

УДК 577.21

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-65-79

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ БИМОЛЕКУЛ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭТИОПАТОГЕНЕЗОМ АТЕРОСКЛЕРОЗА, В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С.Е. Семаев^{1,2}, Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}, Д.Е. Иванощук^{1,2}, В.С. Фишман², Я.В. Полонская¹,
Е.В. Каштанова¹, А.М. Чернявский³, И.С. Мурашов³, А.М. Волков³, Ю.И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», пр. ак. Лаврентьева, 10, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

- Исследование показало различия в экспрессии ряда генов в атеросклеротических бляшках разных типов у пациентов с коронарным атеросклерозом. Полученные данные могут стать основой для разработки тест-систем с целью определения динамики атеросклеротического процесса и максимально раннего выявления признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Цель	Изучение дифференциальной экспрессии генов, кодирующих биомолекулы, ассоциированные с этиопатогенезом атеросклероза, методом полногеномного секвенирования РНК в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.
Материалы и методы	Исследование выполнено на образцах атеросклеротических бляшек пациентов с атеросклерозом коронарных артерий без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса в возрасте 45–65 лет. Забор тканей атеросклеротических бляшек проведен интраоперационно при наличии показаний. Полногеномное секвенирование РНК выполнено с использованием Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, США).
Результаты	Повышение уровня экспрессии генов в стабильных атеросклеротических бляшках отмечено для <i>A2M</i> , <i>ADAMTS13</i> , <i>CSF3</i> , <i>CX3CL1</i> , <i>CXCL1</i> , <i>FGF2</i> , <i>GDF15</i> , <i>ICAM1</i> , <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>IL10</i> , <i>PDGFA</i> , <i>PTX3</i> . Наблюдалось восьмикратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов <i>CFD</i> , <i>CXCL16</i> , <i>FABP4</i> , <i>FLT3</i> , <i>IFNG</i> , <i>IL7</i> , <i>IL15</i> , <i>SELL</i> , <i>TGFA</i> , <i>THBD</i> , <i>TNNT1</i> , <i>VCAM1</i> и <i>VEGFA</i> ($p < 0,001$) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического типа.
Заключение	Исследование показало различия в экспрессии ряда генов в атеросклеротических бляшках разных типов у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Полученные данные могут стать основой для разработки тест-систем с целью определения динамики атеросклеротического процесса и максимально раннего выявления признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки.
Ключевые слова	Нестабильные атеросклеротические бляшки • Экспрессия генов • Транскриптом • RNA-seq • Ген <i>FABP4</i> • Ген <i>VCAM1</i> • Ген <i>CXCL16</i>

Поступила в редакцию: 08.09.2023; поступила после доработки: 03.10.2023; принята к печати: 11.11.2023

Для корреспонденции: Сергей Евгеньевич Семаев, sse281985@yandex.ru; адрес: ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089

Corresponding author: Sergey S. Semaev, sse281985@yandex.ru; address: 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

EXPRESSION OF GENES OF BIOMOLECULES ASSOCIATED WITH THE ETIOPATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUES OF CORONARY ARTERIES

S.E. Semaev^{1,2}, E.V. Shakhtschneider^{1,2}, D.E. Ivanoshchuk^{1,2}, V.S. Fishman², Ya.V. Polonskaya¹, E.V. Kashtanova¹, A.M. Chernyavsky³, I.S. Murashov³, A.M. Volkov³, Yu.I. Ragino¹

¹ The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; ² “Institute of Cytology and Genetics”, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, ak. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

- The study showed differences in the expression of a number of genes in atherosclerotic plaques of different types in patients with coronary atherosclerosis. The obtained data can become the basis for the development of test systems in order to determine the dynamics of the atherosclerotic process and detect signs of destabilization of the atherosclerotic plaque as early as possible.

Aim	To study the differential expression of genes encoding molecules associated with the etiopathogenesis of atherosclerosis by the method of genome-wide RNA sequencing in stable atherosclerotic plaque of fibrous type and unstable atherosclerotic plaque of dystopic-necrotic type.
Methods	The study was performed on samples of atherosclerotic plaques of patients with coronary atherosclerosis without acute coronary syndrome with stable angina pectoris of functional class II–IV (FC) at the age of 45–65 years. Tissue sampling of atherosclerotic plaques was performed intraoperatively in the presence of indications. Genome-wide RNA sequencing was performed using Illumina’s TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA).
Results	An increase in the level of gene expression in stable atherosclerotic plaques was noted for <i>A2M</i> , <i>ADAMTS13</i> , <i>CSF3</i> , <i>CX3CL1</i> , <i>CXCL1</i> , <i>FGF2</i> , <i>GDF15</i> , <i>ICAM1</i> , <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>IL10</i> , <i>PDGFA</i> , <i>PTX3</i> . There was an eightfold statistically significant increase in the level of <i>CFD</i> , <i>CXCL16</i> , <i>FABP4</i> , <i>FLT3</i> , <i>IFNG</i> , <i>IL7</i> , <i>IL15</i> , <i>SELL</i> , <i>TGFA</i> , <i>THBD</i> , <i>TNNT1</i> , <i>VCAM1</i> and <i>VEGFA</i> gene expression ($p < 0,001$) in unstable atherosclerotic plaques of dystrophic-necrotic type.
Conclusion	The study showed differences in the expression of a number of genes in atherosclerotic plaques of different types in patients with coronary atherosclerosis. The obtained data can become the basis for the development of test systems in order to determine the dynamics of the atherosclerotic process and detect signs of destabilization of the atherosclerotic plaque as early as possible.
Keywords	Unstable atherosclerotic plaques • Gene expression • Transcriptome • RNA-seq • <i>FABP4</i> gene • <i>VCAM1</i> gene • <i>CXCL16</i> gene

Received: 08.09.2023; received in revised form: 03.10.2023; accepted: 11.11.2023

Введение

Атеросклеротическое повреждение сосудов – наиболее частая причина сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Формирование атеросклеротических бляшек на стенках сосудов приводит к сужению просвета артерий, снижению кровотока, развитию гипоксии и ишемии тканей. Наиболее опасен для пациентов с атеросклерозом процесс дестабилизации атеросклеротических бляшек с их повреждением (разрывом или эрозией), вызывающий появление острого коронарного синдрома [3]. Своевременная

диагностика дестабилизации атеросклеротической бляшки позволит предотвратить или снизить частоту осложнений при ишемической болезни сердца.

Выделяют клинически, гистологически и визуально нестабильные бляшки [4–6]. Наличие клинически нестабильных бляшек в коронарных сосудах проявляется острым коронарным синдромом, который включает понятия острого инфаркта миокарда, инфаркта миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST по результатам электрокардиограмм, инфаркта миокарда, диагностированного по изме-

нениям ферментов, другим биомаркерам, поздним электрокардиографическим признакам, и нестабильную стенокардию [3].

Выявление нестабильных атеросклеротических бляшек с помощью современных визуализирующих методик основано на определении морфологических и функциональных признаков, таких как наличие большого липидного ядра, тонкой фиброзной покрышки, активного воспаления, повышенной неоваскуляризации, положительного ремоделирования и микрокальцинатов [7]. К инвазивным методам визуализации нестабильных атеросклеротических бляшек относятся внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография, ангиоскопия, термография, спектроскопия, внутрисосудистая магнитно-резонансная томография, к неинвазивным визуализирующим методам – магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и ультразвуковое дуплексное сканирование (коронарные артерии и сонные артерии) [4, 7, 8]. На сегодняшний день проведены исследования, в которых показано, что по данным ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий при анализе морфологической структуры атеросклеротической бляшки в В-режиме бляшки с признаками нестабильности встречаются у пациентов с острым коронарным синдромом достоверно чаще, чем у больных стабильной ишемической болезнью сердца [7].

Гистологически нестабильные бляшки определяют по патоморфологической картине [9]. Гистологически и визуально нестабильные бляшки изначально могут не давать клинической картины обострения ишемической болезни сердца, в то время как в коронарном русле развиваются такие процессы, как кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку вследствие надрывов покрышки или повреждения вновь образованных сосудов. Кровоизлияния резко увеличивают объем ядра, которое в короткий временной период может перекрыть просвет сосуда с клиническими проявлениями острой ишемии миокарда. Такое кровоизлияние может в последующем организовать или привести к разрыву покрышки с выходом атероматозных масс и эмболизацией ими дистальных отделов сосуда [9].

Бессимптомные нестабильные атеросклеротические поражения – частое и опасное явление. Нестабильная атеросклеротическая бляшка – это бляшка с высоким риском тромбоза в ближайшем периоде времени, ее отличают следующие признаки: истонченная соединительнотканная капсула – как правило, пороговым значением считают толщину 65 мкм; большое некротическое атероматозное ядро; позитивное ремоделирование сосуда; неоваскуляризация бляшки [10].

Важными моментами в клинической практике

являются раннее определение признаков нестабильности атеросклеротических бляшек и выбор наиболее подходящего времени для оперативного вмешательства. Для этого используют следующие методы: визуализация атеросклеротических бляшек (инвазивная или неинвазивная) и определение биологических маркеров нестабильной атеросклеротической бляшки. Морфологию бляшки, состав и степень воспаления позволяет анализировать комплексное изображение, полученное методом оптической когерентной томографии, или молекулярная визуализация с использованием целевых индикаторов. Применение визуализации в кардиологии может быть предложено для оценки фенотипа бляшек высокого риска [4, 8].

