

УДК: 616.13

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-5

Иммуногенетические предикторы атерогенеза: холестерин причина или следствие...?

Тугуз А.Р.¹, Шумилов Д.С.¹, Лысенков С.П.², Ашканова Т.М.³, Муженя Д.В.¹, Ачох З.З.⁴, Джанхот Р.К.⁴, Богус А.А.¹, Пчелинцев М.И.⁵, Цикуниб М.Р.⁶, Гладенький А.А.¹, Байдалакова И.В.¹

1. ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

2. ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

3. ГБУЗ РА «Адыгейская республиканская клиническая больница», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

4. ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер имени М.Х. Ашхамафа», г. Майкоп, Республика Адыгея, Россия

5. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

6. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

Введение: Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной преждевременной смертности, несмотря на антихолестериновую профилактику и применение статинов. Традиционная холестериновая теория атерогенеза, восходящая к работам Н.Н. Аничкова, подвергается критическому пересмотру в свете данных молекулярной биологии и иммуногенетики.

Цель: Оценить роль липопротеинов и их окисленных форм, медиаторов воспаления, НК-клеток и генетических полиморфизмов в иницировании и прогрессировании атеросклероза.

Методы: Анализ литературы (1921–2024 гг.), включая метаанализы, международные обзоры, экспериментальные данные, а также собственные результаты генотипирования 910 жителей Республики Адыгея (475 доноров, 435 пациентов с ЦВА/ИБС). Определяли связь SNP генов цитокинов *IL-1 β* , *IL-17A*, *TNF- α* , *IL-4* с продукцией медиаторов воспаления.

Результаты: Ключевым фактором атерогенеза являются не липопротеины низкой плотности (ЛПНП), а их окисленные модификации (окЛПНП), активно поглощаемые макрофагами через рецепторы-мусорщики. Воспалительные цитокины (*IL-1 β* , *IL-17A*, *TNF- α*) и молекулы адгезии индуцируют трансформацию макрофагов и гладкомышечных клеток в пенные клетки. НК-клетки способны ограничивать прогрессирование атеросклероза, однако дисбаланс их субпопуляций поддерживает хроническое воспаление. Генетический анализ выявил ассоциацию SNP *IL-1 β* (511C), *IL-17A* (197A), *TNF- α* (308G), *IL-4* (589T) с повышенным риском ИБС и ЦВА (OR 2,45–4,67; p<0,05). У больных ИБС и ЦВА отмечена гиперпродукция провоспалительных цитокинов в культуре МНК по сравнению с донорами, при сниженной активности НК-клеток.

Заключение:

Атерогенез является многофакторным процессом, в котором решающую роль играют иммуновоспалительные механизмы и генетическая предрасположенность. Холестерин и ЛПНП не выступают триггерами, а инициаторами служат их окисленные формы, взаимодействующие с клетками иммунной системы. SNP генов провоспалительных цитокинов определяют гиперпродукцию медиаторов и предрасположенность к ССЗ. Выявленные иммуногенетические маркеры могут использоваться для персонализированной оценки риска и профилактики атеросклероза.

Ключевые слова: атерогенез, холестерин, окисленные ЛПНП, цитокины, NK-клетки, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases remain the leading cause of premature mortality despite lipid-lowering prevention and the widespread use of statins. The traditional cholesterol theory of atherogenesis, originating from the works of N.N. Anichkov, is undergoing critical reassessment in light of data from molecular biology and immunogenetics.

Objective: To evaluate the role of lipoproteins and their oxidized forms, inflammatory mediators, NK cells, and genetic polymorphisms in the initiation and progression of atherosclerosis.

Methods: A literature analysis (1921–2024) was conducted, including meta-analyses, international reviews, experimental data, as well as original genotyping results of 910 residents of the Republic of Adygea (475 donors, 435 patients with cerebrovascular disease (CVD) / coronary heart disease (CHD)). Associations of cytokine gene SNPs (*IL-1 β* , *IL-17A*, *TNF- α* , *IL-4*) with the production of inflammatory mediators were assessed.

Results: The key factor in atherogenesis is not low-density lipoproteins (LDL), but their oxidized modifications (oxLDL), which are actively taken up by macrophages via scavenger receptors. Proinflammatory cytokines (*IL-1 β* , *IL-17A*, *TNF- α*) and adhesion molecules induce the transformation of macrophages and smooth muscle cells into foam cells. NK cells are capable of limiting the progression of atherosclerosis; however, an imbalance of their subpopulations sustains chronic inflammation. Genetic analysis revealed an association of SNPs *IL-1 β* (511C), *IL-17A* (197A), *TNF- α* (308G), and *IL-4* (589T) with an increased risk of CHD and cerebrovascular disease (OR 2.45–4.67; $p < 0.05$). In patients with CHD and cerebrovascular disease, hyperproduction of proinflammatory cytokines in mononuclear cell cultures was observed compared with donors, along with reduced NK cell activity.

