



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-173-183

УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, Е.И. Солонская, А.Ю. Фальковская

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

• В статье описаны основные патогенетические аспекты атерогенеза с фокусом на роль в этом процессе низкоинтенсивного воспаления. Приводятся данные о возможностях прогнозирования сердечно-сосудистых исходов у пациентов с использованием ряда провоспалительных маркеров, а также об эффективности противовоспалительной терапии у данной когорты больных.

Резюме

Хроническое низкоинтенсивное воспаление в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Инициация и прогрессирование атеросклероза ассоциированы с воспалительным ответом на повреждение эндотелия, сопровождающимся повышением циркуляции в крови ряда провоспалительных маркеров. Атерогенное влияние основных факторов риска атеросклероза, таких как артериальная гипертензия, курение, повышенное потребление жиров с пищей, гиподинамия и ожирение, а также психоэмоциональные факторы и нарушение сна, в значительной степени осуществляется посредством этих механизмов. Кроме того, увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов взаимосвязано с возрастанием уровня симпатического тонуса под действием этих факторов риска. В статье описаны соответствующие механизмы атерогенеза и результаты крупных клинических исследований по изучению связи воспалительной активности, оцениваемой по уровню различных провоспалительных маркеров в крови, с риском сердечно-сосудистых осложнений. Приводятся данные о применении противовоспалительных препаратов, таких как канакинумаб, анакинра, тоцилизумаб, колхицин, для улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. Рассматриваются эффективность наноиммунотерапии, при которой мощные противовоспалительные агенты доставляются таргетно к атеросклеротическим бляшкам с использованием наночастиц, а также противовоспалительное действие ренальной денервации за счет симпатолитического эффекта данной процедуры.

Ключевые слова

Атеросклероз • Воспаление • Провоспалительные цитокины • Противовоспалительное лечение

Поступила в редакцию: 19.08.2023; поступила после доработки: 01.10.2023; принята к печати: 16.11.2023

IMMUNOINFLAMMATORY PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

V.F. Mordovin, I.V. Zyubanova, M.A. Manukyan, E.I. Solonskaya, A.Yu. Fal'kovskaya

Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

• The article describes the main pathogenetic aspects of atherogenesis and focuses on the role of low-intensity inflammation in this process. Moreover, the article presents data on the possibilities of predicting cardiovascular outcomes in patients using a number of pro-inflammatory markers, and on the effectiveness of anti-inflammatory therapy in this cohort of patients.

Для корреспонденции: Ирина Владимировна Зюбанова, zyubanovaiv@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Irina V. Zyubanova, zyubanovaiv@mail.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Abstract

Chronic low-intensity inflammation is currently considered one of the most significant risk factors for cardiovascular disease. The initiation and progression of atherosclerosis are associated with an inflammatory response to endothelial damage, accompanied by an increase in number of pro-inflammatory markers blood circulation. The atherogenic effect of the main risk factors for atherosclerosis, such as hypertension, smoking, increased dietary fat intake, physical inactivity and obesity, as well as psychological and emotional factors and sleep disturbance, is mostly carried out through these mechanisms. In addition, proinflammatory cytokines blood levels increase is associated with sympathetic tone level increase under these risk factors influence. The article describes the relevant atherogenesis mechanisms and the results of large clinical trials studying the relationship between inflammatory activity, assessed by the levels of various pro-inflammatory markers, and the risk of cardiovascular complications. Data regarding the use of anti-inflammatory drugs such as canakinumab, anakinra, tocilizumab, colchicine to treat patients with coronary artery disease are given. The efficacy of nano-immunotherapy, when powerful anti-inflammatory agents are target delivered to atherosclerotic plaques using nanoparticles, is considered, as well as the anti-inflammatory effect of renal denervation due to the sympatholytic activity of this procedure.

Keywords

Atherosclerosis • Inflammation • Pro-inflammatory cytokines • Anti-inflammatory treatment

Received: 19.08.2023; received in revised form: 01.10.2023; accepted: 16.11.2023

Список сокращений

вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок	ИМ	– инфаркт миокарда
ДИ	– доверительный интервал	ИЛ	– интерлейкин
ИБС	– ишемическая болезнь сердца		

Хроническое воспаление низкой интенсивности стало важным новым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и концепция, согласно которой существенное значение в патогенезе атеросклероза имеют иммуновоспалительные процессы, в настоящее время является общепризнанной [1, 2]. Инициация и прогрессирование атеросклероза, согласно этой концепции, рассматриваются как воспалительный ответ на повреждение эндотелия, обусловленное основными факторами риска, в том числе артериальной гипертензией, атерогенными липопротеидами, курением и гипергликемией [3].

Эти факторы риска вызывают секрецию как растворимых молекул адгезии, которые облегчают прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам, так и хемотаксических факторов, стимулирующих миграцию иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство. Последующее превращение моноцитов в макрофаги и поглощение ими липопротеинов холестерина представляют собой начальную стадию возникновения атерогенных процессов [4].

Метаплазия гладких миоцитов также может приводить к образованию пенистых клеток, напоминающих макрофаги. Эти клетки могут пролиферировать и вырабатывают макромолекулы внеклеточного матрикса, составляющего большую часть сформировавшейся атеросклеротической бляшки [5]. Атеросклеротические бляшки также содержат

Т-лимфоциты, выступающие маркерами адаптивной иммунной активации [6]. Эти клетки увеличивают сосудистые поражения, поскольку обладают способностью высвобождать провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин (ИЛ) 1 β , 6, 17, фактор некроза опухолей (TNF) α , что дополнительно увеличивает миграцию моноцитов в субинтимальное пространство [7].

Вместе с тем Т-регуляторные лимфоциты, главным регулятором активности которых служит транскрипционный фактор forkhead box protein P3 (FoxP3), обладают иммуносупрессивным действием, препятствуя прогрессированию атеросклероза. Показано, что выраженность атеросклероза коронарных артерий (оцениваемая по индексу Gensini Score) ассоциирована с более низкой интенсивностью флуоресценции FoxP3 в ядрах Т-регуляторных, а также Т-конвекционных лимфоцитов. Интенсивность флуоресценции FoxP3 имела обратные взаимосвязи с индексом Gensini Score, а также многочисленные корреляции с параметрами липидного обмена у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [8].