Актуален поиск и выявление молекулярных факторов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания. Изучение дифференциальной экспрессии генов показывает высокую вариабельность процессов, происходящих в атеросклеротической бляшке в зависимости от стадии бляшки и ее локализации, [6, 11–14]. В исследованиях также показано различие в экспрессии генов в атеросклеротических бляшках, находящихся в разных артериальных руслах [15]. Метод полногеномного секвенирования РНК позволяет идентифицировать полный набор транскрипционных единиц (малые РНК, микроРНК, рРНК, тРНК, некодирующие РНК) и продукты их альтернативного сплайсинга (тканеспецифические транскрипты), которые экспрессируются при определенных условиях в разных клетках или тканях [16]. Данный метод позволяет выявлять паттерны совместно экспрессирующихся генов и выделять функционально связанные единицы.

Ранее нами проведено исследование дифференциальной экспрессии генов металлопротеиназ, вовлеченных в процессы стабилизации и дестабилизации атеросклеротической бляшки [17, 18]. Определено статистически значимое 8-кратное увеличение активности гена *MMP9* в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа ($p < 0,0001$). Также проанализирована дифференциальная экспрессия генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [6]. Показаны различия в активности отдельных генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках разных типов у данных больных.

Целью представленной экспериментальной работы было определение дифференциальной экспрессии генов, кодирующих биомолекулы, ассоциированные с этиопатогенезом атеросклероза (Human CVD Panel 1, CVD Panel 2, CVD Panel 3, CVD Panel 4 и HCYTMAG-60K-PX41), методом полногеномного секвенирования РНК в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа

и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Цитокины и хемокины являются главными медиаторными биомолекулами воспалительного процесса [19]. Применение современной мультиплексной технологии биохимического анализа в медико-биологических исследованиях позволяет оценивать в крови концентрации большого спектра цитокинов/хемокинов, в том числе роль которых в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний еще мало изучена [20]. В данном эксперименте мы оценили дифференциальную экспрессию 23 генов, кодирующих цитокины, и 12 генов, кодирующих хемокины, в тканях атеросклеротических бляшек разного типа: стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического типа. Дополнительно проведен анализ экспрессии генов, относящихся к следующим молекулярным классам (согласно The Human Protein Reference Database (HPRD) [21]): growth factor (9 генов), adhesion molecule (7 генов), transport/cargo protein (6 генов), secreted polypeptide (5 генов), ligand (4 гена), coagulation factor (2 гена), metallo protease (2 гена), peptide hormone (2 гена), cell surface receptor (1 ген), chaperone (1 ген), complement protein (1 ген), cytoskeletal protein (1 ген), enzyme: oxidoreductase (1 ген) и phosphotransferase (1 ген), protease inhibitor (1 ген), serine protease (1 ген), structural protein (1 ген) – всего 83 гена (Приложение¹).

Материалы и методы

Образцы атеросклеротических бляшек получены из коллекции биоматериалов человека Института терапии и профилактической медицины – филиала ИЦГ СО РАН (№ 0324-2017-0048). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 7 от 26.09.2017).

В исследование включены 48 мужчин 45–65 лет (средний возраст 61,4±8,8 года), проживающие в Западно-Сибирском регионе, с диагнозом атеросклероза коронарных артерий без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса, подтвержденным данными коронароангиографии. Для каждого больного заполнен протокол исследования, при поступлении в стационар проведен забор венозной крови из локтевой вены. У лиц, включенных в исследование, выполнен забор тканей атеросклеротической бляшки во время эндартерэктомии на коронарных артериях при наличии интраоперационных показаний; от каждого пациента получены по три образца атеросклеротических бляшек. Критериями исключения больных из исследования были ИМ давностью менее 6 мес., острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почеч-

ная недостаточность, онкологические заболевания. Всего получено 144 образца атеросклеротических бляшек. Каждый образец атеросклеротической бляшки был симметрично разделен на четыре части для гистологического, биохимического (2 части) и молекулярно-генетического исследований. Исследование каждого образца выполнено отдельно.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование всех фрагментов выполнено в патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (рук. лаборатории д.м.н., проф. А.М. Волков). После макроскопического описания образцов, включающего определение степени распространенности бляшки, уровня стенозирования просвета артерии, наличия кровоизлияния в структуры бляшки, участков обызвествления, тромбов и окрашивания образцов гематоксилин-эозином и по методу Ван Гизона, проведен гистологический анализ фрагментов интимы/меди коронарных артерий на бинокулярном микроскопе с цифровым фотовыходом AxioStar Plus (Carl Zeiss, Германия). При гистологическом анализе определяли разные стадии формирования бляшки с подробным описанием состояния покрышки бляшки, ее эндотелиальной поверхности, ядра бляшки, периферии бляшки/очага, клеточно-элементного состава всех компонентов атеросклеротического очага.

Нестабильная атеросклеротическая бляшка определена как поврежденная с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром (> 40%). Установлен тип нестабильных бляшек [9, 22]: 1) липидный тип – фиброатерома с тонкой фиброзной покрышкой; 2) воспалительно-эрозивный тип – бляшка с повышенным содержанием протеогликанов или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу; 3) дистрофически-некротический тип – бляшка с кальцинированным ядром.

Всего получено 58 образцов нестабильных бляшек, из них 12 бляшек липидного типа, 4 бляшки с воспалением/эрозией и 42 бляшки дистрофически-некротического типа. Фрагменты образцов для биохимического исследования замораживали в жидком азоте и гомогенизировали в растворе фосфатно-солевого буфера (pH 7,4). В гомогенатах фрагментов интима/меди методом иммуноферментного анализа с использованием наборов BCM Diagnostics определяли уровни биомаркеров на анализаторе Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, США).

Молекулярно-генетическое исследование

После гистологического исследования и определения типов бляшек выполнено полногеномное секвенирование РНК для двух образцов атеросклеротических бляшек в двух технических повторах:

¹ Приложение см. в конце статьи

стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического типа. Пациенты для включения в исследование транскриптома выбраны из 48 обследованных лиц по следующим критериям: оба пациента мужского пола, близкого возраста (61 год и 64 года); с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения III функционального класса, постинфарктным кардиосклерозом, хронической сердечной недостаточностью IIА ст., функциональным классом III (NYHA); без сахарного диабета; не курящие, не употребляющие алкоголь. Во всех трех образцах атеросклеротических бляшек, полученных от каждого пациента, тип и вид бляшек был однороден для каждого больного по результатам гистологического исследования: у одного пациента в коронарном русле присутствовали только бляшки дистрофически-некротического типа, у другого – только бляшки фиброзного типа.

Пациент P67 (61 год) – стабильные атеросклеротические бляшки фиброзного типа в трех образцах коронарных сосудов. По результатам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70–75%) из плотной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических пучков волокон, с крупным формирующимся кальцификатом. Без клеточной активности. Стадия фиброза и кальциноза.

Пациент P53 (64 года) – нестабильные атеросклеротические бляшки дистрофически-некротического типа в трех образцах коронарных сосудов. По результатам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70–80%), с участками рыхлой и плотной фиброзной ткани с очаговыми некрозами и отложениями солей кальция, содержащими небольшие ядра из аморфных масс и пенных клеток с умеренной мононуклеарной инфильтрацией. Толстая покрывка представлена плотной фиброзной тканью с разрывами. Интима сосуда умеренно утолщена за счет плотной фиброзной ткани с инфильтрацией пенными клетками и плотно соединена с покрывкой бляшки.

Для предотвращения деградации РНК фрагменты ткани атеросклеротических бляшек, предназначенные для генетического исследования, в операционной незамедлительно помещали в стабилизирующий раствор RNAlater (QIAGEN, Германия) и в дальнейшем замораживали для последующей транспортировки. Выделение РНК из образцов проводили при помощи набора «РeалБест экстракция 100» (АО «Вектор Бест», Новосибирск, Россия). Для детекции выделенной РНК выполняли реакцию обратной транскрипции кДНК с последующей постановкой полимеразной цепной реакции на кДНК гена альфа актина. Подтверждение наличия РНК, качество и количество полученных проб тотальной РНК проверяли мето-

дом УФ-спектроскопии на приборе Epoch (BioTek, США). Перед приготовлением библиотек примеси геномной ДНК удаляли с использованием набора DNA free kit (Ambion, США). Качество извлеченной РНК контролировали с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec., Inc., США). Подготовку библиотек для секвенирования проводили с использованием набора Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, США). Количественный анализ библиотек выполняли на флуориметре Qubit® 2.0 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), качество библиотек контролировали с использованием системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec., Inc., США). Полногеномный профиль экспрессии в тканях бляшек определяли с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе HiSeq 2000 (Illumina, США).

Анализ данных секвенирования включал картирование данных на геном человека версии GRCh38 с помощью программы BWA 0.7.12, расчет RPKM (reads per kilobase per million mapped reads) для всех генов, присутствующих в аннотации используемой версии генома человека. Для выявления транскриптов генов со статистически значимыми различиями в экспрессии между типами бляшек использовали следующие параметры: FDR < 0,05, более чем 8-кратные различия ($-3 < \log_2 \text{fold_change} < +3$), экспрессия одного и того же гена в одном из типов бляшек на уровне более 50 RPKM.

