



# JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

## ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК: 616.127-002:616.12-07

**Хайбуллина Зарина Руслановна**

доктор медицинских наук,  
руководитель отдела биохимии ГУ  
«Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра хирургии  
им. академика В.Вахидова», г.Ташкент, Узбекистан

**Шаропов Нодирхон Уткурович**

доктор медицинских наук  
руководитель отдела функциональной диагностики ГУ  
«Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра хирургии  
им. академика В.Вахидова» г.Ташкент, Узбекистан

**Абдуллаева Саодат Данияровна**

врач-биохимик отдела биохимии ГУ  
«Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра хирургии  
им. академика В.Вахидова» г.Ташкент, Узбекистан.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ И ЗНАЧИМОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

**For citation:** Khaybullina Z.A., Sharapov N.U., Abdullaeva S. D. Modern concepts of molecular mechanisms and the importance of inflammation in atherogenesis. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol.2, issue 1, pp.25-32



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-1-4>

### АННОТАЦИЯ

Воспаление является одним из ведущих факторов атерогенеза, и учет этого фактора совершенно необходим в оценке как текущего состояния атеросклероза, так и его прогноза. Данные исследований, проводившихся в течение последних двух десятилетий, доказали существенную роль С-реактивного белка, интерлейкинов 1, -6, -8, -17, -10, 12, фактора некроза опухоли в прогрессировании атеросклероза, в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, в оценке риска внезапной смерти, развития острого коронарного события и его осложнений. В многочисленных исследованиях показана неразрывная связь между системным воспалением, окислительным стрессом и метаболическим синдромом, который в настоящее время рассматривают как одну из ведущих причин инициации и прогрессирования атеросклероза. Гетерогенность инициации системного воспалительного ответа при атеросклерозе обуславливает необходимость изучения факторов воспаления и их корреляции с традиционными метаболическими расстройствами, сопутствующими атеросклерозу.

**Ключевые слова:** воспаление, атеросклероз, интерлейкины, метаболический синдром.

**Khaybullina Zarina Ruslanovna**

DSc, the chief of biochemistry department of State Institution  
“Republican specialized center of surgery named of academician  
V.Vakhidov” Tashkent, Uzbekistan.

**Sharapov Nodir Utkurovich**

DSc, the chief of functional diagnostics department  
of State Institution “Republican specialized center of surgery named of  
academician V.Vakhidov”, Tashkent, Uzbekistan.

**Abdullaeva Saodat Daniyarovna**

a doctor of biochemistry department of State Institution  
“Republican specialized center of surgery named of academician  
V.Vakhidov”, Tashkent, Uzbekistan

### MODERN CONCEPTS OF MOLECULAR MECHANISMS AND THE IMPORTANCE OF INFLAMMATION IN ATHEROGENESIS

## ANNOTATION

Inflammation is one of the leading factors of atherogenesis, and taking this factor into account is absolutely necessary in assessing both the current state of atherosclerosis and its prognosis. The data carried out over the past two decades of studies have proven the important role of C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukins- 1, -6, -8, -17, -10, 12, progression of atherosclerosis, in the processes of destabilization of atherosclerotic plaque, in assessing the risk of sudden death, development of an acute coronary event and its complications. Numerous studies have shown an inextricable link between systemic inflammation, oxidative stress and metabolic syndrome, which is currently considered one of the leading causes of the initiation and progression of atherosclerosis. The heterogeneity of the initiation of the systemic inflammatory response in atherosclerosis makes it necessary to study the factors of inflammation and their correlation with traditional metabolic disorders accompanying atherosclerosis.

**Keywords:** inflammation, atherosclerosis, interleukins, metabolic syndrome

**Xaybullina Zarina Ruslanovna**

tibbiyot fanlari doktori,

“Akademik V.Vohidov nomidagi respublika ixtisoslashtirilgan xirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi”

bioximiya bo'limi boshlig'i Toshkent, O'zbekiston

**Sharapov Nodirxon O'tkurovich**

Tibbiyot fanlari doktori

Davlat muassasasi funktsional diagnostika bo'limi boshlig'i

“Akademik V.Vohidov nomidagi respublika ixtisoslashtirilgan xirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi” Toshkent, O'zbekiston

**Abdullaeva Saodat Daniyarovna**

davlat universiteti biokimyo kafedrası shifokori-biokimyosi

“Akademik V.Vohidov nomidagi respublika ixtisoslashtirilgan xirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi” Toshkent, O'zbekiston

## ATEROSKLEROZ RIVOJLANISHIDA YALLIG'LANISHNING MOLEKULYAR MEKANIZMLARNING ZAMONAVIY TUSHUNCHALARI VA AHAMIYATI

## ANNOTATSIYA

Yallig'lanish aterosklerozning rivojlanishida yetakchi omillaridan biri bo'lib hisoblanadi, ushbu omillarni o'rganish aterosklerozning hozirgi holatini hamda uni bashorat qilishda juda zarur asosdir. So'nggi 20 yil davomida olib borilgan tadqiqot ma'lumotlari, aterosklerozning rivojlanishida C-reaktiv oqsili, interleykinlar 1,-6,-8,-1,-10,12, o'sma nekroz omillarining muhim roli isbotlandi. Aterosklerotik pilakcha beqarorligi, to'satdan o'lim xavfini baholashda, o'tkir koronar hodisani rivojlanishi va uning asoratlarini baholashda ushbu omillar muhim o'rin egallaydi. Ko'pgina tadqiqotlar natijasi tizimli yallig'lanish, oksidlanish stressi va metabolik sindrom o'rtasidagi ajralmas aloqalarni ko'rsatdi, bu esa hozirgi kunda aterosklerozning boshlanishida va rivojlanishining asosiy sabablaridan biri bo'lib hisoblanadi. Aterosklerozda tizimli yallig'lanish boshlanishining xilma xilligi, yallig'lanish omillarini va ularning aterosklerozga hamroh bo'lgan an'anaviy metabolik kasalliklar bilan o'zaro bog'liklikni o'rganish zarurligini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** ateroskleroz, yallig'lanish, interleykinlar, metabolik sindrom.