Атерогенное влияние основных факторов риска в значительной степени реализуется при участии иммуновоспалительных механизмов, сопровождающихся повышением уровней провоспалительных цитокинов в крови.

Артериальная гипертензия, по современным представлениям, рассматривается в качестве хронического низкоинтенсивного воспалительного состояния [2, 9]. Тесная связь между курением, повышением уровней воспалительных маркеров и риском сердечно-сосудистых заболеваний выявлена при проведении обширных проспективных исследований [10]. Усиливают сосудистое воспаление гидрогенизированные трансжиры в диете, низкая физическая активность и ожирение [11, 12]. Существенное значение психоэмоциональных факторов и нарушений сна в патогенезе атеросклероза и возникновении острых коронарных осложнений хорошо известно [13, 14]. Весьма примечательно, что наблюдаемое при этом возрастание уровня симпатического тонуса коррелировало с увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов [15].

Существуют гипотезы о миокардиальной продукции цитокинов под действием избыточного давления на стенку левого желудочка, об экстрамиокардиальной – на фоне тканевой гипоксии и образования свободных радикалов, а также эндотоксиновая концепция атерогенеза. Согласно этой теории, в индуцировании системного воспаления ключевую роль играет кишечный эндотоксин с развитием системной эндотоксемии, показатели которой активно изучаются. Для антиэндотоксиновой защиты с помощью селективной энтеро- и гемосорбции разрабатывается новое поколение средств на основе олигонуклеотидов [16].

Снижение уровня активности провоспалительных цитокинов отмечено также при соблюдении диеты, использовании регулярных физических тренировок и отказе от курения [17]. Аналогичные результаты получены при использовании методов бариатрической хирургии [18]. При изучении связи между активностью воспалительных процессов и последующим возникновением острых коронарных осложнений особое внимание уделялось определению роли провоспалительных цитокинов, хемокинов и растворимых молекул адгезии. Показана предикторная роль эндотелина 1 и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом после чрескожного коронарного вмешательства [19]. Тем не менее результаты этих исследований пока неоднозначны, а сложность определения и высокая стоимость тестов ограничивают возможность их широкого использования. В связи с этим в качестве ключевого показателя характеристики сердечно-сосудистого риска рассматривается высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ).

Наиболее примечательны в этом отношении результаты исследования, включавшего 1 086 практически здоровых мужчин, участвовавших в исследовании «Врачи», у которых исходно было определено содержание вч-СРБ в плазме крови [20].

За более чем 8-летний период наблюдения инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или венозный тромбоз развились у 543 лиц. Проведено их сравнение с таким же количеством людей, сопоставимых по основным клинико-демографическим показателям, у которых сердечно-сосудистых осложнений не было зарегистрировано. Полученные результаты показали, что исходное содержание вч-СРБ в плазме крови было выше у мужчин, перенесших впоследствии ИМ (1,51 и 1,13 мг/л, $p < 0,001$) или ишемический инсульт (1,38 и 1,13 мг/л, $p = 0,02$), но не венозный тромбоз (1,26 и 1,13 мг/л, $p = 0,34$), чем у мужчин без сосудистых осложнений. Также обнаружено, что у мужчин с верхним квартилем показателей вч-СРБ риск ИМ был в три раза выше (относительный риск 2,9; $p < 0,001$), а риск ишемического инсульта – в два раза выше (относительный риск 1,9, $p = 0,02$), чем у мужчин в нижнем квартиле. Также примечательно, что эти показатели риска были стабильными в течение длительных периодов времени, не были связаны с курением и не зависели от других факторов риска, в том числе от нарушений липидного обмена. Аналогичные результаты получены при проведении обсервационных исследований, показавших, что вч-СРБ является более значимым предиктором первых сердечно-сосудистых событий, чем холестерин липопротеидов низкой плотности [21].

Убедительные подтверждения роли иммунновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза получены также при проведении эпидемиологических исследований, позволивших выявить достоверную связь между повышением уровня вч-СРБ и риском возникновения ишемической болезни сердца [22]. Кроме того, была обнаружена связь между повышением уровня вч-СРБ и частотой возникновения внезапной смерти [23]. На основе этих данных Американская кардиологическая ассоциация для индивидуальной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендует использовать вч-СРБ, при этом его значения $<1,0$, $1,0-3,0$ и $>3,0$ мг/л соответствуют категориям низкого, среднего и высокого риска [24].

Уровень вч-СРБ наряду с показателями липидного обмена и полом может использоваться для расчета вероятности наличия у пациента со стабильной ИБС $\geq 70\%$ стеноза коронарной артерии [25]. По данным других авторов, со степенью выраженности ангиографически определяемого коронарного атеросклероза уровни маркеров воспаления коррелируют недостаточно тесно [26], в связи с этим предполагается, что вч-СРБ играет более существенную роль в возникновении нестабильности атеросклеротических бляшек с последующим развитием коронарных осложнений. Основные

аспекты иммуновоспалительного патогенеза атеросклероза представлены на *рисунке*.

Существенное значение при дестабилизации атеросклеротической бляшки с возникновением острых сердечно-сосудистых событий имеет формирование некротического ядра внутри бляшки, состоящего из погибающих иммунокомпетентных клеток [27].

Снижение уровня иммуновоспалительной активности сопровождается развитием процессов стабилизации и макрокальцификации бляшек [28]. Раннее снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема статинов объясняют помимо гиполипидемического также плеiotропными эффектами данной группы препаратов, включая противовоспалительный [29]. В связи с этим крайне важным остается повышение частоты назначения и приверженности пациентов приему статинов, по-прежнему остающихся на неудовлетворительном уровне [30].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные, подтверждающие роль воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений, послужили основанием для проведения исследований с использованием противовоспалительных средств.

