимими та високовірогідними.

## Висновки

У нашому дослідженні було виявлено, що у хворих 1-ї групи помірно підвищуються рівні лептину, резистину, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6. У хворих 2-ї групи більш виражено підвищуються рівні адипокінів, тоді як рівні прозапальних інтерлейкінів продовжують підвищуватися помірно. Ймовірно, у хворих на ЦД-2 з ІМТ понад  $28,5$  кг/м<sup>2</sup> та САТ понад  $97,38$  мм рт.ст. додатковим фактором розвитку діабетичної кардіоміопатії є гіперлептинемія і підвищення рівня резистину, а також вмісту ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6, які є, крім іншого, медіаторами запалення. Високовірогідні кореляційні зв'язки між лептином, резистином, ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 в обох групах хво-

рих можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих факторів у розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

## Перспективи подальших досліджень

Ми вважаємо, що з метою встановлення інших, не менш вагомих факторів ризику розвитку діабетичної кардіоміопатії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції зокрема у хворих на ЦД-2 з підвищеною вагою необхідно продовжувати подальші дослідження в цій галузі.

## Список літератури

1. Radermecker R.P. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / Radermecker R.P., Phillips J.C., Jandrian B. et al. // *Rev. Med. Liege*. — 2008. — Vol. 63 (7–8). — P. 511–518.
2. Rijzewijk L.J. Altered Myocardial Substrate Metabolism and Decreased Diastolic Function in Nonischemic Human Diabetic Cardiomyopathy / Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54, № 16. — P. 1524–32.
3. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / Boudina S., Abel E.D. // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 3213–23.
4. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / М.А. Гуревич // *Клин. медицина*. — 2005. — № 1. — С. 4–9.
5. Сергієнко В.О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // *Журн. АМН України*. — 2010. — Т. 16, № 2. — С. 225–244.
6. Berghofer A. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review / Berghofer A., Pischon T., Reinhold T. et al. // *BMC Public Health*. — 2008. — Vol. 8. — P. 200.
7. Кравчун Н.О. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція / Н.А. Кравчун: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — 2007. — С. 2–4.
8. Дедов И.И. Инсулиновая резистентность и роль жировой ткани в развитии сахарного диабета. Пособие для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева и др. — 2005. — С. 7–34.
9. Reilly M.P. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. et al. // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 932–939.
10. Bhattacharya S.K. Relationship between plasma leptin and plasma insulin levels in type 2 diabetic patients before and after treatment with glibenclamide and glimepiride / Bhattacharya S.K., Madan M., Mahajan P. et al. // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 52, № 1. — P. 43–52.
11. Lang K. Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration / Lang K., Ratke J. // *Cell Commun. Signal.* — 2009. — Vol. 7 (1). — P. 2.
12. Buyukbese M.A. Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus / Buyukbese M.A., Cetinkaya A., Kosabas R. et al. // *Mediators Inflamm.* — 2004. — Vol. 13 (5–6). — P. 321–325.



13. Stepan C.M. *The hormone resistin links obesity to diabetes* / Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. // *Nature*. — 2001. — Vol. 409. — P. 307-312.
14. Barnes K.M. *Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans* / Barnes K.M., Miner J.L. // *Curr. Protein Pept. Sci.* — 2009. — Vol. 10(1). — P. 96-107.
15. Ковалева О.Н. *Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты* / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. — Х., 2007. — С. 4-90.
16. Гурін В.В. *Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу* / В.В. Гурін // *Клінічна медицина*. — 2009. — № 1 — С. 28-30.
17. Bastard J.P. *Point-counterpoint: interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis* / Bastard J.P., Lagathu C., Caron M. et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 821-822.
18. Sabio G. *A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance* / Sabio G., Das M., Mora A. et al. // *Science*. — 2008. — Vol. 322. — P. 1539-1543.
19. Fontana L. *Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans* / Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1010-1013.
20. Халафян А.А. *Современные статистические методы медицинских исследований* / А.А. Халафян — М.: Издательство ЛКИ, 2008. — С. 64-320.

Отримано 25.07.12 □

Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В.  
Харьковский национальный медицинский университет

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОКИНОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

**Резюме.** Обследованы 102 больных с сахарным диабетом типа 2 с нормальной и повышенной массой тела и 20 практически здоровых лиц с целью определения состояния и взаимосвязей лептина, резистина, интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6. Было выявлено, что у больных с индексом массы тела (ИМТ) ниже 28,5 кг/м<sup>2</sup> и среднегемодинамическим артериальным давлением (АД) ниже 97,38 мм рт.ст. более выражено повышаются уровни адипокинов, тогда как уровни провоспалительных интерлейкинов продолжают повышаться умеренно. Высокодостоверные корреляционные связи между лептином, резистином, интерлейкинами-1 $\beta$  и -6 в группах больных с умеренным и повышенным риском развития диастолической дисфункции могут свидетельствовать о взаимной потенцирующей роли этих факторов в развитии диабетической кардиомиопатии левого желудочка.

**Ключевые слова:** диабетическая кардиомиопатия, лептин, резистин, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6.

Zhuravlyova L.V., Sokolnikova N.V.  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

#### CORRELATION OF ADIPOKINES AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Summary.** We examined 102 patients with type 2 diabetes mellitus with normal and increased body weight and 20 apparently healthy people to define the state and correlations of leptin, resistin, interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6. It is revealed that in patients with body mass index (BMI) lower than 28.5 kg/m<sup>2</sup> and average hemodynamic blood pressure (BP) lower than 97.38 mmHg the levels of adipokines increase whereas levels of proinflammatory interleukins continue to increase moderately. High-significant correlations between leptin, resistin, interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in groups of patients with moderate and high risk for diastolic dysfunction may indicate mutual potentiating role of these factors in the development of diabetic cardiomyopathy of left ventricle.

**Key words:** diabetic cardiomyopathy, leptin, resistin, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6.