Атеросклероз – это проблема медицины и биологии, которая не может найти своего разрешения уже на протяжении двух столетий. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «атеросклероз – это изменение внутренней оболочки артерий (интимы), включающее накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция и сопутствующие изменения средней оболочки (меди) в артериальной стенке» [38].

Мультифокальность атеросклероза определяет его медицинскую и социальную значимость, поскольку сердечно-сосудистые заболевания, прочно лидируют в ряду причин смертности во всем мире [17,19]. По данным информационного бюллетеня ВОЗ (2017), из 56,4 млн. случаев смерти во всем мире причиной 15 миллионов смертей стала ишемическая болезнь сердца. Выживаемость больных ишемической болезнью сердца в течение 10 лет при I функциональном классе (ФК) - 54,6 %, II ФК - 46,2 %, III ФК - 35,7 % и при IV ФК - 20,6 % [15].

Ишемия миокарда может быть следствием атеросклеротических изменений в венечных артериях, в том числе при стволовом поражении левой коронарной артерии (ЛКА), проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви ЛКА, двух- или трёхсосудистом поражении со снижением функции левого желудочка [3,7]. Сопутствующий атеросклероз некоронарной локализации является важным фактором, определяющим клиническую тяжесть и прогноз пациентов с ИБС [1]. Доказано, что выявление мультифокального атеросклероза (МФА) предопределяет не только наличие у больных множества факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и является независимым предвестником развития острых атеротромботических событий.

Наиболее важный фактор риска коронарного атеросклероза — высокий уровень холестерина, риска инсульта — артериальная гипертензия, а сахарный диабет и курение – ведущие факторы риска атеросклероза артерий нижних конечностей [1,38,48,49].

При атеросклеротическом поражении всех сосудистых бассейнов заболевание в течение длительного времени может протекать асимптомно. Длительность асимптомного течения определяется не только степенью стено-окклюзирующего поражения, но и возможностями коллатерального кровоснабжения, которое отличается значительной индивидуальной вариабельностью. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения возникает в результате реализации двух возможных механизмов — тромбоэмболического и гемодинамического. В первом случае, на поверхности атеросклеротической бляшки вследствие активации тромбоцитов на поврежденном эндотелии формируется фибрин-тромбоцитарный тромб (белый тромб), который может отрываться от поверхности бляшки и вызывать артерио-артериальную эмболию. Артерио-артериальная эмболия также может быть следствием изъязвления атеросклеротической бляшки и выхода ее компонентов в сосудистое русло [2,7,32]. Гемодинамический механизм реализуется при падении системного артериального давления. В этом случае объемный кровоток в пораженном бассейне быстро снижается, несмотря на работу коллатералей. Более значимым является тромбоэмболический механизм развития острого сосудистого события, а также то, что оба вышеуказанных механизма, как правило, тесно сосуществуют, а клинически четко определить ведущий из них не всегда представляется возможным, поэтому принято считать, что главной причиной острой манифестации атеросклероза (острый

коронарный синдром, ишемический инсульт) является атеротромбоз [26]. Клиническими предвестниками острых сосудистых событий могут быть транзиторные или преходящие нарушения кровообращения. Для инсульта — это транзиторная ишемическая атака (ТИА), для инфаркта миокарда — нестабильная стенокардия, для атеросклероза артерий нижних конечностей — это критическая ишемия нижних конечностей. Патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины [38,46,47].

С точки зрения патогенеза, наиболее верным можно считать определение атеросклероза как “хронического прогрессирующего заболевания крупных и средних эластических и мышечно-эластических артерий (но не артериол), характеризующегося пролиферативно-синтетическим ответом клеток сосудистой стенки и крови — гладкомышечных клеток (ГМК), макрофагов, тромбоцитов, фибробластов на патологические (качественно своеобразные и/или количественно избыточные) липопротеиды, с формированием в интиме атером (фиброзно-липидных бляшек)” [50].

Воспаление является основой патогенеза атеросклероза от начала формирования липидных пятен до дестабилизации атеросклеротической бляшки. Еще в 1954 г. Cole и соавторы сообщили, что в течение 2 месяцев летальность при остром инфаркте миокарда и количестве лейкоцитов более 15 000 в 1 мм<sup>3</sup> составляет 32%, тогда как при содержании лейкоцитов менее 9000 летальность не достигает 9 % [11]. В исследовании GISSI среди 11324 пациентов с ОИМ и содержанием лейкоцитов менее 6000 летальность на протяжении 4 лет составила 6,9 %, а при содержании лейкоцитов более 9000 — 17,7 %; при этом прогностическая значимость лейкоцитоза не зависит от выраженности других факторов атерогенеза. При проведении стандартной терапии показатели летального исхода в верхнем и нижнем квартилях содержания лейкоцитов составили соответственно 18,6 и 4,7 \*10<sup>9</sup>/л, после тромболитической ревазуляризации — 9,3 и 3,5\*10<sup>9</sup>/л соответственно [28].