Выполнен анализ экспрессии генов биомолекул sCD40L; эпидермального фактора роста (EGF); эотаксина (Eotaxin/CCL11); фактора роста фибробластов 2 (FGF-2/FGF-basic); лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (Flt3 Ligand); фракталкина (Fractalkine/CX3CL1); колониестимулирующих факторов гранулоцитов (G-CSF) и гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF); онкогена, регулирующего рост (GRO α); интерферонов альфа 2 (IFN α 2) и гамма (IFN γ); интерлейкинов 1 альфа (IL-1 α) и 1 бета (IL-1 β); интерлейкинов 1 (IL-1Ra), 2 (IL-2), 3 (IL-3), 4 (IL-4), 5 (IL-5), 6 (IL-6), 7 (IL-7), 8 (IL-8/CXCL8), 9 (IL-9), 10 (IL-10), 12 (IL-12 (p40) и IL-12 (p70)), 13 (IL-13), 15 (IL-15), 17 (IL-17A/CTLA8); интерферон-индуцибельного белка (IP-10/CXCL10); моноцитарных хемотаксических факторов 1 (MCP-1/CCL2) и 3 (MCP-3/CCL7); хемокина макрофагов (MDC/CCL22); макрофагальных белков воспаления 1 альфа (MIP-1 α /CCL3) и бета (MIP-1 β /CCL4); тромбоцитарных факторов роста AA (PDGF-AA) и AB (PDGF-AB/BB); хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES/CCL5); трансформирующего фактора роста альфа (TGF α); факторов некроза опухолей альфа (TNF α) и бета (TNF β /Lymphotoxin- α , LTA); фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A).

Также изучена экспрессия генов, кодирующих следующие белки: натрийуретический пептид В-ти-

па (BNP), N-концевой фрагмент натрийуретического пептида В-типа (NT proBNP), креатинкиназа MB (CK-MB), хемокины 6 (CXCL6/GCP-2) и 16 (CXCL16), эндокан 1 (Endocan-1, ESM-1), белки, связывающие жирные кислоты 3 (БСЖК3, FABP3) и 4 (БСЖК4, FABP4), LIGHT, онкостатин (Oncostatin, OSM), плацентарный фактор роста (PLGF), тропонин I (Troponin I, TnI), ADAMTS13, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), димер Д (D-dimer), молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), миелопероксидаза (Myeloperoxidase, MPO), миоглобин (Myoglobin), липокалин 2 (Lipocalin-2/NGAL), Serum Amyloid A, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), Р-селектин (sP-Selectin), α -2-макроглобулин (α -2-Macroglobulin), адипсин (Adipsin), АГР, С-реактивный белок (CRP), фетуйн А (Fetuin A), фибриноген (Fibrinogen), гаптоглобин (Haptoglobin), селектин (sL-Selectin), тромбоцитарный фактор 4 (Platelet Factor 4, PF4), Serum Amyloid P, фактор Фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF), Е-селектин (sE-Selectin), фоллистатин (Follistatin, FST), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (dPAPP-A), тромбоцитарно-эндотелиальная клеточная адгезивная молекула (sCD31/PECAM-1), пентраксин 3 (Pentraxin-3, PTX3), тканевой фактор (Tissue Factor, TF), тромбомодулин (Thrombomodulin), тропонин Т (Troponin T, TnT).

Результаты

Проведено транскриптомное профилирование двух типов бляшек – стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического типа – у двух неродственных пациентов с последующим анализом дифференциально экспрессирующихся генов биомолекул, ассоциированных с патогенезом атеросклеротического процесса. Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

Выполнен анализ экспрессии 83 генов, кодирующих белки и цитокины/хемокины, ассоциированные с патогенезом атеросклеротического процесса. В исследование были включены гены: *A2M, ADAMTS13, AHSX, APCS, CCL11, CCL5, CD40L, CFD, CKM, CRP, CSF2, CSF3, CX3CL1, CXCL1, CXCL16, CXCL6, EGF, ESM1, FABP3, FABP4, FGA, FGB, FGF2, FGG, FLT3, FST, GDF15, HP, ICAM1, IFNA2, IFNG, IL10, IL12, IL13, IL15, IL17A, IL1A, IL1B, IL1R, IL2, IL3, IL-4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IP10, LCN2, MB, MCP1, MCP3, MDC, MIP1A, MIP1B, MPO, NPPB, ORM1, ORM2, OSM, PAPP, PDGFA, PDGFAB, PECAM, PF4, PLGF, PTX3, SAA1, SAA2, SELE, SELL, SELP, TF, TGFA, THBD, TNFA, TNFB, TNFSF14, TNNT1, VCAM1, VEGFA, WF*.

Повышение уровня экспрессии генов в стабильных атеросклеротических бляшках отмечено для

Таблица 1. Гены с высокой экспрессией в стабильных атеросклеротических бляшках
Table 1. Genes with high level of expression in stable atherosclerotic plaques

Идентификатор / ID	Ген / Gene	сАБС 1гп / sAP tr1	сАБС 2гп / sAP tr2	нАБС 1гп / uAP tr1	нАБС 2гп / uAP tr2	Кратность изменения / Log2 foldchange	Значение P / P value
NM_000014	<i>A2M</i>	7939,5	7941,0	5988,9	5951,5	-0,41131032	2,29E-38
NM_139027 NM_139026 NM_139025	<i>ADAMTS13</i>	46,2	47,5	16,5	17,3	-1,411376486	0,000370917
NR_033662 NM_001178147 NM_000759 NM_172220 NM_172219	<i>CSF3</i>	13,0	12,9	1,4	0,7	-2,811137691	0,000650561
NM_002996	<i>CX3CL1</i>	1277,8	1241,1	526,1	476,9	-1,326386773	2,10E-61
NM_001511 NR_046035	<i>CXCL1</i>	164,6	165,4	17,2	11,7	-3,429648514	2,94E-30
NM_002006	<i>FGF2</i>	171,8	159,6	122,0	127,7	-0,404732484	0,035085444
NM_004864	<i>GDF15</i>	105,4	107,9	13,8	20,0	-2,588216023	7,41E-16
NM_000575	<i>IL1A</i>	56,3	51,8	0,0	0,0	-5,99094545	2,88E-13
NM_000576	<i>IL1B</i>	1065,5	1081,4	114,5	138,7	-3,074329755	3,56E-160
NM_000600	<i>IL6</i>	170,4	178,3	33,8	22,1	-2,597519766	1,12E-23
NM_000572	<i>IL10</i>	167,5	174,0	132,4	115,2	-0,459407421	0,01715176
NM_033023 NM_002607	<i>PDGFA</i>	882,2	860,0	353,0	352,6	-1,300912392	8,53E-43
NM_002852	<i>PTX3</i>	18,8	18,7	9,7	5,5	-1,180329215	0,046026842

Примечание. Здесь и далее в табл. 1: нАБС – нестабильные атеросклеротические бляшки дистрофически-некротического типа; сАБС – стабильные атеросклеротические бляшки фиброзного типа; tr1, tr2 – технические повторы; ID – уникальный идентификатор, описывающий транскрипт.

Note. Here and further in Table 1: ID – a unique identifier describing the transcript; sAP – stable atherosclerotic plaques of fibrous type; tr1, tr2 – technical repeats; uAP – unstable atherosclerotic plaques of dystrophic-necrotic type.

A2M, ADAMTS13, CSF3, CX3CL1, CXCL1, FGF2, GDF15, ICAM1, IL1A, IL1B, IL6, IL10, PDGFA, PTX3 (табл. 2).

Наблюдалось восьмикратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии генов *CFD, CXCL16, FABP4, FLT3, IFNG, IL7, IL15, SELL, TGFA, THBD, TNNT1, VCAM1* and *VEGFA* ($p < 0,001$) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического типа (табл. 2).

Не получено статистически значимых различий в изменении уровня экспрессии генов *AHSG, APCS, CCL11, CCL5, CD40L, CKM, CRP, CSF2, CXCL6, EGF, ESM1, FABP3, FGA, FGB, FGG, FST, HP, IFNA2, IL2, IL3, IL4, IL5, IL9, IL13, IL17A, LCN2, MB, MPO, NPPB, ORM1, ORM2, OSM, PAPP, PF4, SAA1, SAA2, SELE, SELP, TF* и *TNFSF14* в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Обсуждение

Полученные результаты расширяют ранее опу-

бликованную информацию о биохимических путях, дифференциально выраженных в атеросклеротических бляшках разных типов, локализованных в коронарных сосудах. Ранее W. Liu и соавт. провели исследование экспрессии генов и молекулярных механизмов, участвующих в прогрессировании атеросклеротических бляшек сонных артерий [23]. Сообщалось о дифференциально экспрессируемых генах и патологических путях воспалительных процессов, а также о ремоделировании внеклеточного матрикса [24]. Ранее нами также определены патологические пути с измененной экспрессией генов в нестабильных атеросклеротических бляшках: гипоксии, окислительного стресса, актинового цитоскелета, внеклеточного матрикса [6, 13]. Показаны различия в активности отдельных генов в атеросклеротических бляшках разных типов. Для гена *CX3CL1* повышен уровень экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа. В ряде ранее проведенных исследований продемонстрирована патогенная роль *CX3CL1/CX3CR1* в атерогенезе и дестабилизации бляшек [25].