Conclusion: Atherogenesis is a multifactorial process in which immunoinflammatory mechanisms and genetic predisposition play a decisive role. Cholesterol and LDL are not triggers; the initiators are their oxidized forms interacting with immune system cells. SNPs of proinflammatory cytokine genes determine hyperproduction of mediators and susceptibility to CVD. The identified immunogenetic markers may be used for personalized risk assessment and prevention of atherosclerosis.

Keywords: atherogenesis, cholesterol, oxidized LDL, cytokines, NK cells, SNP, cardiovascular disease.

Введение

Преждевременная (до 70 лет) смертность населения многих стран мира в XXI веке обусловлена не инфекционными, а в большей степени болезнями системы кровообращения (БСК). В 95% случаев сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) с наследственной предрасположенностью развиваются при атеросклеротических поражениях коронарных,

цереброваскулярных, других артерий. Но, несмотря на рекомендуемые ВОЗ меры первичной профилактики, основанные на антихолестериновых подходах, назначении статинов уже с 10-летнего возраста, соблюдении здорового образа жизни и т.д., распространенность БСК в мире продолжает неуклонно расти. Эта тенденция диктует необходимость новых подходов к исследованию причинно-следственных связей в развитии ССЗ с использованием современных достижений генетики и молекулярной биологии.

Холестериновая теория атерогенеза Н.Н. Аничкова (1921г.) не сдает позиций и в XXI в., активно поддерживается ВОЗ, Всемирной федерацией сердца (World Heart Federation - WHF), Европейским обществом атеросклероза (European Society of Atherosclerosis - EAS). Из отчёта ВОЗ (11.06.2021 г.) следует, что «...холестерин является ключевым компонентом в развитии атеросклероза < ... >, повышение холестерина в крови определяет 18% всех случаев ССЗ».

Однако, в многоцентровом, рандомизированном исследовании первичной профилактики ССЗ средиземноморской диетой PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea, Испания), включавшем 6901 участников с избыточной массой тела, ожирением, в течение 5 лет, даже при употреблении оливкового масла первого отжима, не смогли оценить риски наступления БСК по уровню триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой, низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) и ремнантного холестерина (Langsted, A., et al. 2022).

Опровержение триггерной роли холестерина в атерогенезе.

Вопреки широко распространенному мнению о триггерной роли холестерина, новый обзор исследований последних пятидесяти лет, подготовленный международной группой врачей и опубликованный в «Expert Review of Clinical Pharmacology», бросает вызов уверенности в том, что «плохой» холестерин - ЛПНП, инициируют атерогенез и ССЗ. 17 независимых кардиологов-экспертов из США, Швеции, Великобритании, Италии, Ирландии, Франции, Японии и др. стран, анализируя истории болезни 1,3 миллиона пациентов, не обнаружили никаких доказательств связи между высоким уровнем общего, «плохого», «ремнантного» холестерина и ССЗ. По утверждению экспертов, представление о холестерине как «ключевом компоненте в развитии атеросклероза» основано на «вводящей в заблуждение статистике, исключении неудачных испытаний, игнорировании многочисленных противоречивых наблюдений» (Ravnskov U. et al., 2018).

Холестерин в составе липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП), обеспечивает устойчивость клеточных мембран в широком интервале температур, выработку надпочечниками стероидных гормонов (кортизола, альдостерона, половых гормонов - эстрогенов, прогестерона, тестостерона), витамина D, жёлчных кислот и т.д. В системном кровотоке ЛПВП выполняют важнейшую транспортную функцию.

Попытки реабилитации холестерина в развитии атеросклероза предпринимались еще в начале XX века (Haverich A. et al., 2019). Авторы утверждают, что атеросклероз не является прямым следствием гиперхолестеринемии. Ключевую роль в формировании атеросклеротических бляшек и «пенистых клеток» играют не нативные, а окисленные липопротеины низкой плотности (окЛПНП), что доказано иммуногистохимическими методами. За захват разных форм ЛПНП отвечают разные рецепторы: апо-В,Е-рецепторы утилизируют физиологические ЛПНП, а рецепторы-мусорщики (scavenger receptors, SR, например, MSR1) с высоким сродством поглощают окЛПНП. Этот процесс происходит в десятки раз быстрее, что и является одним из молекулярных механизмов развития атеросклероза (Singh V. et al., 2009). Рецепторы-мусорщики представлены большим

семейством (более 30 представителей) и связывают не только окЛПНП, но и другие патологические структуры, такие как гликированные белки и апоптотические клетки. Однако, в отличие от других рецепторов распознавания паттернов, SR не всегда запускают острое воспаление (Steinbrecher U.P. et al., 1999).