Моноклональное антитело к интерлейкину 1β

Канакинумаб является моноклональным антителом к провоспалительному цитокину ИЛ-1β. В рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование с применением канакинумаба был включен 10 061 пациент с перенесенным ранее ИМ и уровнем вч-СРБ 2 мг/л и более. Три группы больных получали канакинумаб подкожно в дозах 50, 150 и 300 мг каждые 3 мес. или плацебо. Первичная конечная точка включала нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистую смерть.

При последующем наблюдении, длившемся в среднем 3,7 года, частота первичной конечной точки составила 4,5 случая на 100 человеко-лет в

группе плацебо, 4,11 случая на 100 человеко-лет в группе 50 мг, 3,86 случая на 100 человек-лет в группе 150 мг и 3,90 случая на 100 человек-лет в группе 300 мг. Отношения рисков по сравнению с плацебо были следующими: в группе 50 мг – 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,80–1,07; $p = 0,30$), в группе 150 мг – 0,85 (95% ДИ 0,74–0,98; $p = 0,021$) и в группе 300 мг – 0,86 (95% ДИ 0,75–0,99; $p = 0,031$).

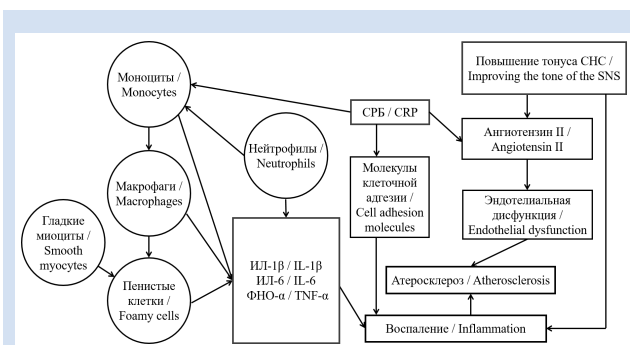
Таким образом, терапия, основанная на подавлении провоспалительного цитокина ИЛ-1β, обладает способностью значительно снижать частоту возникновения повторных сердечно-сосудистых осложнений [31]. Также обнаружено, что назначение канакинумаба пациентам, ранее перенесшим ИМ, приводило к снижению частоты возникновения застойной сердечной недостаточности и смертности от этого осложнения у больных с повышенным уровнем вч-СРБ [32].

Колхицин

Препаратом с высокой противовоспалительной активностью следует считать колхицин. Его эффективность изучена в том числе при проведении рандомизированного двойного слепого исследования с участием пациентов, набранных в течение 30 дней после перенесенного ИМ. Больные были рандомизированы для приема колхицина в низких дозах (0,5 мг один раз в сутки) или плацебо. Первичная конечная точка представляла собой совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин, реанимационной остановки сердца, ИМ, инсульта или срочной госпитализации по поводу стенокардии, ведущей к реваскуляризации коронарных сосудов.

В исследование было включено 4 745 пациентов, в том числе 2 366 больных, получавших колхицин, и 2 379 пациентов группы плацебо. Пациенты наблюдались в среднем 22,6 мес. Первичная конечная точка определена у 5,5% пациентов в группе колхицина по сравнению с 7,1% пациентов в группе плацебо: отношение рисков 0,77 (95% ДИ 0,61–0,96; $p = 0,02$). Соотношение рисков составило 0,84 (95% ДИ 0,46–1,52) для смерти от сердечно-сосудистых причин, 0,83 (95% ДИ 0,25–2,73) для реанимационной остановки сердца, 0,91 (95% ДИ 0,68–1,21) для ИМ, 0,26 (95% ДИ 0,10–0,70) для инсульта и 0,50 (95% ДИ, 0,31–0,81) для срочной госпитализации по поводу стенокардии, ведущей к реваскуляризации коронарных артерий. Полученные результаты показывают, что у пациентов с перенесенным ИМ использование колхицина значительно снижало риск возникновения ишемических сердечно-сосудистых событий [33].

Аналогичные результаты получены при использовании колхицина для лечения пациентов с хроническими формами ИБС. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании



Иммуновоспалительные механизмы атерогенеза

Примечание: ИЛ – интерлейкин; СНС – симпатическая нервная система; СРБ – С-реактивный белок; ФНО – фактор некроза опухолей.

Immuno-inflammatory mechanisms of atherogenesis

Note: CRP – C-reactive protein; IL – interleukin; SNS – sympathetic nervous system; TNF – tumor necrosis factor.

довании первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ, ишемического инсульта или коронарной реваскуляризации. Вторичная конечная точка включала комбинацию сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта. В исследование вошло 5 522 пациента, 2 762 из которых получали колхицин, 2 760 – плацебо. За период наблюдения, составивший в среднем 28,6 мес., первичная конечная точка зарегистрирована у 187 (6,8%) больных в группе колхицина и у 264 (9,6%) в группе плацебо: отношение рисков 0,69 (95% ДИ 0,57–0,83; $p < 0,001$). Вторичная конечная точка зафиксирована у 115 пациентов (4,2%) в группе колхицина и у 157 пациентов (5,7%) в группе плацебо: отношение рисков 0,72 (95% ДИ 0,57–0,92; $p = 0,007$). Полученные результаты убедительно свидетельствуют об эффективности колхицина, используемого для лечения пациентов с хроническими формами ИБС [34]. По мнению ряда авторов, применение колхицина для подавления низкоинтенсивного воспаления представляется наиболее перспективным и требует дальнейшего активного изучения [35].

Блокатор рецепторов интерлейкина 1

Назначение пациентам, госпитализированным по поводу ИМ с подъемом сегмента ST, рекомбинантной формы человеческого антагониста рецепторов ИЛ-1 (анакинра), по данным рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, включавшего 99 пациентов, приводило к снижению уровней вч-СРБ (медиана 67 [межквартильный диапазон 39–120] в группе анакинры и 214 [межквартильный диапазон 131–394] мг/сут/л в группе плацебо, $p < 0,001$) свидетельствующее о значительном снижении системного воспалительного ответа с помощью данного препарата. Это в свою очередь сопровождалось значительным уменьшением, по сравнению с плацебо, показателей летальности и частоты возникновения сердечной недостаточности (9,4 против 25,7%, $p = 0,046$ и 0 против 11,4%, $p = 0,011$ соответственно) [36].