Общность воспаления и атерогенеза с патофизиологической точки зрения вполне естественна, поскольку оба синдрома формируют одни и те же клетки: эндотелиальные и гладкомышечные, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и, в меньшей степени, Т- и В-лимфоциты [47]. Избыточное количество ЛПНП в крови обусловлено нарушением их рецепторного апо-В-100 эндоцитоза специфическими клетками, в результате чего ЛПНП накапливаются в крови и подвергаются модификации [27,35]. Под действием АФК они превращаются в окисленные ЛПНП, которые после связывания со скавенджер рецепторами, захватываются макрофагами, а затем ГМК, что сопровождается серией внутриклеточных событий, в том числе и активацией воспалительных цитокинов ( ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) [25,40].

Интерлейкины являются одними из основных регуляторов воспалительного процесса, а механизм их действия представлен активацией транскрипции ключевых генов и "лиганд-рецепторным" взаимодействием на поверхности макрофагов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов [23,25]. Интерлейкиновый каскад сопряжен с регуляцией экспрессии тканевых факторов, таких как фактор некроза опухоли альфа, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, про- и противовоспалительные цитокины [42]. Повышение концентрации окисленных ЛПНП в стенке сосуда формирует иммунный ответ в виде взаимодействия ИЛ-1β с его специфическим рецептором ИЛ-1R, что ведет к гиперсинтезу провоспалительных цитокинов и дальнейшей активации компенсаторных защитных путей [33]. Переход активных макрофагов на воспалительный путь функционирования также сопровождается гиперэкспрессией семейства генов ИЛ-1, связанных с их провоспалительным действием на эндотелиоциты. Экспрессия ИЛ-1β и его рецептора-антагониста ИЛ-1Ra существенно выше в артериях, имеющих атеросклеротические поражения, что коррелирует с уровнем мРНК маркеров Т-клеток (CD3) и макрофагов (CD68)

[31], повышением экспрессии молекул адгезии в эндотелиоцитах. Как видно из этих данных, современная концепция рассматривает атеросклероз в фокусе адаптивного иммунитета, когда формируются низкоаффинные и высокоаффинные антитела класса IgG к окисленным ЛПНП, которые и являются триггерами воспаления в сосудистой стенке, связываясь с Toll-like рецепторами (рецепторы погреебального звона). При этом в «нагруженных холестерином» макрофагах активируются инфламмосомы, из них выделяется фактор NLRP3, который путем частичного протеолиза активирует ИЛ-1 бета — главный «мастер-цитокин», которые и запускает провоспалительный каскад. Также вследствие костномозгового ответа на воспаление при атеросклерозе происходит инфильтрация стенки сосудов лимфоидными клетками [50]. Один из представителей семейства ИЛ-1 — ИЛ-33, участвует в иммунном ответе - рецепторном сигналинге между Т-хелперными клетками (Th1/Th2-сигналинг) [44]. Введение ИЛ-33 АроЕ-/- мышам приводило к существенному уменьшению размера атеросклеротических поражений сосудистой стенки аорты и снижению количества макрофагов и CD3+ Т-клеток в бляшке [39]. Кроме того, у этих мышей после инъекции ИЛ-33 наблюдалось заметное повышение количества IgM антител, обладающих защитным эффектом против действия окисленных ЛПНП. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что ИЛ-33 участвует в регуляции атерогенеза и может играть защитную роль при развитии атеросклероза [22].

Независимым биомаркером атеросклероза у пациентов с умеренным и тяжелым коронарным поражением является ИЛ-6. Это многофункциональный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, который вырабатывается различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, в том числе макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, Т- и В-клетками, дендритными клетками [10], он обнаруживался в высокой концентрации в утолщенной интиме атеросклеротического дефекта [12]. Доказано значение увеличения ИЛ-6 для повреждения миокарда, т.к. ИЛ-6 в избыточной концентрации разрушает межклеточные связи кардиомиоцитов и фибробластов, нарушает структурные и функциональные свойства межклеточного матрикса [14]. Посредством стимуляции В-лимфоцитов ИЛ-6 индуцирует синтез иммуноглобулинов, а также участвует в дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-6 также увеличивает количество тромбоцитов в циркулирующей крови и активирует их *in vitro*, снижает концентрацию свободного протеина S. Повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с риском развития ИБС, является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с клинически стабильной ИБС, доказанной ангиографически [37]. Помимо этого, при нестабильной стенокардии и ОИМ повышенный уровень ИЛ-6 связан с неблагоприятным прогнозом. При увеличении концентрации ИЛ-6 на 1 пг/мл относительный риск развития повторного ИМ или внезапной смерти возрастает в 1,7 раза [16].

Выявлена статистически значимая зависимость между увеличением степени стенозов магистральных артерий и повышением концентрации ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ФНО-α и С-реактивного белка [5]. Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между концентрациями ФНО-α и холестерина липопротеидов высокой плотности (−0,31;  $p < 0,0001$ ), положительная - между уровнем ФНО-α и индексом атерогенности (0,20;  $p = 0,01$ ); анализ связей между числом пораженных коронарных артерий со стенозами более 50% и концентрациями цитокинов позволил выявить статистически значимую разницу для ИЛ-12 [34]. В качестве независимых факторов риска мультифокального атеросклероза авторы выделяют возраст и активность ИЛ-12 и делают вывод, о том, что с увеличением степени поражения коронарных и некоронарных артериальных бассейнов повышается активность воспалительных процессов [39]. Воспалительная реакция способна усугублять атеросклеротический процесс, влияя на перемещение липопротеинов в пределах артерии, т.к. медиаторы

воспаления - фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор увеличивают сродство липопротеинов низкой плотности ЛПНП к эндотелию и гладкомышечным клеткам, увеличивают транскрипцию гена рецептора ЛПНП [18].