Макрофаги и другие клетки поглощают окЛПНП посредством таких макрофагальных рецепторов мусорщиков (MSR) как CD36, SR-A и LOX-1 (лектин-подобный рецептор окЛПНП-1), экспрессируемый преимущественно эндотелиоцитами, макрофаги и участвующий в эндотелиальной дисфункции. Трансформированные макрофаги, активно поглощая окЛПНП с выраженными атеро- и аутоантигенными свойствами, индуцируют локальный иммунный ответ. Концепция ключевой роли окЛПНП как инициаторов и индукторов атерогенеза получает признание в XXIв. (Закирова Н.Э. и др., 2007; Донцов, А.В. и др., 2014).

При альтернативном сплайсинге генов MSR1B транскрибируются три функционально различающиеся изоформы 1,2,3-MSR1, экспрессируемые макрофагами, дендритными клетками, индуцирующими атерогенез, болезнь Альцгеймера, иммунные реакции. Эндоцитоз окЛПНП опосредуют 1-,2-MSR1 изоформы, а 3-MSR1, при нарушении внутриклеточного процессинга, связывается эндоплазматической сетью, ингибирует активные 1-;2-изоформы MSR1 и блокирует интернализацию окЛПНП (Dai Y. et al., 2013). В отличие от «классических» апо-В,Е-рецепторов, уровни MSR не регулируются содержанием холестерина в клетке, а окЛПНП индуцируют оверэкспрессию 1-,2-MSR1. Непрерывный эндоцитоз холестерин-богатых модифицированных окЛПНП посредством MSR1 способствует избыточному поступлению окисленного холестерина в макрофаги и трансформации их в ПК. Формирование холестериновых бляшек может сопровождаться воспалением, отложением кристаллов холестерина в субэндотелиальном слое, развитием БСК (Dai Y. et al., 2013).

Гладкомышечные клетки, инкубированные *in vitro* с окЛПНП больных, но не здоровых доноров, также трансформируются в пенистые клетки (DA Kashirskikh, 2023). Присутствие *in vivo* цитокинов, по данным DA Kashirskikh с соавт. (2023г.), ускоряет этот процесс (DA Kashirskikh, 2023). Структурно-функциональные изменения окЛПНП при этом сопровождаются повышением в них соотношений холестерина/белка, изменением размеров/плотности. Т.о., не сам холестерин и ЛПНП, а их окисленные и структурно-модифицированные компоненты инициируют атерогенез. В крови больных ИБС с возрастанием концентрации маленьких плотных ЛПНП (мпЛПНП), обогащенных холестерином и ТГ, снижается устойчивость общей фракции ЛПНП к окислению. Отрицательный заряд, высокое сродство к MSR макрофагов обуславливает атерогенные свойства ок/мпЛПНП (Poznyak A. V. et al., 2021).

Окислительную модификацию ЛПНП вызывают множество эндо- и экзогенных факторов, способствующих изменению структуры, свойств составляющих их липидов и белков: катионы металлов (Cu^{2+} , Fe^{2+}), пероксильные и гидроксильные радикалы, альдегиды, липоксигеназы, а также медиаторы острого и хронического воспаления - цитокины. В опытах *in vitro* установлено, что цитокины/интерлейкины (IL) способны индуцировать синтез окЛПНП лимфоцитами, нейтрофилами, гладкомышечными (ГМК) и эндотелиальными клетками, но в большей степени макрофагами. Более того, не только в тромбоцитах, активированных клетках эндотелия, макрофагах, но и в самих пенистых клетках миоинтимацитарного происхождения экспрессируются гены тромбоцитарного фактора роста- α (ТФР- α) – мощного хемоаттрактанта миоцитов, способствующего аутокринному поддержанию пула атером (Зайчик А.Ш., 2000 г.).

Т.о., основные этапы развития атеросклероза с накоплением ПК и формированием атером протекают при непосредственном участии медиаторов иммунной системы: а) активация макрофагов и окисление ЛПНП; б) приток миоцитов в интиму медиа; в) модификация макрофагов/ГМК в ПК, интенсивно экспрессирующие SR; г) аутокринная регуляция пролиферации клеток, д) синтез белков и протеогликанов соединительной тканью в миоинтимацитах (Зайчик А.Ш., 2000 г.).

Клеточно-зависимая окислительная модификация ЛПНП подтверждена экспериментально, но наиболее вероятными индукторами окисления могут быть сами макрофаги, активно продуцирующие супероксид анион, ОН-радикал, H₂O₂, гидроперекиси и NO-радикалы, широкий спектр цитокинов – медиаторов острого и хронического воспаления (Kubo I. et al., 2006).