Таблица 2. Гены с высокой экспрессией в нестабильных атеросклеротических бляшках
Table 2. Genes with high expression in unstable atherosclerotic plaques

Идентификатор / ID	Ген / Gene	сАБС 1тп / sAP tr1	сАБС 2тп / sAP tr2	нАБС 1тп / uAP tr1	нАБС 2тп / uAP tr2	Кратность изменения / Log2 foldchange	Значение P / P value
NM_001928	<i>CFD</i>	13,0	12,9	314,4	303,0	4,427149027	5,74E-37
NM_022059	<i>CXCL16</i>	285,9	267,5	447,5	434,8	0,670265361	2,09E-07
NM_001442	<i>FABP4</i>	4,3	2,9	175,8	191,9	5,173832723	6,88E-22
NM_004119	<i>FLT3</i>	7,2	4,3	33,8	32,4	2,279508347	9,89E-05
NM_000619	<i>IFNG</i>	5,8	4,3	16,5	16,6	1,485432522	0,02897798
NM_172175 NM_000585 NR_037840	<i>IL15</i>	96,7	77,7	146,2	139,4	0,702857112	0,001692397
NM_000880 NM_001199886- NM_001199888	<i>IL7</i>	26,0	30,2	82,7	70,4	1,403894823	3,66E-05
NR_029467	<i>SELL</i>	28,9	20,1	109,6	84,2	1,924684977	1,95E-08
NM_001099691 NM_003236	<i>TGFA</i>	7,2	5,8	32,4	26,2	1,970087702	0,000748346
NM_000361	<i>THBD</i>	317,6	348,0	515,7	486,5	0,588262417	9,90E-07
NM_003283 NM_001291774 NM_001126132 NM_001126133	<i>TNNT1</i>	1,4	1,4	9,7	11,7	2,104129117	0,015590045
NM_001199834 NM_080682 NM_001078	<i>VCAM1</i>	108,3	109,3	330,3	342,3	1,615702207	3,54E-20
NM_003376 NM_001171622- NM_001171625 NM_001204384 NM_001204385 NM_001171626- NM_001171630 NM_001033756 NM_001025366- NM_001025370	<i>VEGFA</i>	138,6	133,7	216,5	196,0	0,593924075	0,001271395

CXCL1 в стенке сосуда способствует накоплению макрофагов и вызывает остановку моноцитов во время раннего атеросклероза, тем самым усиливая атеросклероз [26].

Отмечено повышение уровня экспрессии гена *FGF2* в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа. В исследовании W. Liang доказано, что нокаут низкомолекулярного FGF2 играет важную роль в предотвращении развития атеросклероза у мышей [27].

GDF-15 оказывает про- и противовоспалительное действие на развитие и прогрессирование атеросклероза в зависимости от патофизиологического контекста и стадии прогрессирования процесса. GDF-15 функционирует как провоспалительный фактор в процессе атеросклероза посредством передачи сигналов TGF β RII, особенно на ранней стадии и стадии острого воспаления, что приводит к образованию уязвимых бляшек [28]. Исследование модели мыши с атеросклерозом показало наличие повышенной экспрессии *GDF-15* в ядре бляшки и макрофагах и прогрессирование заболевания, а дефект экспрессии *GDF-15* уменьшал образование ранней бляшки и повышал ее стабильность [29]. В нашей работе выявлена повышенная экспрессия гена *GDF-15* в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного типа.

IL-1b играет важнейшую роль в росте атеромы. При экспериментальном атеросклерозе доказано, что селективная нейтрализация IL-1b способствует переключению моноцитов в менее воспалительное состояние в плазме, вызывает повышение уровня IL-10 в плазме и уменьшает размер атеросклеротической бляшки без ограничения компенсаторного внешнего ремоделирования в артерии [30].

PTX3 представляет собой белок острой фазы, который обладает плеiotропной активностью при сердечно-сосудистых заболеваниях. PTX3 у людей, как и С-реактивный белок, служит маркером атеросклероза и коррелирует с риском развития сосудистых событий. Иммуногистохимическое окрашивание атеросклеротических поражений сосудов человека позволяет выявить высокую экспрессию PTX3. По сравнению с С-реактивным белком PTX3 демонстрирует иное внутриплазменное распределение, характеризующееся колокализацией с макрофагами CD163⁺⁺ и высокой распространенностью в осложненных бляшках с кровоизлиянием. Высокие уровни PTX3 обнаружены у пациентов с фиброатеромой с тонкой покрывкой по сравнению с лицами с более стабильными фенотипами, такими как фиброзные бляшки или фиброатерома с толстой покрывкой [31]. С другой стороны, экспериментальные данные указывают на благоприятную роль PTX3 в развитии и уязвимости атеросклеротических бляшек [32, 33]. В нашем исследовании повышенная экспрессия PTX3 также наблюдалась в стабильных бляшках. Таким образом, в ряде ис-

следований PTX3 рассмотрен в качестве модулятора про- и противовоспалительных путей.

Для генов *CFD*, *CXCL16*, *FABP4*, *FLT3*, *IFNG*, *IL7*, *IL15*, *SELL*, *TGFA*, *THBD*, *TNNT1*, *VCAM1*, *VEGFA* получены статистически значимые различия уровня экспрессии в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Роль CXL16 как пускового фактора развития сердечно-сосудистой патологии впервые задокументирована, когда обнаружилась положительная и независимая ассоциация между его растворимой формой и острым коронарным синдромом [34]. Согласно данным мировой литературы, экспрессия *CXCL16* повышена в атеросклеротических бляшках у человека, что согласуется с нашими результатами, и в экспериментальных мышинных моделях атеросклероза, а также в клетках пораженной интимы сосудов, в то время как в интактной стенке аорты этого не наблюдается [34, 35].

В нашем исследовании выявлена повышенная экспрессия гена *FABP4* в нестабильных атеросклеротических бляшках. Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), представляет собой недавно описанный адипоцитокин, который высвобождается из адипоцитов и макрофагов и связан с развитием метаболического синдрома, резистентности к инсулину и усилением воспаления. Высказано предположение, что уровень FABP4 является новым маркером, который может точно предсказать риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщалось о регрессии атеросклеротических поражений после лечения ингибитором FABP4. FABP4 активно секретируется адипоцитами и макрофагами. Повышенные уровни циркулирующего в сыворотке FABP4 и экспрессии рибонуклеиновой кислоты (мРНК)-мессенджера *FABP4* в различных тканях демонстрируют сильную патофизиологическую ассоциацию с ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией, воспалением, атеросклерозом, рассеянным склерозом и сердечной дисфункцией. Таким образом, FABP4 предложен в качестве независимого предиктора метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Повышенная концентрация циркулирующего FABP4 предсказывает сердечно-сосудистую смерть в общей популяции. FABP4 сам по себе может непосредственно способствовать развитию атеросклероза и/или сердечно-сосудистого повреждения независимо от классических факторов риска. Сообщалось, что концентрация FABP4 может предсказывать не только развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза, но и долгосрочные сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа. Также сообщалось, что уровень FABP4 отражает накопление липидов в миокарде как предполагаемый эффектор повреждения сердца [37]. В работе М.С. Назаренко и соавт. показаны противо-

положительные данные, свидетельствующие о снижении экспрессии *FABP4* в атеросклеротических бляшках (без указания типа бляшки) сонных артерий [24], что требует дальнейшего изучения функции гена *FABP4*.

IL-15 – недавно идентифицированный цитокин, который принадлежит семейству IL-2 и играет важную роль во врожденной и адаптивной иммунной реакции. IL-15, как провоспалительный цитокин, повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как инфаркт миокарда и атеросклероз. Обнаружено, что уровень IL-15 повышается при атеросклеротических поражениях как у человека, так и животных и может способствовать привлечению и активации Т-клеток в процессе атерогенеза. Повышенные уровни IL-15 наблюдались у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых иммунореактивность была обнаружена в уязвимых атеросклеротических бляшках. Более того, IL-15 экспрессируется воспалительными клетками, локализованными в уязвимых атеросклеротических бляшках, и концентрация IL-15 в сыворотке крови значительно выше у лиц с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий, чем у здоровых людей [38]. В нашем исследовании уровень экспрессии гена *IL15* повышен в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Ранее описано статистически значимое снижение уровня sVCAM-1 у пациентов с наличием в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек и получены данные, свидетельствующие о том, что повышенное содержание sVCAM-1, в том числе в крови, характерно для стабильных атеросклеротических бляшек [5, 39]. В нашем случае наблюдалась повышенная экспрессия гена *VCAM-1* в нестабильных атеросклеротических бляшках. По результатам некоторых исследований, VCAM-1 наряду с другими адгезивными молекулами и маркерами воспаления повышены в нестабильных атеросклеротических бляшках и в крови у пациентов с тяжелым, в том числе осложненным коронарным атеросклерозом [40]. Согласно результатам A.L. Wekesa и коллег, VCAM-1 являются предикторами развития нестабильных атеросклеротических бляшек [41].

VEGFA, высвобождаемый различными типами клеток, включая гладкомышечные, эндотелиальные клетки и макрофаги, служит мощным инициатором неоваскуляризации. VEGFA способствует поддержанию и регенерации артериального эндотелия в физиологических условиях, однако в результате повышенный уровень VEGFA в прогрессирующих атеросклеротических бляшках приводит к появлению высокопроницаемых и негерметичных микрососудов, которые не созревают должным образом и, следовательно, вносят вклад в нестабильность бляшки [42]. В нашей работе показано повышение уровня экспрессии 18 транскриптов гена *VEGFA*

в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического типа.