Антитела к рецепторам интерлейкина 6

Эффективность тоцилизумаба, являющегося антителом к рецепторам провоспалительного цитокина ИЛ-6, изучена при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, рандомизированных в среднем через 2 дня после появления симптомов, в виде однократного приема препарата. В результате исследования обнаружено, что средняя площадь под кривой для вч-СРБ была в 2,1 раза выше в группе плацебо, чем в группе тоцилизумаба (4,2 и 2,0 мг/л/ч, $p < 0,001$), а медиана тропонина Т была в 1,5 раза выше в группе плацебо по сравнению с группой тоцилизумаба (234 и 159 нг/л/ч, p

$= 0,007$), что свидетельствует о целесообразности использования препарата для лечения больных с острой коронарной патологией [37].

Для исследования эффективности тоцилизумаба у пациентов после остановки сердца по предполагаемой сердечной причине и проведения первичной реанимации в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование рандомизировали 80 больных 1:1 для однократной инфузии исследуемого препарата или плацебо в дополнение к стандартной терапии. В качестве первичной конечной точки оценивалось снижение вч-СРБ в течение первых 72 ч. Вторичными и основными конечными точками были изменения уровней лейкоцитов, маркеров повреждения миокарда, креатинкиназы, тропонина Т и N-концевого натрийуретического пептида и маркера повреждения головного мозга – нейрон-специфической энолазы. Дополнительное назначение антагониста рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба приводило к снижению уровней вч-СРБ по сравнению с плацебо (–84% (–90%; –76%)), что сопровождалось уменьшением повреждения миокарда и снижением содержания в крови тропонина Т (–38% (–53%; –19%)), свидетельствующим о том, что развитие системного воспаления и повышение уровня ИЛ-6 связаны с тяжестью заболевания и органного повреждения в данной когорте больных [38].

Полипrenoлы

Следует отметить перспективы применения растительных полипrenoлов, противовоспалительная эффективность которых у больных острым коронарным синдромом была документирована в проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 68 пациентов. Полипrenoлы являются предшественниками долихоллов, участвующих в долихолфосфатном цикле. Нарушения в данном цикле приводят к дисбалансу и дефициту гликопротеинов, участвующих в патогенезе многих заболеваний. Пациентов с острым коронарным синдромом, поступивших в первые сутки от начала заболевания, методом конвертов рандомизировали в 2 группы: 1-я в дополнение к стандартной терапии получала отечественный препарат «Ропрен», содержащий полипrenoлы; 2-я – плацебо в течение двух месяцев. В группе исследуемого препарата наблюдалось значимое снижение уровня ИЛ-6 в отличие от группы плацебо [39].

Противовоспалительная терапия с использованием наночастиц

В последние годы успешно разрабатываются нанотехнологические методы таргетного воздействия на активность иммунновоспалительных процессов, обуславливающих развитие атеросклероза. Показано в частности, что наночастица Col-IV ИЛ-10 обеспечивает контролируемую доставку к атеросклеро-

тическим бляшкам мощного противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что предотвращает образование уязвимых бляшек за счет увеличения толщины фиброзной капсулы и уменьшения некротических ядер в атеросклеротических бляшках [40].

Адресная доставка с помощью нанотехнологий доминирующего фактора роста лимфатических сосудов VEGF-C к атеросклеротическим бляшкам позволяет улучшить выживаемость экспериментальных животных [41].

Использование наноиммунотерапии позволяет регулировать передачу сигналов лиганда CD40-CD40 в моноцитах и макрофагах, блокируя взаимодействие CD40 и фактора 6, связанным с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), обладает значительным противовоспалительным эффектом, что обусловлено снижением миграционной способности моноцитов [42]. Наночастицы рекомбинантного липопротеина высокой плотности блокируют взаимодействие CD40 и TRAF6 (TRAF-STOPS), что снижает экспрессию CD40 и интегрин в классических моноцитах и существенно замедляет прогрессирование атеросклероза [43].

Еще одним подходом является разработка нацеленных на коллаген IV наночастиц Col-IV NP для селективной доставки ингибиторов протеина аргининдеиминазы PAD4 в базальную мембрану сосудов, что снижает накопление воспалительных клеток в местах повреждения интимы и сохраняет непрерывность эндотелия [44].

Все эти исследования, несомненно, являются перспективными, однако до начала применения полученных в них результатов в клинической практике пройдет достаточно много времени. В связи с этим значительный интерес вызывают данные, свидетельствующие о том, что течение иммунновоспалительных процессов находится под непосредственным регулирующим влиянием вегетативной нервной системы, при этом непосредственное стимулирующее воздействие на уровни провоспалительных цитокинов оказывает активация симпатической нервной системы [45]. В связи с этим можно

предполагать, что эндоваскулярное влияние на один из компонентов симпатической нервной системы, снижая степень выраженности симпатической гиперактивации, будет угнетать иммунновоспалительные реакции, что, соответственно, окажет благоприятное влияние на течение процессов атерогенеза.

Ренальная денервация

К настоящему времени показано, что ренальная денервация, как процедура с симпатолитическим эффектом, обладает комплексом противовоспалительных эффектов [46–48]. Более того, в ряде исследований продемонстрировано, что супрессия провоспалительной активности после данной процедуры тесно связана с уменьшением выраженности субклинических изменений сосудистой стенки [49, 50]. Вместе с тем до настоящего времени этот аспект проблемы остается недостаточно изученным и представляется перспективным направлением дальнейших исследований.