Медиаторы воспаления, молекулы адгезии в атерогенезе.

Участие низкомолекулярных, сигнальных молекул - цитокинов (интерлейкинов - IL) в регуляции гемо-, иммуно-, ангио-, онко-, атерогенезе и т.д., запускающих и способных длительно поддерживать базовую воспалительную реакцию (БВР), обсуждается в многочисленных исследованиях (Душкин М.И., 2006; Chaplin D.D., 2010; Душкин М.И., 2011; Lopez-Castejon G., 2011; Петрищев Н.Н., и др., 2014; Аймагамбетова А.О., 2016; Dewey F.E. et al., 2017; Yang D. et al., 2017; Кремнева, Л.В., 2021). Трансформация иммунно-воспалительных процессов индуцирует развитие и прогрессирование системных патологических процессов. При атеросклерозе гиперпродукция/дисбаланс провоспалительных цитокинов, окислительная модификация ЛПНП, оверэкспрессия молекул межклеточной адгезии интегринов (ITG), селектинов (SEL), приводят к экспансии ПК в эндотелии сосудов, образованию атером (Аймагамбетова А.О., 2016). Механизм окисления ЛПНП цитокинами включает индукцию провоспалительных процессов, которые активируют клетки, производящие активные формы кислорода макрофаги, стимулируют ферменты, участвующие в окислительном стрессе, например, миелопероксидазу, усиливая тем самым модификацию ЛПНП.

Медиаторы воспаления, активируя синтез липидов, влияют и на перераспределение холестерина в цитоплазматической мембране и внутриклеточном пространстве. *In vitro* стимулирующий дозо-зависимый эффект цитокинов на синтез этерифицированного холестерина и триглицеридов в макрофагах наблюдается уже после 24-часовой инкубации клеток с рекомбинантным фактором некроза опухоли (TNF-α), IL-1β (Душкин М.И., 2011). Основными участниками атерогенеза, стимулирующими трансформацию ГМК/макрофагов в ПК являются медиаторы воспаления первой волны IL-17, TNF; IL-1; IL-6, запускающие каскады реакций в сосудистом русле с участием молекул адгезии интегринов (ITG), селектинов (SEL), уровни экспрессии которых регулируются однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) соответствующих генов.

ITG, SEL стимулируют интравазацию и дифференцировку моноцитов в макрофаги, которые в свою очередь продуцируют провоспалительные медиаторы. Стимуляция *in vitro* эндотелиоцитов TNF-α или IL-1 через 4-12 часов запускает и поддерживает экспрессию эндотелиального селектина на протяжении 24 часов. Эскалация воспалительных процессов, сопровождающих атерогенез, стимулирует оверэкспрессию факторов, длительно поддерживающих патологические процессы. Под влиянием медиаторов иммунной системы в интиму сосудов мигрируют ГМК, способные к трансформации в ПК. (Душкин М.И., 2006). Атерогенные липиды связываются с рецепторами окЛПНП, экспрессируемыми эндотелиоцитами, макрофагами и поглощаются клетками пино- и фагоцитозом. Отток холестерина регулируют ЛПВП, белками-переносчики ABCA1, ABCG1, SR-BI.

Дисбаланс регуляции метаболизма холестерина способствует экспансии ПК, формированию атеросклеротических бляшек, образованию кристаллов холестерина в эндотелии сосудов и повышает риск развития БСК (Кремнева, Л.В., 2021).

НК-клетки и атерогенез.

Препятствуют избыточному накоплению в интиме сосудов ПК, образованию холестеринových-бляшек натуральные киллерные клетки (Natural killer - НК), способные утилизировать клетки-мишени преимущественно апоптозом, перфорин и гранзим-В зависимым способом, (Ji A. et al., 2011). Инфильтрации окЛПНП и отложению холестерина в субэндотелиальном слое сосудов препятствуют и цитокины, вырабатываемые НК. *In vitro* TNF α , IFN- γ усиливают индуцированный апоптоз ПК, образующихся из ГМК (Хотина В.А. и др., 2020). К специализированным рецепторам апоптоза - death receptors (DR) относят растворимые/мембранно-связанные рецепторы (TNFR1), FasR, DR3 и др., лигандами которых является сам TNF - фактор некроза опухоли, лимфотоксин альфа, FasL, CD178, dDR3L.

В зависимости от спектра продуцируемых цитокинов и степени экспрессируемых кластеров дифференцировки (CD16 и CD56) в периферической крови иммунофенотипируют несколько функционально различающихся субпопуляций НК с повышенной (hi) и низкой (lo) экспрессией CD16/CD56 маркеров. До 95% НК-клеток периферической крови экспрессируют CD16^{hi} маркер. CD56^{lo}CD16^{hi} субпопуляция с выраженной цитотоксичностью, продуцирует больше гранзима-В, утилизируя ПК. Но в атерогенез вовлечена и CD56^{hi}CD16^{lo} субпопуляция НК со слабой киллерной, но мощной цитокинпродуцирующей активностью, длительно поддерживающей хроническое воспаление при ССЗ (Куяв Т. et al., 2017).