Ограничение исследования

При лечении обоих пациентов использованы препараты группы статинов. Прием статинов может оказывать влияние на экспрессию генов, но не объясняет различий в экспрессии генов между типами атеросклеротических бляшек. Несмотря на это, мы не можем отделить изменения экспрессии генов, обусловленные патологическим состоянием, от тех, которые вызваны статинами или другими лекарственными препаратами. Известно, что кроме основного влияния статинов – снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови – они оказывают противовоспалительный и сосудистопротективный эффекты. Это осуществляется через различные сигнальные и метаболические пути, в том числе через активацию сигнального пути PI3K-Akt и супрессию сигнального пути AP-1 в эндотелиальных клетках, а также ингибирование сигнального пути MAPK в гладкомышечных клетках [43].

Заключение

Развитие атеросклеротической бляшки значительно нарушает функцию артериальной стенки сосудов и приводит к различной экспрессии множества генов. Проведенный нами анализ экспрессии генов атеросклеротических бляшек человека подтверждает предыдущие ассоциации множества дифференциально экспрессирующихся генов семейств цитокинов/хемокинов, адгезивных молекул, белков острой фазы воспаления. Полученные данные могут стать основой для разработки тест-систем с целью определения динамики атеросклеротического процесса и максимально раннего выявления признаков дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Конфликт интересов

С.Е. Семаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Шахтшнейдер заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Е. Иваноцук заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Фишман заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.В. Полонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Каштанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Чернявский заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.С. Мурашов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Волков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №22-25-00743.

Информация об авторах

Семаев Сергей Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3999-8501

Шахтшнейдер Елена Владимировна, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; заведующая сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6108-1025

Иванощук Динара Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0403-545X

Фишман Вениамин Семенович, кандидат биологических наук ведущий научный сотрудник сектора геномных механизмов онтогенеза федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5573-3100

Полонская Яна Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Каштанова Елена Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник, заведующая лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической

Author Information Form

Semaev Sergey S., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Investigations of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3999-8501

Shakhtshneider Elena V., PhD, MD, Leading Researcher at the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Head of the Laboratory of the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6108-1025

Ivanoshchuk Dinara E., Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Investigations of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0403-545X

Fishman Veniamin S., PhD, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Genomic Mechanisms of Ontogenesis, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5573-3100

Polonskaya Yana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Kashtanova Elena V., PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch

медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Чернявский Александр Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Мурашов Иван Сергеевич, научный сотрудник лаборатории патоморфологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3712-1258

Волков Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией патоморфологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9697-7091

Рагино Юлия Игоревна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Chernyavskiy Alexander M., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9818-8678

Murashov Ivan S., Researcher at the Laboratory of Pathomorphology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3712-1258

Volkov Alexander M., MD, Professor, Head of the Laboratory of Pathomorphology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9697-7091

Ragino Yulia I., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Вклад авторов в статью

ССЕ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИДЕ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФВС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЯВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЕВ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЧАМ – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МИС – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SSE – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

IDE – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FVS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PYV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KEV – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

CAM – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MIS – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ВАМ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РЮИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВАМ – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RyüI – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Кургузов А.В., Маслацов Н.А., Полонская Я.В., Мурашов И.С., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Маркеры кальцификации и отдаленные результаты развития коронарного атеросклероза после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (8): 4450. doi:10.15829/1560-4071-2021-4450.
2. Bilitou A., Were J., Farrer A., Rabe A., Ming S.W.Y., Haq I., Dunton K. Prevalence and patient outcomes of adult primary hypercholesterolemia and dyslipidemia in the UK: longitudinal retrospective study using a primary care dataset from 2009 to 2019. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022; 14: 189-203. doi: 10.2147/CEOR.S347085.
3. Бойцов С.А., Барбараш О.Л., Вайсман Д.Ш., Галявич А.С., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Какорина Е.П., Никулина Н.Н., Самородская И.В., Черкасов С.Н., Шляхто Е.В., Якушин С.С. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf?ysclid=l2rhlxht9h. (дата обращения 05.11.2022)
4. Noguchi T., Nakao K., Asaumi Y., Morita Y., Otsuka F., Kataoka Y., Hosoda H., Miura H., Fukuda T., Yasuda S. Noninvasive Coronary Plaque Imaging. *J Noninvasive coronary plaque imaging. J Atheroscler Thromb.* 2018; 25 (4): 281-293. doi: 10.5551/jat.RV17019.
5. Рагино Ю.И., Стрюкова Е.В., Мурашов И.С., Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Российский кардиологический журнал*. 2019; (5): 26-29. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-26-29.
6. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии генов липидного обмена в атеросклеротических бляшках у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36(4): 156-163. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163.
7. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017; 57(12): 5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061.
8. Lu M., Peng P., Qiao H., Cui Y., Ma L., Cui B., Cai J., Zhao X. Association between age and progression of carotid artery atherosclerosis: a serial high resolution magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(7): 1287-1295. doi: 10.1007/s10554-019-01538-4.
9. Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек: патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 18(5): 88-95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5.
10. Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (8): 32-38. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-32-38.
11. Ahmadi A., Argulian E., Leipsic J., Newby D.E., Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(12): 1608-1617. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.012.
12. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Mennander A., Järvinen O., Zeitlin R., Salenius J.P., Illig T., Klopp N., Mononen N., Laaksonen R., Kähönen M., Oksala N., Lehtimäki T. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques - Tampere Vascular Study. *Sci Rep.* 2017; 7: 41483. doi: 10.1038/srep41483.
13. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Чернявский А.М., Воевода М.И. Анализ транскриптомного профиля нестабильной атеросклеротической бляшки. Национальный Конгресс кардиологов. 2017. Санкт-Петербург; 2017. с. 440.
14. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Чернявский А.М., Воевода М.И. Анализ транскриптомного профиля стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек. Национальный Конгресс кардиологов. 2018. Москва; 2018. с. 993.
15. Levula M., Oksala N., Airla N., Zeitlin R., Salenius J.P., Järvinen O., Venermo M., Partio T., Saarinen J., Somppi T., Suominen V., Virkkunen J., Hautalahti J., Laaksonen R., Kähönen M., Mennander A., Kytömäki L., Soini J.T., Parkkinen J., Peltoniemi M., Lehtimäki T. Genes involved in systemic and arterial bed dependent atherosclerosis--Tampere Vascular study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e33787. doi: 10.1371/journal.pone.0033787.
16. Cooper D.A., Cortés-López M., Miura P. Genome-wide circRNA profiling from RNA-seq data. *Methods Mol Biol*. 2018; 1724:27-41. doi: 10.1007/978-1-4939-7562-4_3.
17. Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Михайлова С.В., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (8): 52–58. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58.
18. Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Fishman V., Ragino Y., Polonskaya Y., Kashtanova E., Chernyavsky A., Murashov I., Voevoda M. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases genes in stable and unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2019; 287: e258. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.794.
19. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018; 9: 586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.
20. Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Садовский Е.В., Маслацов Н.А., Щербакова Л.В., Чернявский А.М., Полонская Я.В. Исследование биохимических факторов кальцификации стабильных и нестабильных бляшек в коронарных артериях человека. *Кардиология*. 2020; 60(2): 83-88. doi:10.18087/cardio.2020.2.n775.
21. Prasad T.S.K., Goel R., Kandasamy K., Keerthikumar S., Kumar S., Mathivanan S., Telikicherla D., Raju R., Shafreen B., Venugopal A., Balakrishnan L., Marimuthu A., Banerjee