Существует корреляция между сывороточным уровнем ИЛ-6 и содержанием острофазовых белков (СРБ, а альфа-антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин) в крови, т.к. ИЛ-6 — единственный цитокин, непосредственно индуцирующий их синтез в гепатоцитах. В последнее время в литературе появились указания на то, что индукция синтеза СРБ происходит под действием молекул клеточной адгезии ICAM, VCAM, тропонина I, фосфолипазы A2 [40]. Механизм действия СРБ состоит в связывании и элиминации эндогенных молекул из очага воспаления, активация комплемента. При этом неадекватность воспалительной реакции может способствовать активации апоптоза и разбалансировке компенсаторных механизмов [45]. Эпидемиологические и клинические исследования показали, что величина базового уровня СРБ — фактора воспаления, непосредственно связана с риском развития фатального и нефатального острого инфаркта миокарда, инсульта, а также стеноза коронарных артерий [4,14]. СРБ, накапливаясь в местах атеросклеротического повреждения, может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги, вызывать экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка клетками эндотелия. В норме в сутки образуется от 1-до 10 мг СРБ, что составляет его базальный уровень, при атеросклерозе синтез СРБ значительно увеличивается, однако пороговый уровень для прогноза осложнений ССЗ не установлен, равно как и для прогноза MACE после реваскуляризации миокарда [16,43]. Клинический исход атеросклероза всегда зависит от сдвига равновесия провоспалительных/противовоспалительных реакций. При этом разрешение воспаления зависит от медиаторов, способствующих резорбции воспалительного очага. Эти медиаторы являются производными омега-3 жирных кислот и арахидоната. Один из главных эффектов действия медиаторов разрешения воспаления — это фенотипическая конверсия провоспалительно настроенных макрофагов в макрофаги противовоспалительные, выделяющие медиаторы, способствующие заживлению. К таким медиаторам относятся резолвин D1 (RvD1), тогда как к провоспалительным относятся лейкотриены и молекулы повреждения (DAMP). Медиаторы разрешения воспаления через специфические рецепторы на поверхности клеток блокируют инфильтрацию и активацию Т-лимфоцитов, которые выделяют факторы, способствующие очищению от погибших клеток, т.е. обеспечивающих полноценный эфероцитоз (efferocytosis). Низкое соотношение RvD1/лейкотриен 4 в слоне — это предиктор разрыва интимы и дестабилизации атеросклеротических бляшек [42].

Таким образом, данные исследований, проводившихся в течение последних двух десятилетий, доказали существенную роль С-реактивного белка, интерлейкинов -1, 6, -8, -17, -10, 12, фактора некроза опухоли -альфа в прогрессировании атеросклероза, в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, в оценке риска внезапной смерти, развития острого коронарного события и его осложнений.

Особое значение в инициации и поддержании воспаления имеет состояние эндотелия. Установлено, что противовоспалительные и антиатерогенные свойства стенки сосуда определяются нормальным функционированием эндотелия, его способностью продуцировать и высвобождать оксид азота, обладающий аутокринным и паракринным действием [9]. Высвобождаясь в стенку, оксид азота вызывает расслабление гладкомышечных клеток, угнетает миграцию и пролиферацию ГМК, резидентных макрофагов, предупреждает утолщение и ремоделирование стенки артерий. Оксид азота высвобождается также в кровь, угнетает активность и адгезивность воспалительных клеток, снижает тромбоцитарную активность [28]. В клетках эндотелия оксид азота подавляет

активность ядерного фактора транскрипции NF-kB, который регулирует экспрессию генов, регулирующих воспалительный ответ. В результате этого угнетается продукция провоспалительных и митогенных факторов эндотелина-1 и А II, хемокина моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), угнетается секреция супероксидного радикала — основного фактора оксидантного стресса, экспрессия молекул адгезии [35].

Основным фактором, который в физиологических условиях регулирует способность эндотелиоцитов высвобождать оксид азота, является пристеночное напряжение сдвига, которое возникает в результате действия потока крови на эндотелий. При ламинарном потоке крови, то есть линейном и ориентированном по длине сосуда, напряжение сдвига максимальное и сочетается с образованием значительного количества оксида азота, что сводит до минимума взаимодействие между эндотелиоцитами и клетками крови [9,24]. Однако в зонах с уменьшенным напряжением сдвига, которые соответствуют участкам сосуда с измененной геометрией или в области отхождения боковых ветвей, напряжение сдвига постоянно снижено, и соответственно, уменьшена продукция оксида азота [2]. В результате реципрокно активируются факторы, ответственные за развитие локального воспаления и оксидантного стресса, прежде всего — NF-kB, возрастает продукция в эндотелии хемоаттрактантов, цитокинов, митогенных факторов и молекул адгезии, стимулируется миграция в стенку сосуда моноцитов, Т-лимфоцитов и ГМК. Все это завершается появлением неинтимы, утолщением и ремоделированием стенки сосуда даже в отсутствие традиционных факторов атерогенеза [44].

Представления о характере липидного компонента атерогенеза существенно изменились в последнее время, и ведущая роль отводится не количественной стороне изменений, не столько развитию гиперхолестеринемии, а качественным нарушениям структуры и функции липопротеинов (ЛП), в развитии которых воспаление играет значительную, если не ведущую, роль. Эта роль сводится, прежде всего, к модификации ЛП, в результате которой они приобретают проатерогенные свойства [36].