Изменение общего пула и дисбаланс фенотипически различающихся субпопуляций циркулирующих НК-клеток в клинических исследованиях соотносят с высоким риском развития атеросклероза. Xiong X. et al., 2023г., обнаружившие повышение количества Т-киллеров с CD3⁺CD56⁺ фенотипом, ассоциированное с воспалительной средой при ИБС, подтверждают роль CD56⁺ маркера в гиперпродукции медиаторов воспаления и развитии атеросклероза коронарных артерий. Но, отмечая участие НК в воспалении, некоторые авторы подчеркивают отсутствие каузальной роли НК-клеток при ИБС.

Атерогенные эффекты могут быть обусловлены дисбалансом CD56^{lo}CD16⁻/CD56^{hi}CD16⁻ субпопуляций НК с преобладанием CD56^{hi}CD16^{lo}-фенотипа, индуцирующего и длительно поддерживающего атерогенез: экспансию нагруженных окЛПНП макрофагов/ПК в сосудах, формирование АБ. Противоречивые суждения о роли НК-клеток и соотношений их субпопуляций при атерогенезе обусловлены тем, что они не экспрессируют специфичные только для них поверхностные антигены (Куяв Т. et al., 2017; Xiong X. et al., 2023)

Генетические предикторы атерогенеза.

Генетическую предрасположенность к ССЗ доказали М.С.Браун и Д.Л.Голдстайн (1973-1978гг.), исследовавшие механизм атерогенеза, обусловленный блокированием клеточных рецепторов ЛПНП (Нобелевская премия 1985 г.). На модели кроликов линии «Ватанабе» с отсутствием рецепторов ЛПНП и чрезвычайно высоким уровнем эндогенного холестерина крови (>500 мг/дл, при норме 40–60 мг/дл), в течение первых месяцев жизни они наблюдали у подопытных животных развитие тяжелого атеросклероза, морфологически идентичного человеческому, а ИБС с типичными ксантомными узелками на лапах – уже в пятимесячном возрасте (Малышев С.А., Литвинов А. В., 2010).

В 2007г. идентифицирован первый геномный локус (*9p21.3*) предрасположенности к атеросклерозу коронарных артерий, острому инфаркту миокарда (ОИМ), не зависящему

от дислипидемии, гипертензии, ожирения или диабета. Небольшой участок (58 kb) короткого плеча 9-й хромосомы не содержит белок-кодирующие гены, но атеросклеротические ткани/клетки экспрессируют высокие уровни ANRIL, влияющего на клеточную пролиферацию, дестабилизацию атеросклеротических бляшек (Broadbent H.M. et al., 2008; Buysschaert I. et al., 2010; Schunkert H. et al., 2011).

Однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism) SNP локуса *9p21.3*, регулирующие экспрессию циклинзависимой киназы РНК (*CDKN2B-AS*), сопряжены с тяжестью и характером атеросклеротического поражения коронарных сосудов, множеством заболеваний (ИБС, диабет, ЗНО и др.), ожидаемой продолжительностью жизни. Риск многосудистого и проксимального типа поражения коронарных артерий, стеноз ствола левой коронарной артерии ассоциирован с носительством *G* аллели (*rs10757278*), а SNP (*rs1333049*) *9p21.3* локуса - с тяжестью течения коронарного атеросклероза (Schunkert H. et al., 2011). SNP локуса *9p21.3* влияют не только на степень выраженности, но и на темпы прогрессирования коронарного атеросклероза (Schunkert H. et al., 2011). Аналогичные выводы о роли *9p21.3* локуса в развитии ССЗ получены в крупнейшем мета-анализе, основанном на 20 независимых исследованиях. Результаты клинических и ангиографических данных также подтвердили ассоциацию локуса *9p21.3* с риском развития и тяжестью течения коронарного атеросклероза (Patel J.V. et al., 2010; Chan D.C. et al., 2016). По сравнению с локусом *9p21.3*., белоксинтезирующие гены, регулирующие липидный обмен, функции эндотелия и т.д., достоверно не ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ.