Таким образом, согласно современным данным, изучение возможностей противовоспалительной терапии представляется крайне перспективным направлением в кардиологии. Рассмотрение атеросклероза как воспалительного заболевания и соответствующий подход к его лечению смогут значительно повысить эффективность терапии и уменьшить риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Конфликт интересов

В.Ф. Мордовин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Зюбанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Манукян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Солонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Фальковская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работы выполнены в рамках государственного задания № 122020300043-1 от 03.02.2022.

Информация об авторах

Мордовин Виктор Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2238-4573

Зюбанова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6995-9875

Author Information Form

Mordovin Victor F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2238-4573

Zybanova Irina V., MD, PhD, Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6995-9875

Манукян Мушег Айкович, кандидат медицинских наук научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3577-1895

Солонская Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9857-4368

Фальковская Алла Юрьевна, доктор медицинских наук заведующая отделением артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5638-3034

Manukyan Musheg A., MD, PhD, Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3577-1895

Solonskaya Ekaterina I., MD, PhD, Junior Researcher at the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9857-4368

Falkovskaya Alla Yu., MD, PhD, Head of the Department of Hypertension, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5638-3034

Вклад авторов в статью

МВФ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗИВ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

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

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

ФАЮ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MVF – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZIV – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

FAYu – contribution to the concept of the study, data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iseme R.A., McEvoy M., Kelly B., Agnew L., Walker F.R., Handley T., Oldmeadow C., Attia J., Boyle M. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(10):1102-1112. doi: 10.1093/cvr/cvx112.
2. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1127-1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
3. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. doi: 10.1038/s41573-021-00198-1.
4. Tabas I., Lichtman A.H. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47(4):621-634. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.008.
5. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
6. Ketelhuth D.F., Hansson G.K. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
7. Svedberg F.R., Williams M. Cellular origin of human cardiac macrophage populations. *Nat Med.* 2018;24(8):1091-1092. doi: 10.1038/s41591-018-0143-2.

8. Кологринова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Харитонов О.А., Трубаева О.А., Кравченко Е.С. Циркулирующие FoxP3+ Т-лимфоциты при хронической ишемической болезни сердца: взаимосвязь с тяжестью атеросклероза и состоянием обмена липидов. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(2):45-51. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51
9. Jayedi A., Rahimi K., Bautista L.E., Nazarzadeh M., Zargar M.S., Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2019;105(9):686-692. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314216
10. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P., Lima J.A., Bluemke D.A., Hundley W.G., Min J.K., Shaw L.J., Lloyd-Jones D.M., Barr R.G., Budoff M.J., Blumenthal R.S., Nasir K. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(3):700-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304562.
11. Della Corte K.W., Perrar I., Penczynski K.J., Schwingshackl L., Herder C., Buyken A.E. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients.* 2018;10(5):606. doi: 10.3390/nu10050606.

12. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.L., Oeltgen P.R. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol.* 2021;154:111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543.
13. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31-40. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert.
14. Lao X.Q., Liu X., Deng H.B., Chan T.C., Ho K.F., Wang F., Vermeulen R., Tam T., Wong M.C.S., Tse L.A., Chang L.Y., Yeoh E.K. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(1):109-117. doi: 10.5664/jcs.m.6894.
15. Castro-Diehl C., Diez Roux A.V., Redline S., Seeman T., McKinley P., Sloan R., Shea S. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2016;39(11):1927-1940. doi: 10.5665/sleep.6218.
16. Рябов В.В., Кретов Е.И., Попов С.В., Хасанов И.Ш., Яковлев М.Ю. Технология коронарного стентирования и роль воспаления в атерогенезе: проблемы и перспективы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021; 20 (1): 200–212. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-200-212.
17. Al Rifai M., DeFilippis A.P., McEvoy J.W., Hall M.E., Acien A.N., Jones M.R., Keith R., Magid H.S., Rodriguez C.J., Barr G.R., Benjamin E.J., Robertson R.M., Bhatnagar A., Blaha M.J. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2017;258:119-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021.
18. Askarpour M., Khani D., Sheikhi A., Ghaedi E., Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019;29(8):2631-2647. doi: 10.1007/s11695-019-03926-0.
19. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология.* 2020;60(8):98-105. doi:10.18087/cardio.2020.8.n966
20. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321(3):129-35. doi: 10.1056/NEJM198907203210301.
21. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65. doi: 10.1056/NEJMoA021993.
22. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321(7255):199-204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.
23. Albert C.M., Ma J., Rifai N., Stampfer M.J., Ridker P.M. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* 2002;105(22):2595-9. doi: 10.1161/01.cir.0000017493.03108.1c.
24. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
25. Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитонов О.А., Винницкая И.В. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(1):4-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-01-01.
26. Zebrack J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D., Anderson J.L.; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):632-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01804-6.
27. Coornaert I., Hofmans S., Devisscher L., Augustyns K., Van Der Veken P., De Meyer G.R.Y., Martinet W. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2018;13(6):477-488. doi: 10.1080/17460441.2018.1457644.
28. Tintut Y., Hsu J.J., Demer L.L. Lipoproteins in Cardiovascular Calcification: Potential Targets and Challenges. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:172. doi: 10.3389/fcvm.2018.00172.
29. Hibbert B., Simard T., Ramirez F.D., Pourdjabbar A., Raizman J.E., Maze R., Wilson K.R., Hawken S., O'Brien E.R. The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(5):491-6. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182a4027f.
30. Серебрякова В.Н., Головина Е.А., Кавешников А.В., Кавешников В.С. Частота назначения и приверженность лечению статинами у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):434-441. doi:10.14341/DM12563
31. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914.
32. Everett B.M., Cornel J.H., Lainscak M., Anker S.D., Abbate A., Thuren T., Libby P., Glynn R.J., Ridker P.M. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation.* 2019;139(10):1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
33. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., López-Sendón J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Grégoire J.C., Lavoie M.A., Dubé M.P., Rhoads D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoA1912388.
34. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., Latchem D., Hoogslag P., Jerzewski A., Nierop P., Whelan A., Hendriks R., Swart H., Schaap P., Kuijper A.F.M., van Hesse M.W.J., Saklani P., Tan I., Thompson A.G., Morton A., Judkins C., Bax W.A., Dirksen M., Alings M., Hankey G.J., Budgeon C.A., Tijssen J.G.P., Cornel J.H., Thompson P.L.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoA2021372.
35. Зыков М.В., Барбараш О.Л. Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(4):606-611. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-06.
36. Abbate A., Trankle C.R., Buckley L.F., Lipinski M.J., Appleton D., Kadariya D., Canada J.M., Carbone S., Roberts C.S., Abouzaki N., Melchior R., Christopher S., Turlington J.,