Известно, что нативные ЛП не обладают атерогенностью, независимо от их уровня в крови, и инкубация макрофагов в среде, содержащей нативные ЛП, не приводит к образованию пенистых клеток. Только предварительно модифицированные ЛП захватываются макрофагами, что приводит к перегрузке эфирами холестерина (ХС) и к образованию пенистых клеток. Характерно, что между содержанием в крови общего ХС или ХС ЛПНП и количеством модифицированных ЛП нет прямой зависимости [49]. Напротив, окисленные ЛПНП обладают цитотоксическими свойствами, они способны повреждать эндотелиоциты и вызывать развитие системного воспаления. Это обуславливает существование защитных механизмов, которые осуществляют быструю элиминацию окисленных ЛПНП из крови и основой которых является функция клеток ретикуло-эндотелиальной системы. Элиминация модифицированных ЛПНП происходит как путем их захвата макрофагами и эндотелиоцитами через соответствующие сквенджер-рецепторы, так и через связывание ЛПНП белками внеклеточного матрикса. Все это является защитной реакцией и предупреждает повреждающее действие модифицированных ЛПНП. Известно, что появление липидных пятен в субэндотелии магистральных артерий отмечается даже у детей и имеет обратимый характер благодаря тому, что эти липиды захватываются макрофагами, процессируются в них, а ХС из макрофагов удаляется теми же механизмами, что и из других клеток с участием ЛПВП. Однако при истощении возможностей системы обратного транспорта ХС макрофаги перегружаются эфирами ХС, превращаются в пенистые клетки и затем подвергаются апоптозу [35]. В результате в интима накапливаются свободные окисленные липиды, что сопровождается инициацией локального воспалительного ответа.

Было обнаружено, что у пациентов с развивающимся ОКС в крови увеличено содержание модифицированных ЛПНП - в 2,6 раза, содержание модифицированных ЛПОНП - в 4,5 раза, триглицеридов - на 33 %, СРБ - в 3,5 раза по сравнению с пациентами с ИБС стабильной стенокардией. Об иммунном характере отмеченной воспалительной реакции свидетельствовало увеличение более чем в 2,5 раза количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), об аутоиммунном характере воспаления - увеличение содержания ТГ в ЦИК в 2,5 раза и ХС в ЦИК - в 2 раза [18]. Эти данные свидетельствуют не только о том, что системное воспаление в изученной когорте больных было непосредственно причиной развития ОКС, но и о том, что в основе этого воспаления лежало увеличение содержания в крови модифицированных ЛП, которое резко активировало аутоиммунный ответ. Участвуя в формировании иммунного ответа, интерлейкины различным образом регулируют экспрессию тканевых факторов апоптоза и ангиогенеза, генов-переключателей каскадов метаболизма, разными способами осуществляют лиганд-рецептор взаимодействия, управляя меж- и внутриклеточным сигналингом, таким образом проявляя свою про- и антиатерогенную функцию [50].

Имеются данные, что тромбин играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, оказывая мощное митогенное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Тромбин дозозависимо индуцирует экспрессию мРНК и белка ИЛ-6 [20], а ИЛ-6, в свою очередь, увеличивает количество тромбоцитов в циркулирующей крови и активирует их *in vitro*. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает концентрацию фибриногена плазмы и снижает концентрацию свободного протеина S. Эти изменения тромбоцитов и коагуляционной фазы гемостаза, вызванные действием ИЛ-6, могут приводить к патологическому тромбозу и нестабильности бляшки [7].

Окислительный стресс (ОС), как универсальный механизм клеточного повреждения и значимый фактор атерогенеза, тесно связан с воспалением через пересечение путей передачи сигналов посредством активных форм кислорода (АФК) [9]. Избыточная генерация АФК вызывает окислительную модификацию ЛПНП, а также нуклеотидов в гипоксия-чувствительных элементах (промоторах) гипоксия-индуцибельных генов: гены СЭФР, HO-1 (гемоксигеназа -1), ET-1 (эндотелин -1), а также окислительную модификацию клеточной ДНК. Наличие дефектной ДНК ведет к излишней активации полиаденозил-рибозополимеразы (ПАРП), что обуславливает окисление НАДН и истощение запасов АТФ, что еще больше усугубляет его дефицит в клетках, особенно - в кардиомиоцитах при гипоксии у больных ИБС [25].

Таким образом, воспаление является одним из ведущих факторов атерогенеза, и учет этого фактора совершенно необходим в оценке как текущего состояния атеросклероза, так и его прогноза, и корректирующие воздействия на воспаление - необходимый компонент патогенетически обоснованного лечения больных. В многочисленных исследованиях показана неразрывная связь между системным воспалением, сопровождающимся повышением уровня СРБ в плазме, окислительным стрессом и метаболическим синдромом, который в настоящее время рассматривают как одну из ведущих причин инициации и прогрессирования атеросклероза.

Гетерогенность инициации системного воспалительного ответа при атеросклерозе обуславливает необходимость изучения факторов воспаления и их корреляции с традиционными метаболическими расстройствами, сопутствующими атеросклерозу. Продукция цитокинов, имеющих провоспалительные свойства, может осуществляться не только в очагах воспаления, но и в жировой ткани [29], которая продуцирует адипоциткины и провоспалительные медиаторы типа ФНО-альфа, ИЛ-6, плазменный активатор ингибитора плазминогена-1 (PAI-1) и др. [8]. Выделение классических провоспалительных цитокинов макрофагами жировой ткани кажется наиболее вероятным фактором,

играющим роль в формировании инсулинорезистентности [22]. Инсулинорезистентность сопровождается повышением экспрессии в жировой ткани мРНК ФНО-альфа [28]. Этот цитокин оказывает свое действие через мембранные рецепторы двух типов: TNFR1, имеющий мол. м. 60 000 (p60) и TNFR2 с мол. м. 80 000 (p80), которые представлены на всех видах клеток. Рецептор ФНО-альфа I типа опосредует все виды действия цитокина - апоптоз, дифференцировку и пролиферацию клеток, тогда как рецептор II типа - метаболические эффекты цитокина [30].