Спейсерные участки с повторяющимися последовательностями нуклеотидов включают большую часть геномной ДНК эукариот. Мутации, SNP ДНК спейсеров ассоциированы с ССЗ, влияют на сайты связывания, процессинг, эволюцию микро-РНК (miРНК), изменяя их биологические функции. Многочисленные SNP выявлены в спейсерах ДНК генов цитокинов, их рецепторных субъединиц, молекул адгезии и др. факторов высокого риска развития ССЗ (Guiblet W.M. et al., 2021). Но более информативны SNP спейсерных некодирующих регионов ДНК эукариот, расположенных между генами РНК, обеспечивающими точность транскрипции tandemно повторяющихся генов. В регуляции экспрессии целевых генов и развитии ССЗ также вовлечены короткие одноцепочечные (≈ 22 нуклеотидов) микро-РНК), подобно транскрипционным факторам регулирующие спаривание оснований с комплементарными последовательностями 3'-нетранслируемой области (3'UTR) генов-мишеней (Filipowicz W. et al., 2008).

Экспериментально установлены генные кластеры, активируемые при дифференцировке моноцитов в макрофаги. Так, макрофаг-колониестимулирующий фактор (M-CSF) трехкратно повышает уровни экспрессии 868 транскриптов ($\approx 2,2\%$ от общего транскриптома), различающихся динамикой и продолжительностью активации. При этом экспрессируются 390 генов белков ($\approx 1\%$) первого кластера, регулирующих клеточный цикл: циклины, функционально связанные с циклинзависимой киназой 1 CDKN2B белки, хемокины, кластеры генов лейкоцитарных антигенов (HLA) и т.д. (Filipowicz W., et al., 2008). 478 генов ($\approx 1,2\%$) транскриптома второго кластера, активированные в процессе дифференцировки макрофагов, по данным Martinez и др. (2024 г.), несмотря на значительные изменения интенсивности, сохраняют способность к экспрессии и в зрелых макрофагах. Это гены цитокинов *IL-1 β* , *IL-8*, *ApoE* и др. участников индукции и поддержания функциональных свойств макрофагов.

Наиболее выраженные изменения отмечены при экспрессии генов, участвующих в липидном обмене (Filipowicz W. et al., 2008). Инкубация макрофагов с окисленными и/или ацетилованными ЛПНП in vitro влияет на транскриптом экспрессией нескольких сотен

генов метаболизма липидов и врожденного иммунитета, непосредственно вовлеченных в процессы воспаления. Примечательно, что 9 генов *IL7R*, *IL7*, *TIGIT*, *CXCL8*, *F2RL1*, *TSPYL2*, *ANXA1*, *DUSP1*, *IL15*, непосредственно не участвующие в метаболизме холестерина, тем не менее регулирует его накопление макрофагов. А 7 из 9 этих генов вовлечены в иммунный ответ. Т.о. взаимодействие макрофагов с цитокинами активирует транскрипцию генов, влияющих на метаболизм холестерина и внутриклеточное накопление окЛПНП (Аширбеков Е.Е. и др., 2018).

При анализе больших данных выявлены многочисленные факторы повышенного риска развития атеросклероза, но большей частью это медиаторы иммунной системы - цитокины. Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ИБС, ИМ включают гены медиаторов иммунной системы-интерлейкинов (*IL*): *IL-10*; *-15*; *-17*; *-18*; *-27*; *TNF- α* и т.д. (Orekhov A.N. et al., 2018). По данным научных публикаций PubMed, атеросклероз, ИБС, ИМ, преимущественно ассоциированы с генами, регулирующими воспаление. Атеросклероз сопровождается активацией генов практически тех же цитокинов: *IL-10* *-15*; *-17A*; *-18*; *-27*; *-32*; включая молекулы межклеточной адгезии *ICAM1* (Intercellular Adhesion Molecule); MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor); *MHC* (Major Histocompatibility Complex, Class I); матриксных металлопротеиназ (*MMP8*); ядерного фактора *NFE2L2* (Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 2); белков семейства липокалина (*LCN2*), способных связывать, транспортировать небольшие липофильные вещества: свободные жирные кислоты, ретиноиды, арахидоновую кислоту, стероиды; Крупнель-подобный фактор 2 (*KLF2*), участвующий в биохимических процессах адипогенеза и относящийся к транскрипционным факторам цинковых пальцев (Orekhov A.N. et al., 2018).

При ИБС преимущественно активированы гены *IFN- γ* интерферона; *IRF8*-фактора регуляции 8 интерферона; *IL-1B*; рецепторы (R ρ) цитокинов: *IL-1*;*-4*; *-6R*; *-10*; *-15*; *-18*; *-37*. ИМ ассоциирован с медиаторами воспаления, молекулами межклеточной адгезии и др.: *IL-12B*; *-18*; *-19*; *-4*; *-6*; рецептором *IL6-IL6R*; *ILF3-Interleukin Enhancer Binding Factor*; *ICAM1-1*; *MBL2* (Mannose Binding Lectin) 2 – маннозо-связывающим лектином. В целом, развитие ССЗ неразрывно сопряжено с активацией генов медиаторов иммунной системы – интерлейкинов широкого диапазона функций.