- Mueller G., Garnett J., Thomas C., Markley R., Wohlford G.F., Puckett L., Medina de Chazal H., Chiabrando J.G., Bressi E., Del Buono M.G., Schatz A., Vo C., Dixon D.L., Biondi-Zoccai G.G., Kontos M.C., Van Tassel B.W. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. doi: 10.1161/JAHA.119.014941.
37. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik T., Aakhus S., Damås J.K., Aukrust P., Wiseth R., Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171.
38. Meyer M.A.S., Wiberg S., Grand J., Meyer A.S.P., Obling L.E.R., Frydland M., Thomsen J.H., Josiassen J., Møller J.E., Kjaergaard J., Hassager C. Treatment Effects of Interleukin-6 Receptor Antibodies for Modulating the Systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial): A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single-Center, Randomized, Clinical Trial. *Circulation.* 2021;143(19):1841-1851. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053318.
39. Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусов В.Б. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сибирский медицинский журнал.* 2018; 33(2): 21–25. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25
40. Kamaly N., Fredman G., Fojas J.J., Subramanian M., Choi W.I., Zepeda K., Vilos C., Yu. M., Gadde S., Wu J., Milton J., Carvalho Leitao R., Rosa Fernandes L., Hasan M., Gao H., Nguyen V., Harris J., Tabas I., Farokhzad O.C. Targeted Interleukin-10 Nanotherapeutics Developed with a Microfluidic Chip Enhance Resolution of Inflammation in Advanced Atherosclerosis. *ACS Nano.* 2016;10(5):5280-92. doi: 10.1021/acsnano.6b01114.
41. Silvestre-Roig C., Lemnitzer P., Gall J., Schwager S., Toska A., Yvan-Charvet L., Detmar M., Soehnlein O. Arterial Delivery of VEGF-C Stabilizes Atherosclerotic Lesions. *Circ Res.* 2021;128(2):284-286. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317186.
42. Lameijer M., Binderup T., van Leent M.M.T., Senders M.L., Fay F., Malkus J., Sanchez-Gaytan B.L., Teunissen A.J.P., Karakatsani N., Robson P., Zhou X., Ye Y., Wojtkiewicz G., Tang J., Seijkens T.T.P., Kroon J., Strokes E.S.G., Kjaer A., Ochando J., Reiner T., Pérez-Medina C., Calcagno C., Fisher E.A., Zhang B., Temel R.E., Swirski F.K., Nahrendorf M., Fayad Z.A., Lutgens E., Mulder W.J.M., Duivenvoorden R. Efficacy and safety assessment of a TRAF6-targeted nanoimmunotherapy in atherosclerotic mice and non-human primates. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(5):279-292. doi: 10.1038/s41551-018-0221-2. Erratum in: *Nat Biomed Eng.* 2018 Aug;2(8):623.
43. Seijkens T.T.P., van Tiel C.M., Kusters P.J.H., Atzler D., Soehnlein O., Zarzycka B., Aarts S.A.B.M., Lameijer M., Gijbels M.J., Beckers L., den Toom M., Slütter B., Kuiper J., Duchene J., Aslani M., Megens R.T.A., van 't Veer C., Kooij G., Schrijver R., Hoeksema M.A., Boon L., Fay F., Tang J., Baxter S., Jongejan A., Moerland P.D., Vriend G., Bleijlevens B., Fisher E.A., Duivenvoorden R., Gerdes N., de Winther M.P.J., Nicolaes G.A., Mulder W.J.M., Weber C., Lutgens E. Targeting CD40-Induced TRAF6 Signaling in Macrophages Reduces Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):527-542. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.055.
44. Molinaro R., Yu M., Sausen G., Bichsel C.A., Corbo C., Folco E.J., Lee G.Y., Liu Y., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G.K., Kloss F., Croce K.J., Farokhzad O.C., Shi J., Libby P. Targeted delivery of Protein Arginine Deiminase-4 inhibitors to limit arterial intimal NETosis and preserve endothelial integrity. *Cardiovasc Res.* 2021:cvab074. doi: 10.1093/cvr/cvab074.
45. Bernstein I.M., Damron D., Schonberg A.L., Sallam R.M., Shapiro R. The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women. *Reprod Sci.* 2009 Oct;16(10):980-5. doi: 10.1177/1933719109338876. Erratum in: *Reprod Sci.* 2014;21(4):543
46. Zaldivia M.T., Rivera J., Hering D., Marusic P., Sata Y., Lim B., Eikelis N., Lee R., Lambert G.W., Esler M.D., Htun N.M., Duval J., Hammond L., Eisenhardt S.U., Flierl U., Schlaich M.P., Peter K. Renal Denervation Reduces Monocyte Activation and Monocyte-Platelet Aggregate Formation: An Anti-Inflammatory Effect Relevant for Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2017;69(2):323-331. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373.
47. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А., Бухарова Э.К. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал.* 2019;34(4):118–127. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127.
48. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Рябова Т.Р., Баев А.Е. Отдаленные результаты ренальной денервации и их половые особенности: данные трехлетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006.
49. Chen H., Wang R., Xu F., Zang T., Ji M., Yin J., Chen J., Shen L., Ge J. Renal denervation mitigates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via the suppression of inflammation. *Am J Transl Res.* 2020;12(9):5362-5380.
50. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Курлов И.О., Баев А.Е. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(5):552–563. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563.