Уровень ФНО-альфа в жировой ткани коррелирует с массой данной ткани и гиперинсулинемией у мышей [10]. Нейтрализация ФНО-альфа приводит к улучшению действия инсулина в скелетных мышцах и жировой ткани, тогда как в печени этого эффекта не наблюдается. Механизм влияния ФНО-альфа на инсулиновую резистентность опосредуется несколькими путями. С одной стороны, он ингибирует инсулин-стимулированное фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 и инсулинового рецептора и, в частности, его  $\alpha$ -субъединицы, что проявляется нарушением трансдукции гормонального сигнала и биологического действия инсулина [13].

Исследованиями *in vivo* и *in vitro* четко показано, что ФНО-альфа ФНО-альфа регулирует экспрессию гена GLUT-4 в жировой ткани чем обуславливает снижение поглощения глюкозы адипоцитами, причем этот эффект проявляется также и при дозах, значительно меньших, которые требуются для угнетения экспрессии гена GLUT-4; экспрессия гена GLUT-4 в мышцах остается практически интактной [21]. Помимо ингибирования тирозинкиназы рецептора инсулина, ФНО-альфа увеличивает фосфорилирование серина в субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), что в свою очередь также сопровождается снижением функции рецептора. ФНО-альфа снижает экспрессию гена липопротеиновой липазы [26]. В развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов СИР-1, гликогенсинтазы, гормончувствительной липазы,  $\beta_3$ -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани) [46].

Уровень ИЛ-6 значимо выше у пациентов с дислипидемией Па- и Пб-типа, чем в контрольной группе здоровых, и коррелирует с толщиной интима — медиа (ТИМ) [46]. Уровень цитокинов в крови достоверно коррелировал с уровнем систолического артериального давления, а у мышей с отсутствием ИЛ-6 при психоэмоциональном стрессе гипертензивная реакция была меньше в 2 раза; инфузия ангиотензина II (АП) мышам с генетическим дефектом НАДН-оксидазы и сниженной продукцией активных форм кислорода не приводила к развитию гипертензии, а большинство антигипертензивных препаратов, таких как блокаторы рецепторов АП II 1-го типа, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, параллельно с нормализацией АД, уменьшали выраженность воспаления и оксидантного стресса [25].

Нарушения со стороны свертывающей системы крови при метаболическом синдроме характеризуются повышением уровня фибриногена и содержания уровня ингибиторов фибринолиза - фактора VII и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1; ПАИ-1). Высокий уровень ПАИ-1, секретируемого преимущественно висцеральной жировой тканью, рассматривается, как один из важнейших параметров метаболического синдрома [41]. Высокий уровень ПАИ-1, как свидетельствуют исследования, является независимым предиктором инфаркта у мужчин с ИБС [49]. Предполагается, что в повышении уровня ПАИ-1 у больных с метаболическим

синдромом имеют значение также гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и высокий уровень ФНО-альфа. Показано также, что уменьшение массы висцерального жира сопровождается снижением уровня ПАИ-1 [6].

В процессе формирования метаболического синдрома происходит изменение количественных характеристик иммунокомпетентных клеток и цитокинового профиля крови: повышение ИЛ-6, интерферона-гамма, TGF- $\beta$  при снижении ИЛ-10. Уровень сывороточного ИЛ-1 у лиц с метаболическим синдромом находился в пределах нормы, вместе с тем имело место достоверное уменьшение содержания в крови CD3- и CD4-T-лимфоцитов и, напротив, повышение числа активированных T- (CD25+) и B (CD23+)-лимфоцитов, а также моноцитов

(CD14+) [33]. Выявленные изменения характеризуют наличие у больных метаболическим синдромом субклинического хронического воспаления, которое может быть следствием компенсаторных иммунных реакций, развивающихся на фоне ослабления адаптивного иммунитета [29]. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция, ожирение и инсулинорезистентность тесно связаны с атерогенезом через хроническое системное воспаление. Это нашло отражение в «платиновом стандарте» изучения метаболических нарушений при атеросклерозе, предусматривающем определение таких факторов как СРБ, ФНО-альфа, ИЛ-6, фибриноген, ПАИ-1 и др. (табл. №1) [30].

Таблица №1

Платиновый стандарт определения метаболического синдрома

| Нарушение                                                 | Диагностические маркеры                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Распределение жира в организме                            | Равномерное распределение жира в организме.<br>Центральное ожирение.<br>Биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин.           |
| Атерогенная дислипидемия (кроме увеличения ТГ и ЛПНП)     | АпоВ<br>Малые ЛПНП частицы                                                                                                       |
| Дисгликемия                                               | Гипергликемия                                                                                                                    |
| Инсулинорезистентность (кроме увеличения глюкозы натощак) | Уровень инсулина/проинсулина натощак.<br>Увеличение СЖК натощак                                                                  |
| Сосудистая дисрегуляция (кроме увеличения АД)             | Измерение эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия                                                                           |
| Провоспалительный статус                                  | Увеличение высокочувствительного СРБ.<br>Увеличение воспалительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-6.<br>Снижение адипонектина в плазме. |
| Протромботический статус                                  | Факторы фибринолиза- ПАИ-1.<br>Факторы свертывания – фибриноген.                                                                 |
| Гормональные факторы                                      | Симпато-адреналовая система.                                                                                                     |

Как видно из вышеизложенного, имеются тесные перекрестные связи между провоспалительными цитокинами, адипоцитокинами, инсулинорезистентностью, дислипидемией, системой гемостаза, эндотелиальной дисфункцией, метаболическим синдромом, атерогенезом. При этом воспаление и продукция цитокинов, окислительный стресс

являются патогенетической основой атеросклероза. Маркеры окислительного стресса и воспаления, могут иметь диагностическое и прогностическое значение для установления риска больших коронарных событий, могут быть использованы при оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения атеросклероза.