- S., Somanathan D.S., Sebastian A., Rani S., Ray S., Harrys Kishore C.J., Kanth S., Ahmed M., Kashyap M.K., Mohmood R., Ramachandra Y.L., Krishna V., Rahiman B.A., Mohan S., Ranganathan P., Ramabadran S., Chaerkady R., Pandey A. Human Protein Reference Database--2009 update. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37(Database issue): D767-72. doi: 10.1093/nar/gkn892.
22. Murashov I.S., Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Chernyavsky A.M., Nikityuk D.B., Lushnikova E.L. Immunohistochemical features of different types of unstable atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 166(1): 102-106. doi: 10.1007/s10517-018-4297-1.
23. Liu W., Zhao Y., Wu J. Gene expression profile analysis of the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Mol Med Rep.* 2018; 17(4): 5789-5795. doi: 10.3892/mmr.2018.8575.
24. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А., Королева Ю.А., Шарыш Д.В., Зарубин А.А., Валиахметов Н.Р., Гончарова И.А., Муслимова Э.Ф., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А., Пузырев В.П. Сравнительный анализ экспрессии генов в клетках сосудов у больных с клинически выраженным атеросклерозом. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(5): 416-422. doi: 10.18097/pbmc20186405416.
25. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34(10): 1251-6. doi: 10.1038/aps.2013.92.
26. Zhou Z., Subramanian P., Sevilmis G., Globke B., Soehnlein O., Karshovska E., Megens R., Heyll K., Chun J., Saulnier-Blache J.S., Reinholz M., van Zandvoort M., Weber C., Schober A. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium. *Cell Metab.* 2011; 13(5): 592-600. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.016.
27. Liang W., Wang Q., Ma H., Yan W., Yang J. Knockout of Low Molecular Weight FGF2 Attenuates Atherosclerosis by Reducing Macrophage Infiltration and Oxidative Stress in Mice. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45(4): 1434-1443. doi: 10.1159/000487569.
28. Wang J., Wei L., Yang X., Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(17): e012826. doi: 10.1161/JAHA.119.012826.
29. Huang H., Chen Z., Li Y., Gong K., Xiao L., Fu H., Yang J., Wang X., Meng Q. GDF-15 suppresses atherosclerosis by inhibiting oxLDL-induced lipid accumulation and inflammation in macrophages. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 6497568. doi: 10.1155/2021/6497568.
30. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1b in the treatment of atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654.
31. Casula M., Montecucco F., Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Dallegri F., Carbone F. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2017; 99: 9-12. doi: 10.1016/j.vph.2017.10.003.
32. Vilahur G., Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol.* 2015; 73:38-44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.
33. Bonacina F., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 725102. doi: 10.1155/2013/725102.
34. Zivković M., Djurić T., Stojković L., Jovanović I., Končar I., Davidović L., Veljković N., Alavantić D., Stanković A. CXCL16 Haplotypes in patients with human carotid atherosclerosis: preliminary results. *J Atheroscler Tromb.* 2015; 22(1): 10-20. doi: 10.5551/jat.24299.
35. Minami M., Kume N., Shimaoka T., Kataoka H., Hayashida K., Akiyama Y., Nagata I., Ando K., Nobuyoshi M., Hanyuu M., Komeda M., Yonehara S., Kita T. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(11): 1796-800. doi: 10.1161/hq1001.096652.
36. Gormez S., Erdim R., Akan G., Caynak B., Duran C., Gunay D., Sozer V., Atalar F. Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2020; 46: 107192. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107192.
37. Saito N., Furuhashi M., Koyama M. Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4008. doi: 10.1038/s41598-021-83494-5.
38. Guo L., Liu M.F., Huang J.N., Li J.M., Jiang J., Wang J.A. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(13): 7094-7101. doi: 10.1111/jcmm.15296.
39. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Тихонов А.В., Цымбал С.Ю. Окислительные и эндотелиально-дисфункциональные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Исследования сосудистой стенки и крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 153(3): 331-5. doi: 10.1007/s10517-012-1708-6.
40. Lu H.H., Sheng Z.Q., Wang Y., Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123(21): 3123-6. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2010.21.031.
41. Wekesa A.L., Cross K.S., O'Donovan O., Dowdall J.F., O'Brien O., Doyle M., Byrne L., Phelan J.P., Ross M.D., Landers R., Harrison M. Predicting carotid artery disease and plaque instability from cell-derived microparticles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(5): 489-95. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.007.
42. Du M., Wang C., Yang L., Liu B., Zheng Z., Yang L., Zhang F., Peng J., Huang D., Huang K. The role of long noncoding RNA Nron in atherosclerosis development and plaque stability. *iScience.* 2022; 25(3): 103978. doi: 10.1016/j.isci.2022.103978.
43. Strimpakos A.S., Syrigos K.N., Saif M.W. Novel agents and new combination treatments on phase I studies on solid tumors and pancreatic cancer. *JOP.* 2012; 13(4): 345-8. doi: 10.6092/1590-8577/947. PMID: 22797386.

REFERENCES

1. Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Maslatov N.A., Polonskaya Ya.V., Murashov I.S., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Calcification markers and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(8):4450. doi:10.15829/1560-4071-2021-4450. (In Russian)
2. Bilitou A., Were J., Farrer A., Rabe A., Ming S.W.Y., Haq I., Dunton K. Prevalence and patient outcomes of adult primary hypercholesterolemia and dyslipidemia in the UK: longitudinal retrospective study using a primary care dataset from 2009 to 2019. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022; 14: 189-203. doi: 10.2147/CEOR.S347085.
3. Boytsov S.A., Barbarash O.L., Vaisman D.S., et al. Clinical, morphological and statistical classification of coronary heart disease. Consensus of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society of Pathologists and Specialists in medical statistics. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf?ysclid=l2rhlxht9h. (accessed 90511.2022) (In Russian)
4. Noguchi T., Nakao K., Asaumi Y., Morita Y., Otsuka F., Kataoka Y., Hosoda H., Miura H., Fukuda T., Yasuda S. Noninvasive Coronary Plaque Imaging. *J Noninvasive coronary plaque imaging. J Atheroscler Thromb.* 2018; 25 (4): 281-293. doi: 10.5551/jat.RV17019.

5. Ragino Yu.I., Stryukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Ya.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M. Association of endothelial dysfunction factors with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):26-29. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-26-29. (In Russian)
6. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of lipid metabolism genes in atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):156-163. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-156-163. (In Russian)
7. Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shahnovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5-15. doi:10.18087/cardio.2017.12.10061. (In Russian)
8. Lu M., Peng P., Qiao H., Cui Y., Ma L., Cui B., Cai J., Zhao X. Association between age and progression of carotid artery atherosclerosis: a serial high resolution magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019; 35(7): 1287-1295. doi: 10.1007/s10554-019-01538-4.
9. Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskiy A.M. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russ J Cardiol*. 2013; 18(5): 88–95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5 (In Russian)
10. Balatsky A.V., Samokhodskaya L.M., Boytsov S.A., Tkachuk V.A. Association of molecular genetic factors with the signs of atherosclerotic plaques instability. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (8): 32-38. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-32-38. (In Russian)
11. Ahmadi A., Argulian E., Leipsic J., Newby D.E., Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(12): 1608-1617. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.012.
12. Sulkava M., Raitoharju E., Levula M., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Mennander A., Järvinen O., Zeitlin R., Salenius J.P., Illig T., Klopp N., Mononen N., Laaksonen R., Kähönen M., Oksala N., Lehtimäki T. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques - Tampere Vascular Study. *Sci Rep*. 2017; 7: 41483. doi: 10.1038/srep41483.
13. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Polonskaya Ya.V., Chernyavskiy A.M., Voevoda M.I. Analiz transkriptomnogo profilya nestabil'noi ateroskleroticheskoi blyashki. *Natsional'nyi Kongress kardiologov*. 2017. Sankt-Peterburg.; 2017. (In Russian)
14. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Polonskaya Ya.V., Chernyavskiy A.M., Voevoda M.I. Analiz transkriptomnogo profilya stabil'nykh i nestabil'nykh ateroskleroticheskikh blyashek. *Natsional'nyi Kongress kardiologov*. 2018. Moscow; 2018. (In Russian)
15. Levula M., Oksala N., Airla N., Zeitlin R., Salenius J.P., Järvinen O., Venermo M., Partio T., Saarinen J., Somppi T., Suominen V., Virkkunen J., Hautalahti J., Laaksonen R., Kähönen M., Mennander A., Kytömäki L., Soini J.T., Parkkinen J., Pelto-Huikko M., Lehtimäki T. Genes involved in systemic and arterial bed dependent atherosclerosis--Tampere Vascular study. *PLoS One*. 2012; 7(4): e33787. doi: 10.1371/journal.pone.0033787.
16. Cooper D.A., Cortés-López M., Miura P. Genome-wide circRNA profiling from RNA-seq data. *Methods Mol Biol*. 2018; 1724:27-41. doi: 10.1007/978-1-4939-7562-4_3.
17. Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V., Mikhailova S.V., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of matrix metalloproteases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of RNA: Pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (8): 52–58 doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58. (In Russian)
18. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Fishman V., Ragino Y., Polonskaya Y., Kashtanova E., Chernyavsky A., Murashov I., Voevoda M. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases genes in stable and unstable atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2019; 287: e258. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.794.
19. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018; 9: 586. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.
20. Ragino Yu.I., Kashtanova E.V., Murashov I.S., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Sadovski E.V., Maslatsov N.A., Scherbakova L.V., Chernyavskii A.M., Polonskaya Ya.V. The study of biochemical factors of calcification of stable and unstable plaques in the coronary arteries of man. *Kardiologiya*. 2020; 60(2): 83–88. doi:10.18087/cardio.2020.2.n775. (In Russian)
21. Prasad T.S.K., Goel R., Kandasamy K., Keerthikumar S., Kumar S., Mathivanan S., Telikicherla D., Raju R., Shafreen B., Venugopal A., Balakrishnan L., Marimuthu A., Banerjee S., Somanathan D.S., Sebastian A., Rani S., Ray S., Harrys Kishore C.J., Kanth S., Ahmed M., Kashyap M.K., Mohmood R., Ramachandra Y.L., Krishna V., Rahiman B.A., Mohan S., Ranganathan P., Ramabadrans S., Chaerkady R., Pandey A. Human Protein Reference Database-2009 update. *Nucleic Acids Res*. 2009; 37(Database issue): D767-72. doi: 10.1093/nar/gkn892.
22. Murashov I.S., Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Chernyavsky A.M., Nikityuk D.B., Lushnikova E.L. Immunohistochemical features of different types of unstable atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 166(1): 102-106. doi: 10.1007/s10517-018-4297-1.
23. Liu W., Zhao Y., Wu J. Gene expression profile analysis of the progression of carotid atherosclerotic plaques. *Mol Med Rep*. 2018; 17(4): 5789-5795. doi: 10.3892/mmr.2018.8575.
24. Nazarenko M.S., Markov A.V., Sleptsov A.A., Koroleva, I. A., Sharysh, D. V., Zarubin, A. A., Valiahmetov, N. R., Goncharova, I. A., Muslimova, E. F., Kuznecov, M. S., Kozlov, B. N., Afanasiev, S. A., Puzyrev, V. P. Comparative analysis of gene expression in vascular cells of patients with advanced atherosclerosis. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2018; 64(5): 416–422. doi: 10.18097/pbmc20186405416. (In Russian)
25. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34(10): 1251-6. doi:10.1038/aps.2013.92.
26. Zhou Z., Subramanian P., Sevilimis G., Globke B., Soehnlein O., Karshovska E., Megens R., Heyll K., Chun J., Saulnier-Blache J.S., Reinholz M., van Zandvoort M., Weber C., Schober A. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium. *Cell Metab*. 2011; 13(5): 592-600. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.016.
27. Liang W., Wang Q., Ma H., Yan W., Yang J. Knockout of Low Molecular Weight FGF2 Attenuates Atherosclerosis by Reducing Macrophage Infiltration and Oxidative Stress in Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45(4): 1434-1443. doi: 10.1159/000487569.
28. Wang J., Wei L., Yang X., Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(17): e012826. doi: 10.1161/JAHA.119.012826.
29. Huang H., Chen Z., Li Y., Gong K., Xiao L., Fu H., Yang J., Wang X., Meng Q. GDF-15 suppresses atherosclerosis by inhibiting oxLDL-induced lipid accumulation and inflammation in macrophages. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021: 6497568. doi: 10.1155/2021/6497568.

30. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1b in the treatment of atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654.
31. Casula M., Montecuccio F., Bonaventura A., Liberale L., Vecchié A., Dallegri F., Carbone F. Update on the role of Pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2017; 99:1-12. doi: 10.1016/j.vph.2017.10.003.
32. Vilahur G., Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol.* 2015; 73:38-44. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.001.
33. Bonacina F., Baragetti A., Catapano A.L., Norata G.D. Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 725102. doi: 10.1155/2013/725102.
34. Zivković M., Djurić T., Stojković L., Jovanović I., Končar I., Davidović L., Veljković N., Alavantić D., Stanković A. CXCL16 Haplotypes in patients with human carotid atherosclerosis: preliminary results. *J Atheroscler Tromb.* 2015; 22(1): 10-20. doi: 10.5551/jat.24299.
35. Minami M., Kume N., Shimaoka T., Kataoka H., Hayashida K., Akiyama Y., Nagata I., Ando K., Nobuyoshi M., Hanyuu M., Komeda M., Yonehara S., Kita T. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(11): 1796-800. doi: 10.1161/hq1001.096652.
36. Gormez S., Erdim R., Akan G., Caynak B., Duran C., Gunay D., Sozer V., Atalar F. Relationships between visceral/subcutaneous adipose tissue FABP4 expression and coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2020; 46: 107192. doi: 10.1016/j.carpath.2019.107192.
37. Saito N., Furuhashi M., Koyama M. Elevated circulating FABP4 concentration predicts cardiovascular death in a general population: a 12-year prospective study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4008. doi: 10.1038/s41598-021-83494-5.
38. Guo L., Liu M.F., Huang J.N., Li J.M., Jiang J., Wang J.A. Role of interleukin-15 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(13): 7094-7101. doi: 10.1111/jcmm.15296.
39. Ragino Y.I., Chernjavski A.M., Polonskaya Y.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V., Tikhonov A.V., Tcimbalskiy S.Y. Oxidation and endothelial dysfunction biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Studies of the vascular wall and blood. Bull Exp Biol Med.* 2012 Jul;153(3):331-5. doi: 10.1007/s10517-012-1708-6. (In Russian)
40. Lu H.H., Sheng Z.Q., Wang Y., Zhang L. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123(21): 3123-6. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2010.21.031.
41. Wekesa A.L., Cross K.S., O'Donovan O., Dowdall J.F., O'Brien O., Doyle M., Byrne L., Phelan J.P., Ross M.D., Landers R., Harrison M. Predicting carotid artery disease and plaque instability from cell-derived microparticles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014; 48(5): 489-95. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.007.
42. Du M., Wang C., Yang L., Liu B., Zheng Z., Yang L., Zhang F., Peng J., Huang D., Huang K. The role of long noncoding RNA Nron in atherosclerosis development and plaque stability. *iScience.* 2022; 25(3): 103978. doi: 10.1016/j.isci.2022.103978.
43. Strimpakos A.S., Syrigos K.N., Saif M.W. Novel agents and new combination treatments on phase I studies on solid tumors and pancreatic cancer. *JOP.* 2012; 13(4): 345-8. doi: 10.6092/1590-8577/947. PMID: 22797386.

Для цитирования: Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Волков А.М., Рагино Ю.И. Экспрессия генов биомолекул, ассоциированных с этиопатогенезом атеросклероза, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S): 65-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-65-79

To cite: Semaev S.E., Shakhtschneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Fishman V.S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Volkov A.M., Ragino Yu.I. Expression of genes of biomolecules associated with the etiopathogenesis of atherosclerosis in atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 65-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-65-79

ПРИЛОЖЕНИЕ

к статье С.Е. Семаева, Е.В. Шахтшнейдер, Д.Е. Иванощук, В.С. Фишмана, Я.В. Полонской, Е.В. Каштановой, А.М. Чернявского, И.С. Мурашов, А.М. Волкова, Ю.И. Рагино
«Экспрессия генов биомолекул, ассоциированных с этиопатогенезом атеросклероза, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий»

Молекулярные классы генов, включенных в исследование
Molecular classes of genes included in the study

	Gene (protein)	HPRD (The Human Protein Reference Database) ^a				UniProt (The Universal Protein Resource) ^b		HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) ^c
		Molecular class	Molecular function	Biological process	Localization (Primary + Alternate)	Molecular function	Biological process	Gene groups
1.	<i>CD40LG (CD40 ligand)</i>	Ligand	Receptor binding	Immune response	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily CD molecules
2.	<i>EGF (epidermal growth factor)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Nucleus	Growth factor	–	–
3.	<i>CCL11 (Eotaxin)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Cytoplasm + Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
4.	<i>FGF2 (Fibroblast growth factor 2)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular Nucleus	Developmental protein, Growth factor, Heparin-binding, Mitogen	Angiogenesis, Differentiation	Fibroblast growth factor family
5.	<i>FLT3LG (Fms-related tyrosine kinase 3 ligand)</i>	Ligand	Receptor binding	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	–	Receptor ligands
6.	<i>CX3CL1 (Fractalkine)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	Cell adhesion, Chemotaxis	Chemokine ligands
7.	<i>CSF3 (Granulocyte colony-stimulating factor)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Receptor ligands
8.	<i>CSF2 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	–
9.	<i>CXCL1 (Growth-regulated alpha protein)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Inflammatory response	Chemokine ligands
10.	<i>IFNA2 (Interferon alpha-2)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Antiviral defense	Interferons
11.	<i>IFNG (Interferon gamma)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular + Nucleus	Cytokine	Antiviral defense, Growth regulation	Interferons
12.	<i>IL1A (Interleukin-1 alpha)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Cytoplasm + Extracellular Plasma membrane	Cytokine, Mitogen, Pyrogen	Inflammatory response	Interleukins
13.	<i>IL1B (Interleukin-1 beta)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular + Plasma membrane Cytoplasm Nucleus	Cytokine, Mitogen, Pyrogen	Inflammatory response	Interleukins
14.	<i>IL1RN (Interleukin-1 receptor antagonist protein)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Extracellular space Cytoplasm	–	–	I-set domain containing TIR domain containing CD molecules Interleukin receptors

15.	<i>IL2 (Interleukin-2)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Adaptive immunity, Immunity	Interleukins
16.	<i>IL3 (Interleukin-3)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
17.	<i>IL4 (Interleukin-4)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	B-cell activation	Interleukins
18.	<i>IL5 (Interleukin-5)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
19.	<i>IL6 (Interleukin-6)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Acute phase	Interleukins Interferons Interleukin 6 type cytokine family
20.	<i>IL7 (Interleukin-7)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
21.	<i>CXCL8/IL8 (Interleukin-8)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands Interleukins
22.	<i>IL9 (Interleukin-9)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	–	Interleukins
23.	<i>IL10 (Interleukin-10)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	–	Interleukins
24.	<i>IL12A (Interleukin-12 subunit alpha)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Growth factor	Host-virus interaction	Interleukins
25.	<i>IL12B (Interleukin-12 subunit beta)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	–	Immunoglobulin like domain containing Interleukins
26.	<i>IL13 (Interleukin-13)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	–	Interleukins
27.	<i>IL15 (Interleukin-15)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Membrane fraction + Endosome, Golgi apparatus	Cytokine	–	Interleukins
28.	<i>IL17A (Interleukin-17A)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Adaptive immunity, Immunity, Inflammatory response, Innate immunity	Interleukins
29.	<i>CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
30.	<i>CCL2 (C-C motif chemokine 2)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands

Дифференциальная экспрессия генов в атеросклеротических бляшках

31.	<i>CCL7 (C-C motif chemokine 7)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine, Heparin-binding	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
32.	<i>CCL22 (C-C motif chemokine 22)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis	Chemokine ligands
33.	<i>CCL3 (C-C motif chemokine 3)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
34.	<i>CCL4 (C-C motif chemokine 4)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular + Endoplasmic reticulum Golgi apparatus	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
35.	<i>PDGFA (Platelet-derived growth factor subunit A)_v</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell proliferation; Cell surface receptor linked signal transduction; Cell migration	Extracellular	Developmental protein, Growth factor, Mitogen	–	–
36.	<i>PDGFB (Platelet-derived growth factor subunit B)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Cytoplasm Nucleus	Developmental protein, Growth factor, Mitogen	–	–
37.	<i>CCL5 (C-C motif chemokine 5)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine	Chemotaxis, Inflammatory response	Chemokine ligands
38.	<i>TGFA (Transforming growth factor alpha)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Endoplasmic reticulum + Plasma membrane Cytoplasm Nucleus	Growth factor, Mitogen	–	–
39.	<i>TNF (Tumor necrosis factor)</i>	Ligand	Receptor binding	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily
40.	<i>LTA (Lymphotoxin-alpha)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Plasma membrane Cytoplasm	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily
41.	<i>VEGFA (Vascular endothelial growth factor A)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Developmental protein, Growth factor, Heparin-binding, Mitogen	Angiogenesis, Differentiation	VEGF family
42.	<i>NPPB (Natriuretic peptides B)</i>	Peptide hormone	Peptide hormone	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Hormone, Vasoactive, Vasodilator	–	Neuropeptides
43.	<i>FGL1 (Fibrinogen-like protein 1)</i>	Unclassified	Molecular function unknown	Biological_process unknown	Extracellular + Cytoplasm I	–	Adaptive immunity, Immunity	Fibrinogen C domain containing
44.	<i>CXCL6 (C-X-C motif chemokine 6)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Antibiotic, Antimicrobial, Cytokine, Heparin-binding	Chemotaxis	Chemokine ligands

45.	<i>CXCL16 (C-X-C motif chemokine 16)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	Cytokine	Chemotaxis	Chemokine ligands Scavenger receptors
46.	<i>ESM1 (Endothelial cell-specific molecule 1)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Cytoplasm	–	Angiogenesis	–
47.	<i>FABP3 (Fatty acid-binding protein, heart)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Cytoplasm	–	Transport	Fatty acid binding protein family
48.	<i>FABP4 (Fatty acid-binding protein, adipocyte)</i>	Chaperone	Chaperone activity	Cell communication; Signal transduction	Cytoplasm	–	Transport	Fatty acid binding protein family
49.	<i>TNFSF14 (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 14)</i>	Ligand	Receptor binding	Apoptosis; Signal transduction	Plasma membrane + Cytoplasm	Cytokine	–	Tumor necrosis factor superfamily CD molecules
50.	<i>OSM (Oncostatin-M)</i>	Cytokine	Cytokine activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	Cytokine, Mitogen	Growth regulation	Interleukin 6 type cytokine family
51.	<i>PGF (Placenta growth factor)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, Cytoplasmic vesicle, Plasma membrane	Developmental protein, Growth factor, Heparin-binding, Mitogen	Angiogenesis, Differentiation	VEGF family
52.	<i>TNNI3 (Troponin I, cardiac muscle)</i>	Structural protein	Structural molecule activity	Cell growth and/or maintenance	–	Actin-binding, Muscle protein	–	Troponin complex subunits
53.	<i>PAPPA (Pappalysin-1)</i>	Metallo protease	Metallopeptidase activity	Protein metabolism	Extracellular + Cytoplasm Plasma membrane	Hydrolase, Metalloprotease, Protease	–	Sushi domain containing Pappalysins
54.	<i>CKM (Creatine kinase M-type)</i>	Enzyme: Phosphotransferase	Catalytic activity	Metabolism; Energy pathways	Cytoplasm + Extracellular	Kinase, Transferase	–	–
55.	<i>ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13)</i>	Metallo protease	Metallopeptidase activity	Protein metabolism	Extracellular	Hydrolase, Metalloprotease, Protease	Blood coagulation, Hemostasis	ADAM metallopeptidases with thrombospondin type 1 motif
56.	<i>GDF15 (Growth/differentiation factor 15)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular + Endoplasmic reticulum, Golgi apparatus	Cytokine, Growth factor	–	Transforming growth factor beta superfamily MicroRNA protein coding host genes
57.	<i>sICAM-1 (SICAM-1)</i>	–	–	–	–	–	–	–
58.	<i>MPO (Myeloperoxidase)</i>	Enzyme: Oxidoreductase	Oxidoreductase activity	Metabolism; Energy pathways	Extracellular + Nucleus, Cytoplasm, Endoplasmic reticulum, Azurophil granule	Oxidoreductase, Peroxidase	Hydrogen peroxide	–
59.	<i>MB (Myoglobin)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Sarcoplasm	Muscle protein	Oxygen transport, Transport	–
60.	<i>LCN2 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Extracellular + Secretory granule	–	Apoptosis, Immunity, Innate immunity, Ion transport, Iron transport, Transport	Lipocalins

Differential gene expression in atherosclerotic plaques

61.	<i>SAA1 (Serum amyloid A-1 protein)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Lipid transport; Inflammatory response	Extracellular	Heparin-binding	Acute phase	Receptor ligands
62.	<i>SAA2 (Serum amyloid A-2 protein)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Transport	Extracellular	–	Acute phase	–
63.	<i>VCAM1 (Vascular cell adhesion protein 1)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane + Extracellular	–	Cell adhesion	Ig-like cell adhesion molecule family Receptor ligands C2-set domain containing I-set domain containing CD molecules
64.	<i>SELP (P-selectin)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane	–	Cell adhesion	Sushi domain containing Selectins C-type lectin domain containing CD molecules
65.	<i>A2M (Alpha-2-macroglobulin)</i>	Protease inhibitor	Protease inhibitor activity	Protein metabolism	Extracellular + Cytosol	Protease inhibitor, Serine protease inhibitor	–	C3 and PZP like, alpha-2-macroglobulin domain containing
66.	<i>CFD (Adipsin)</i>	Serine protease	Serine-type peptidase activity	Immune response	Extracellular	Hydrolase, Protease, Serine protease	–	Granule associated serine proteases of immune defence Complement system activation components
67.	<i>ORM1 (Alpha-1-acid glycoprotein 1)</i>	Secreted polypeptide	Defense/immunity protein activity	Immune response	Extracellular	–	Acute phase, Transport	Lipocalins
68.	<i>ORM2 (Alpha-1-acid glycoprotein 2)</i>	Secreted polypeptide	Defense/immunity protein activity	Immune response	Extracellular	–	Acute phase, Transport	Lipocalins
69.	<i>CRP (C-reactive protein)</i>	Complement protein	Complement activity	Immune response	Extracellular + Nucleus	–	Acute phase	Short pentraxins
70.	<i>AHSG (Alpha-2-HS-glycoprotein)</i>	Secreted polypeptide	Defense/immunity protein activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	–	Mineral balance	Cystatins, type 4
71.	<i>FGL1 (Fibrinogen-like protein 1)</i>	Unclassified	Molecular function unknown	Biological_process unknown	Extracellular + Cytoplasm I	–	Adaptive immunity, Immunity	Fibrinogen C domain containing
72.	<i>HP (Haptoglobin)</i>	Transport/cargo protein	Transporter activity	Immune response	Extracellular	Antibiotic, Antimicrobial, Antioxidant, Serine protease homolog	Acute phase, Immunity	Sushi domain containing
73.	<i>SELL (L-selectin)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane	–	Cell adhesion	Sushi domain containing Selectins C-type lectin domain containing CD molecules
74.	<i>PF4 (Platelet factor 4)</i>	Chemokine	Chemokine activity	Immune response	Extracellular	Cytokine, Heparin-binding	Chemotaxis	–

75.	<i>APCS (Serum amyloid P-component)</i>	Secreted polypeptide	Binding	Protein metabolism	Extracellular + Nucleus Cytoplasm	–	–	Short pentraxins
76.	<i>vWF (von Willebrand factor)</i>	Coagulation factor	Protein binding	Protein metabolism	Extracellular + Cytoplasm Endoplasmic reticulum Golgi apparatus Secretory granule	–	Blood coagulation, Cell adhesion, Hemostasis	Receptor ligands
77.	<i>SELE (E-selectin)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Immune response	Plasma membrane + Extracellular Endosome Lysosome	–	Cell adhesion	Sushi domain containing Selectins C-type lectin domain containing CD molecules
78.	<i>FST (Follistatin)</i>	Growth factor	Growth factor activity	Cell communication; Signal transduction	Extracellular	–	–	–
79.	<i>PECAM1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule)</i>	Adhesion molecule	Cell adhesion molecule activity	Cell communication; Signal transduction	Plasma membrane	–	Cell adhesion, Phagocytosis	Immunoglobulin like domain containing Ig-like cell adhesion molecule family CD molecules
80.	<i>PTX3 (Pentraxin-related protein PTX3)</i>	Secreted polypeptide	Defense/ immunity protein activity	Immune response	Extracellular	–	–	Long pentraxins
81.	<i>F3 (Tissue factor)</i>	Coagulation factor	Cofactor binding	Protein metabolism	Plasma membrane	–	Blood coagulation, Hemostasis	CD molecules
82.	<i>THBD (Thrombomodulin)</i>	Cell surface receptor	Receptor activity	Immune response	Plasma membrane + Extracellular	Receptor	Blood coagulation, Hemostasis	C-type lectin domain containing CD molecules
83.	<i>TNNT1 (Troponin T, slow skeletal muscle)</i>	Cytoskeletal protein	Structural constituent of cytoskeleton	Cell growth and/or maintenance	Cytoplasm	Muscle protein	–	Troponin complex subunits

Примечание: a – цит. по [21]; b – The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>; c – HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute: <https://www.genenames.org>.

Note: a – cited by [21]; b – The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*. 2021;49(D1):D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>; c – HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute: <https://www.genenames.org>.