REFERENCES

1. Iseme R.A., McEvoy M., Kelly B., Agnew L., Walker F.R., Handley T., Oldmeadow C., Attia J., Boyle M. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(10):1102-1112. doi: 10.1093/cvr/cvx112.
2. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1127-1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
3. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. doi: 10.1038/s41573-021-00198-1.
4. Tabas I., Lichtman A.H. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47(4):621-634. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.008.
5. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
6. Ketelhuth D.F., Hansson G.K. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668-78. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306427.
7. Svedberg F.R., Guillemins M. Cellular origin of human cardiac macrophage populations. *Nat Med.* 2018;24(8):1091-1092. doi: 10.1038/s41591-018-0143-2.
8. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S. Circulating FoxP3⁺ T-lymphocytes in chronic coronary artery disease: Associations with the severity of atherosclerosis and lipid metabolism. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental*

- Medicine. 2021;36(2):45-51. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-2-45-51 (In Russian)
9. Jayedi A., Rahimi K., Bautista L.E., Nazarzadeh M., Zargar M.S., Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105(9):686-692. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314216
10. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P., Lima J.A., Bluemke D.A., Hundley W.G., Min J.K., Shaw L.J., Lloyd-Jones D.M., Barr R.G., Budoff M.J., Blumenthal R.S., Nasir K. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(3):700-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304562.
11. Della Corte K.W., Perrar I., Penczynski K.J., Schwingshackl L., Herder C., Buyken A.E. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2018;10(5):606. doi: 10.3390/nu10050606.
12. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.L., Oeltgen P.R. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp Gerontol*. 2021;154:111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543.
13. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):31-40. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert.
14. Lao X.Q., Liu X., Deng H.B., Chan T.C., Ho K.F., Wang F., Vermeulen R., Tam T., Wong M.C.S., Tse L.A., Chang L.Y., Yeoh E.K. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):109-117. doi: 10.5664/jcsm.6894.
15. Castro-Diehl C., Diez Roux A.V., Redline S., Seeman T., McKinley P., Sloan R., Shea S. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2016;39(11):1927-1940. doi: 10.5665/sleep.6218.
16. Ryabov V.V., Kretov E.I., Popov S.V., Khassanov I.Sh., Yakovlev M.Yu. Coronary stent technology and the role of inflammation in the atherogenesis: problems and prospects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 200–212. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-200-212. (In Russian)
17. Al Rifai M., DeFilippis A.P., McEvoy J.W., Hall M.E., Acién A.N., Jones M.R., Keith R., Magid H.S., Rodriguez C.J., Barr G.R., Benjamin E.J., Robertson R.M., Bhatnagar A., Blaha M.J. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2017;258:119-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021.
18. Askarpour M., Khani D., Sheikhi A., Ghaedi E., Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(8):2631-2647. doi: 10.1007/s11695-019-03926-0.
19. Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiya*. 2020;60(8):98-105. doi:10.18087/cardio.2020.8.n966 (In Russian)
20. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35. doi: 10.1056/NEJM198907203210301.
21. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65. doi: 10.1056/NEJMoA021993.
22. Danesh J., Whincup P., Walker M., Lennon L., Thomson A., Appleby P., Gallimore J.R., Pepys M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204. doi: 10.1136/bmj.321.7255.199.
23. Albert C.M., Ma J., Rifai N., Stampfer M.J., Ridker P.M. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105(22):2595-9. doi: 10.1161/01.cir.0000017493.03108.1c.
24. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr., Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
25. Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Yu., Zhuravleva O.A., Kharitonova O.A., Vinnitskaya I.V. Metabolic, Inflammatory and Imaging Biomarkers in Evaluation of Coronary Arteries Anatomical Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):4-9. doi:10.20996/1819-6446-2020-01-01. (In Russian)
26. Zebreck J.S., Muhlestein J.B., Horne B.D., Anderson J.L.; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):632-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01804-6.
27. Coornaert I., Hofmans S., Devisscher L., Augustyns K., Van Der Veken P., De Meyer G.R.Y., Martinet W. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(6):477-488. doi: 10.1080/17460441.2018.1457644.
28. Tintut Y., Hsu J.J., Demer L.L. Lipoproteins in Cardiovascular Calcification: Potential Targets and Challenges. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:172. doi: 10.3389/fcvm.2018.00172.
29. Hibbert B., Simard T., Ramirez F.D., Pourdjabbar A., Raizman J.E., Maze R., Wilson K.R., Hawken S., O'Brien E.R. The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(5):491-6. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182a4027f.
30. Serebryakova V.N., Golovina E.A., Kaveshnikov A.V., Kaveshnikov V.S. Prescribing frequency and adherence to statins in outpatients with type 2 diabetes mellitus and comorbid cardiovascular diseases. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5):434-441. doi:10.14341/DM12563 (In Russian)
31. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914.
32. Everett B.M., Cornel J.H., Lainscak M., Anker S.D., Abbate A., Thuren T., Libby P., Glynn R.J., Ridker P.M. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
33. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., López-Sendón J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Grégoire J.C., Lavoie M.A., Dubé M.P., Rhoads D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoA1912388.
34. Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W.,

- Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., Latchem D., Hoogslag P., Jerzewski A., Nierop P., Whelan A., Hendriks R., Swart H., Schaap J., Kuijper A.F.M., van Hessen M.W.J., Saklani P., Tan I., Thompson A.G., Morton A., Judkins C., Bax W.A., Dirksen M., Alings M., Hankey G.J., Budgeon C.A., Tijssen J.G.P., Cornel J.H., Thompson P.L.; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
35. Zykov M.V., Barbarash O.L. Inflammation and Comorbidity. Are There any Chances to Improve the Prognosis in Patients with Extremely High Cardiovascular Risk? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):606-611. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-06. (In Russian)
36. Abbate A., Trankle C.R., Buckley L.F., Lipinski M.J., Appleton D., Kadariya D., Canada J.M., Carbone S., Roberts C.S., Abouzaki N., Melchior R., Christopher S., Turlington J., Mueller G., Garnett J., Thomas C., Markley R., Wohlford G.F., Puckett L., Medina de Chazal H., Chiabrando J.G., Bressi E., Del Buono M.G., Schatz A., Vo C., Dixon D.L., Biondi-Zoccai G.G., Kontos M.C., Van Tassel B.W. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014941. doi: 10.1161/JAHA.119.014941.
37. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik T., Aakhus S., Damås J.K., Aukrust P., Wiseth R., Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171.
38. Meyer M.A.S., Wiberg S., Grand J., Meyer A.S.P., Obling L.E.R., Frydland M., Thomsen J.H., Josiassen J., Möller J.E., Kjaergaard J., Hassager C. Treatment Effects of Interleukin-6 Receptor Antibodies for Modulating the Systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial): A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Single-Center, Randomized, Clinical Trial. *Circulation.* 2021;143(19):1841-1851. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053318.
39. Tsoi E.I., Vyshlov E.V., Trusov V.B. The Using of Polyprenol-Containing Drug in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Siberian Medical Journal.* 2018; 33(2): 21–25. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25 (In Russian)
40. Kamaly N., Fredman G., Fojas J.J., Subramanian M., Choi W.I., Zepeda K., Vilos C., Yu. M., Gadde S., Wu J., Milton J., Carvalho Leitao R., Rosa Fernandes L., Hasan M., Gao H., Nguyen V., Harris J., Tabas I., Farokhzad O.C. Targeted Interleukin-10 Nanotherapeutics Developed with a Microfluidic Chip Enhance Resolution of Inflammation in Advanced Atherosclerosis. *ACS Nano.* 2016;10(5):5280-92. doi: 10.1021/acsnano.6b01114.
41. Silvestre-Roig C., Lemnitzer P., Gall J., Schwager S., Toska A., Yvan-Charvet L., Detmar M., Soehnlein O. Arterial Delivery of VEGF-C Stabilizes Atherosclerotic Lesions. *Circ Res.* 2021;128(2):284-286. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317186.
42. Lameijer M., Binderup T., van Leent M.M.T., Senders M.L., Fay F., Malken J., Sanchez-Gaytan B.L., Teunissen A.J.P., Karakatsanis N., Robson P., Zhou X., Ye Y., Wojtkiewicz G., Tang J., Seijkens T.T.P., Kroon J., Strees E.S.G., Kjaer A., Ochando J., Reiner T., Pérez-Medina C., Calcagno C., Fisher E.A., Zhang B., Temel R.E., Swirski F.K., Nahrendorf M., Fayad Z.A., Lutgens E., Mulder W.J.M., Duivenvoorden R. Efficacy and safety assessment of a TRAF6-targeted nanoimmunotherapy in atherosclerotic mice and non-human primates. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(5):279-292. doi: 10.1038/s41551-018-0221-2. Erratum in: *Nat Biomed Eng.* 2018 Aug;2(8):623.
43. Seijkens T.T.P., van Tiel C.M., Kusters P.J.H., Atzler D., Soehnlein O., Zarzycka B., Aarts S.A.B.M., Lameijer M., Gijbels M.J., Beckers L., den Toom M., Slütter B., Kuiper J., Duchene J., Aslani M., Megens R.T.A., van 't Veer C., Kooij G., Schrijver R., Hoeksema M.A., Boon L., Fay F., Tang J., Baxter S., Jongejan A., Moerland P.D., Vriend G., Bleijlevens B., Fisher E.A., Duivenvoorden R., Gerdes N., de Winther M.P.J., Nicolaes G.A., Mulder W.J.M., Weber C., Lutgens E. Targeting CD40-Induced TRAF6 Signaling in Macrophages Reduces Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):527-542. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.055.
44. Molinaro R., Yu M., Sausen G., Bichsel C.A., Corbo C., Folco E.J., Lee G.Y., Liu Y., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G.K., Kloss F., Croce K.J., Farokhzad O.C., Shi J., Libby P. Targeted delivery of Protein Arginine Deiminase-4 inhibitors to limit arterial intimal NETosis and preserve endothelial integrity. *Cardiovasc Res.* 2021:cvab074. doi: 10.1093/cvr/cvab074.
45. Bernstein I.M., Damron D., Schonberg A.L., Sallam R.M., Shapiro R. The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women. *Reprod Sci.* 2009 Oct;16(10):980-5. doi: 10.1177/1933719109338876. Erratum in: *Reprod Sci.* 2014;21(4):543
46. Zaldivia M.T., Rivera J., Hering D., Marusic P., Sata Y., Lim B., Eikelis N., Lee R., Lambert G.W., Esler M.D., Htun N.M., Duval J., Hammond L., Eisenhardt S.U., Flierl U., Schlaich M.P., Peter K. Renal Denervation Reduces Monocyte Activation and Monocyte-Platelet Aggregate Formation: An Anti-Inflammatory Effect Relevant for Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2017;69(2):323-331. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373.
47. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zyubanova I.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Baev A.E., Manukyan M.A., Buhkarova E.K. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Medical Journal.* 2019;34(4):118–127. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-118–127 (In Russian)
48. Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Yu., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A., Gusakova A.M., Ryabova T.R., Baev A.E. Long-term outcomes of renal denervation and related sex characteristics: data from a three-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4006. doi:10.15829/1560-4071-2021-4006 (In Russian)
49. Chen H., Wang R., Xu F., Zang T., Ji M., Yin J., Chen J., Shen L., Ge J. Renal denervation mitigates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via the suppression of inflammation. *Am J Transl Res.* 2020;12(9):5362-5380.
50. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Rumshina N.I., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Suslova T.E., Gusakova A.M., Kurlov I.O., Baev A.E. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2020;26(5):552–563. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563 (In Russian)

Для цитирования: Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Солонская Е.И., Фальковская А.Ю. Участие иммунновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 173-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-173-183

To cite: Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Solonskaya E.I., Fal'kovskaya A.Yu. Immunoinflammatory processes in the pathogenesis of atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 173-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-173-183