Уровни экспрессии медиаторов воспаления определяются SNP и генетическими вариациями внутри кластеров генов. SNP гена рецепторного антагониста *IL-1* (*IL-1Ra*) способствуют развитию атеросклероза сонной артерии, ИМ, а SNP гена *IL-6* ассоциированы с атеросклерозом периферических и сонных артерий. Гиперпродукция *IL-18* повышает риск развития атеросклероза/ИБС. *A4259G*, *G1082A*, *C592A* и *G2849A* полиморфизмы гена *IL-10* типированы при атеросклерозе коронарных и цереброваскулярных артерий. *TNF- α* вызывает эндотелиальную дисфункцию, коагуляцию, инсулинорезистентность, нарушает липидный обмен. Несмотря на это, роль полиморфизмов генов и рецепторов *TNF* при атеросклеротических заболеваниях долгое время оставалась спорной.

Связь кардиоваскулярных заболеваний с иммунной системой подтверждается участием в развитии воспаления факторов неспецифической резистентности - Toll-подобных рецепторов (TLR), распознающих патогены и активирующих воспаление. При атеросклерозе повышается экспрессия *TLR* эндотелиоцитами, макрофагами. Носительство *A299G* полиморфизма гена *TLR* снижает риск атеросклероза сонных артерий (Петрищев Н.Н., и др., 2014; Dewey F.E. et al., 2017).

Триггерная роль медиаторов иммунной системы в атерогенезе.

В 2006 г. Душкин М.И. с соавт. экспериментально подтвердили, что именно макрофаги, продуцирующие высокие уровни медиаторов острого и хронического

воспаления, индуцируют образование и последующее поглощение атерогенных окЛПНП. На модели асептического воспаления при введении в брюшную полость мышей зимозана показано образование ПК. Еще более убедительные доказательства представлены в экспериментах *in vitro* с выпадением кристаллов холестерина при введении в сыворотку только цитокинов (Душкин М.И., 2006).

Активацию и трансформацию макрофагов в сосудистой стенке могут провоцировать целый ряд соединений, обнаруженных в атеросклеротических бляшках: липополисахариды (ЛПС), иммунные комплексы, белки теплового шока, факторы системы комплемента, лектины, ростовые факторы, окЛПН, тромбоцитарные факторы, активные радикалы кислорода, эйкозаноиды, белки, некоторые вирусы и т.д. Каждый из этих факторов способен индивидуально или в сочетании с другими стимулировать иммунную систему. В свою очередь, активированные макрофаги секретируют в субэндотелиальное пространство более двухсот биологически активных субстанций, включая стимуляторы иммунных процессов.

Цитокины не без оснований претендуют на ведущую роль в атерогенезе, что подтверждается экспериментальными исследованиями: при инкубации *in vitro* с окЛПНП макрофаги экспрессируют порядка десяти генов, семь из которых имеют непосредственное отношение к воспалению (Петрищев Н.Н., и др., 2014; Dewey F.E. et al., 2017). Это гены про- и противовоспалительных медиаторов иммунной системы. Но отсутствие неоспоримых доказательств участия цитокинов и их рецепторных субъединиц в развитии атеросклероза магистральных сосудов обусловлено тем, что детектируемые в образцах сывороток доноров и больных ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, цереброваскулярным атеросклерозом, концентрации свободных медиаторов иммунной системы достоверно не различаются и редко превышают нижнюю границу чувствительности используемого метода иммуноферментного анализа - сэндвич ИФА. Выявить маркеры высокого риска развития атеросклероза коронарных, цереброваскулярных сосудов в образцах сывороток больных не удастся. Как индуцибельные сигнальные молекулы - цитокины, синтезируемые в избыточных количествах, продуцируются быстро, запуская внутриклеточные сигнальные пути, влияющие на синтез важных компонентов воспалительного процесса, но очень быстро элиминируются из системного кровотока почками и печенью. Длительная персистенция медиаторов воспаления - цитокинов чревата пирогенным эффектом, острыми нарушениями гемодинамики, индукцией выработки белков острой фазы гепатоцитами, мультиорганными поражениями при токсико-септических осложнениях (Chaplin D.D., 2010; Lopez-Castejon G., 2011; Yang D. et al., 2017).

Поэтому уровни циркулирующих в крови свободных цитокинов в норме и при многих патологических состояниях в медико-биологических исследованиях часто не превышают 100 пкг/мл (пикограммовые количества - пкг/мл, pg/ml). Сывороточные концентрации цитокинов – интегральный показатель, который определяется не только уровнем продукции самих цитокинов, но и экспрессией мембранно-связанных (mRp), растворимых (sRp) рецепторов, а также рецепторных антагонистов (Rpа), связывающих избыточные количества медиаторов для ограничения их системного действия. Это защитное приспособление т.к. при развитии системной воспалительной реакции (острофазном ответе) цитокины оказывают влияние практически на все системы организма. Но при определенных условиях медиатор-рецепторные комплексы способны диссоциировать, локально высвобождая высокие концентрации медиаторов острого и хронического воспаления, запуская патологические процессы (Lopez-Castejon G., 2011).