## References / Список литературы / Iqriboslar

1. Авилова М.В., Космачева Е.Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов // Креативная кардиология, № 1, 2013 С. 5-13.
2. Азоев Э.Т. Тактика двухэтапного коронарного вмешательства при лечении пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий. – М.: 2015. – 130 с.
3. Бабаджанов С.А., Мансуров А.А., Муртазев С.С., Махкамов Н.К., Халикулов Х.Г., Анваров Ж.О. Прогностическая оценка факторов риска развития осложнений у больных ишемической болезнью сердца после операций аортокоронарного шунтирования // Кардиология Узбекистана, 2020, №1(55), с.23-27.
4. Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В., Груздева О. В., Бернс С. А., Каретникова В. Н., Барбараш Л. С. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 6: 20-26.
5. Биленко М.В., Ладыгина В.Г., Федосова С.В. Сравнительная оценка цитотоксического эффекта перекиси водорода и фактора некроза опухоли альфа на неинтегрированные и интегрированные эндотелиальные клетки // Вопросы мед. химии.-1999.-№5.-С. 4-7.
6. Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Азимова М.О. и др. Эпикардиальный жир: новый маркер кардиометаболического риска – новая терапевтическая цель у пациентов с ожирением. // Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 66–69. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180111.
7. Бокерия Л.А., Еремеева М.В., Н.Н. Самсонова, В.С. Аракелян, О.А. Демидова Динамика показателей гемореологии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в результате стимуляции ангиогенеза // Креативная кардиология, № 1, 2013 С.66-73.
8. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.3-8. doi: 10.14341/OMET201723-8.
9. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология, № 1, 2013. С. 14-22.
10. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Иванов С.В., Учасова Е.Г., Белик Е.В., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 4 — С.38-45. doi: 10.14341/OMET2017438-45.

11. Зыков К.А., Э.Ю.Нуралиев, Е.И.Казначеева, Т.В.Кузнецова Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией // Кардиологический вестник.-2011.- Том VI № 1.-С. 23-33.
12. Иванникова Е.В., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кузнецов А.Б., Терехин С.А., Ильин А.В. Влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на толщину комплекса интима-медиа у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. -2014;(2):47–55.
13. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины.- 2012.- № 3.-С.53-58.
14. Шлевкова Г.В., Филатова А.Ю., Потехина А.В., Щинова А.М., Осокина А.К., Ромасов И.В., Жарова Е.А., Ноева Е.А., Самко А.Н., Арефьева. Прогностическая значимость снижения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в крови на фоне интенсивной терапии аторвастатином в отношении прогрессии коронарного атеросклероза после стентирования коронарных артерий // В кн: Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». Материалы конференции.Санкт-Петербург. - 2017. - С. 529.
15. American College of Cardiology, American Heart Association. ASCVD Risk Estimator. Available:[https://tools.acc.org/ldl/ascvd\\_risk\\_estimator/index.html#!?calculate/estimator](https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!?calculate/estimator). Accessed September 21, 2018.
16. Ariel Berger<sup>1</sup>, Alex Simpson<sup>2</sup>, Nicholas J. Leeper<sup>3</sup>, Brian Murphy<sup>1</sup>, Beth Nordstrom<sup>1</sup>, Windsor Ting<sup>4</sup>, Qi Zhao<sup>5</sup> & Jeffrey Berger<sup>6</sup> - Real-World Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events Among Patients with Chronic Coronary Artery Disease and/or Peripheral Arterial Disease// *Advances in Therapy* volume 37, pages240–252(2020).
17. Arnett D.K., Roger S. Blumenthal R.S., Albert MA, Michos ED, Buroker AB, Miedema MD, Goldberger ZD, Muñoz D, Hahn EJ, Smith Jr SC, Himmelfarb CD, Virani SS, Khera A, Williams Sr KA, Lloyd-Jones D, Yeboah J, McEvoy JW, Ziaeian B, O’Gara PT, Beckman JA, Levine GN, Chair IP, Al-Khatib SM, Hlatky MA, Birtcher KK, Ikonomicis J, Cigarroa JE, Joglar JA, Deswal A, Mauri L, Fleisher LA, Piano MR, Gentile F, Riegel B, Goldberger ZD, Wijeyesundera DN. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary // *Journal of the American College of Cardiology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.009>.
18. Baigent C, Blackwell L et al. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials // *Lancet*. 2010;376:1670-81.
19. Benjamin E., Michael J. Blaha, Stephanie E. Chiuve, Mary Cushman, Sandeep R. Rajat Deo, Sarah D. de Ferranti, Floyd J. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association//*Circulation*. 2017 March 07; 135(10): e146–e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
20. Berezovskaya, G. Thrombin generation test for evaluation of antiplatelet treatment in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention / G. Berezovskaya, O. Smirnova, N. Khromov-Borisov et al. // *Platelets*.—2018.—V.29, № 2.— P.185-191. doi:10.1080/09537104.2017.1294680.
21. Berlin I, Susan Lin, Joao A.C.Lima, Alain Gerald Bertoni. Smoking Status and Metabolic Syndrome in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. A cross-sectional study // *Tobacco Induced Diseases* 2012, 10:9 doi: 10.1186/1617-9625-10-9.
22. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre D, Americh L, Aguilar L, Bouche G, Girard J IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. // *PNAS* 2007; 104: 282-287.
23. Chen S, Crother T, Arditi M Emerging role of IL-17 in Atherosclerosis.// *J Innate Immun* 2010; 2: 325-333.
24. Correa S, Pena-Esparragoza JK, Scovner KM, Waikar SS, Mc Causland FR. Myeloperoxidase and the risk of CKD progression, cardiovascular disease, and death in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study // *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):32–41.
25. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB “Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses” *BMJ* 2000 Jul 22;321(7255):199-204.
26. Famulla S, Schlich R, Sell H, Eckel J. Differentiation of human adipocytes at physiological oxygen levels results in increased adiponectin secretion and isoproterenol-stimulated lipolysis // *Adipocyte*. 2012 Jul 1;1(3):132-181.
27. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, et al. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC HealthPromotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141-56.S2.2-4.
28. Gao C, Huang Q, Liu C. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines // *Nat Commun*. 2020;11(1):1–14.
29. Guo F., Garvey W.T. Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100 (10): 3871–3877.-133
30. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome // *Disease model & mechanisms*.-2009.-№ 2.-P.231-237.
31. Iida S., Komiyama N Balance between Interleukin1-β and Interleukin -1Receptor antagonist in the development of Atherosclerosis. A polymorphism in the Interleukin-11Receptor antagonist // *Circ J* 2009; 73: 1401-1402.
32. Jeong HS, Hong SJ, Cho SA, Kim JH, Cho JY, Lee SH, Joo HJ, Park JH, Yu CW, Lim DS. Comparison of Ticagrelor Versus Prasugrel for Inflammation, Vascular Function, and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Requiring Coronary Stenting: A Prospective, Randomized, Crossover Trial. *BIOFLOW // JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 28;10(16):1646-1658. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.064.
33. Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, Setoguchi M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells // *Br J Pharmacol*. 2010;159(6):1294–303.
34. Jovanovic D, Di Battista J, Martel-Pelletier J, Jolicoeur F, He Y, Zhang M, Mineau F, Pelletier JP. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages // *J Immunol*. 1998; 1; 160(7): 3513-21.
35. Keping Y, Yunfeng S, Pengzhuo X, Liang L, Chenhong X, Jinghua M. Sestrin1 inhibits oxidized low-density lipoprotein- induced activation of NLRP3 inflammasome in macrophages in a murine atherosclerosis model // *Eur J Immunol*. 2020.
36. Kim M, Sahu A, Hwang Y, et al. Targeted delivery of anti- inflammatory cytokine by nanocarrier reduces atherosclerosis in Apo E-/- mice // *Biomaterials*. 2020; 226: 119550.
37. Krogmann AO, Lüsebrink E, Lahrmann C, Flender A, Nickenig G, Toll-like receptor 7 stimulation promotes the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Int Heart J*. 2020;61(2):364–372.
38. Libby P., Karin E. Bornfeldt, Alan R. Tal. Atherosclerosis. Successes, Surprises, and Future Challenges // *Circulation research*. – 2016. – Vol. 118 (4). P. 531-534.

39. Ling-Zhi Hong, Qi Xue, Hong Shao. Inflammatory Markers Related to Innate and Adaptive Immunity in Atherosclerosis: Implications for Disease Prediction and Prospective Therapeutics // *Journal of Inflammation Research* 2021;14 379–392
40. Lino D, Freitas I, Meneses GC. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure // *Br J Med Biol Res.* 2019; 52(12).
41. Ma C, Avenell A, Bolland M. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. // *BMJ.* 2017;359:j4849.
42. Magnus Bäck , Arif Yurdagul Jr , Ira Tabas , Katariina Öörni , Petri T Kovanen. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators // *Nat Rev Cardiol* . 2019 July ; 16(7): 389–406. doi:10.1038/s41569-019-0169-2.
43. Nazirov F.G., Z.P.Khaybullina, S.D. Abdullaeva Predictive value of inflammatory mediators and effectors in coronary atherosclerosis - its link with adverse outcomes of percutaneous coronary intervention// *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2020, 10 (10).-P.788-795.
44. Pakzad B, Rajae E, Shahrabi S, et al. T-cell molecular modulation responses in atherosclerosis anergy // *Lab Med.* 2020.
45. Sage AP, Tsiantoulas D, Binder CJ, Mallat Z. The role of B cells in atherosclerosis // *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):180–196.
46. Schreinlechner M, Noflatscher M, Lener D. NGAL correlates with femoral and carotid plaque volume assessed by sonographic 3D plaque volumetry // *J Clin Med.* 2020;9(9):2811.
47. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management // *Eur Heart J* 2015;36:1012-22. 1093/eurheartj/ehv043 25694464.
48. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects.// *J Am CollCardiol* 2016; 67:2395 -410. 10.1016/j.jacc.2016.02.071 27199064.
49. Willeit Peter, Simon G Thompson , Stefan Agewall , Göran Bergström , Horst Bickel , Alberico L Catapano , Kuo-Liong Chien , Eric de Groot , Jean- Philippe Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration // *Eur J Prev Cardiol* . 2016 January; 23(2): 194–205. doi:10.1177/2047487314560664.
50. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis// *Circ Res.* 2019;124 (2) :315–327. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313591