Транзиторная гиперцитокинемия регулируется: 1) - ковалентным связыванием медиаторов с экспрессируемыми на мембране клеток специфическими рецепторами или рецепторными антагонистами, которые накапливаются в сыворотке в результате шеддинга (receptor shedding) – отщепления внеклеточной части рецептора шеддазами (мембраносвязанными ферментами, которые расщепляют трансмембранных белков, высвобождая растворимые эктодомены с поверхности клетки в плазму); 2). ускоренным клиренсом: $T_{1/2}$ быстрый компонент (к примеру, для $IL-1\beta$ составляет всего 1,9 мин); 3). медленным клиренсом - $T_{1/2}$, который реализуется через 30–120 мин для многих медиаторов.

Связь атеросклероза с воспалением обсуждается около двух столетий, начиная с Rayer (1825 г.) и позже Вирхова, включивших этот принцип в основу теории атерогенеза. В XX-XXI вв. иммуногистохимическими методами подтверждено участие одних и тех же клеточных линий, гуморальных факторов, опосредующих ключевые этапы развития базовой воспалительной реакции и атеросклероза, но не установлены триггерные механизмы трансформации базовой воспалительной реакции, переключаящие физиологические процессы на патофизиологические. Возможно, это связано со спецификой цитокинов, которые после трансдукции внутриклеточных сигнальных путей, активации и экспрессии соответствующих генов, в системном кровотоке при экстренных и плановых обследованиях не обнаруживаются (Chaplin D.D., 2010).

Баланс про- и противовоспалительных цитокинов обеспечивает адаптивный воспалительный процесс, а дисбаланс запускает самоподдерживающиеся механизмы острого и хронического воспаления. Воспалительный процесс независимо от других факторов повышает риск развития атеросклероза и сам по себе может влиять на липидный спектр (Chaplin D.D., 2010; Yang D. et al., 2017).

Результаты полученных ранее экспериментальных исследований.

Триггерная роль цитокинов при коронарном и цереброваскулярном атеросклерозе подтверждена нами при генотипировании SNP генов медиаторов острого и хронического воспаления первой волны: $IL-1\beta$, $IL-17A$, $TNF-\alpha$, $IL-4$ в образцах ДНК 910 жителей Республики Адыгея, в том числе у 475 доноров и 435 больных ЦВА, ИБС (Тугуз и др., 2022).

В ранее проведенных исследованиях установлено, что «полиморфные варианты промоторных регионов генов провоспалительных цитокинов, в частности $IL-1\beta$ ($T511C$), $IL-17A$ ($G197A$), $TNF-\alpha$ ($G308A$) и $IL-4$ ($C589T$), статистически значимо ассоциированы с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии. Установлено, что носительство $511C$ аллеля гена $IL-1\beta$, $A197A$ генотипа гена $IL-17A$, $G308$ варианта гена $TNF-\alpha$ и $589T$ варианта гена $IL-4$ сопровождается усиленной продукцией медиаторов воспаления первой волны, что может способствовать формированию и прогрессированию атеросклеротического процесса» (Тугуз и др., 2022).

Функциональная значимость указанных SNP подтверждена результатами оценки спонтанной и индуцированной фитогемагглютинином продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови. Ранее было показано, что «в отличие от низких или недетектируемых сывороточных концентраций, анализ уровней $IL-17A$, $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ в супернатантах интактных и стимулированных МНК оказался более информативным для характеристики воспалительной активности у пациентов с ИБС и ЦВА по сравнению с группой доноров» (Тугуз и др., 2022).

Но концентрации медиаторов в биологических средах, выраженные в pg/ml , не учитывают их количественные (молярные) соотношения, конкурирующие за общие рецепторные субъединицы. У больных ИБС интактные МНК продуцируют медиаторы воспаления первой волны $IL-17A$, $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$ в соотношении 1,88 : 3,82 : 8,38 моль

(примерно 1:2:4), что превосходит аналогичные показатели доноров: по IL-17A в 2,35 раз, IL-1 β в 4,02, TNF- α – почти с 12-ти кратным превышением. Интактные МНК больных ЦВА секретируют IL-17A, IL-1 β и TNF- α в молярных соотношениях 0,06:2,82:3,66 (1:47:61). МНК больных ЦВА продуцируют атерогенный TNF- α в пять раз выше, чем здоровые доноры (рисунок 1).

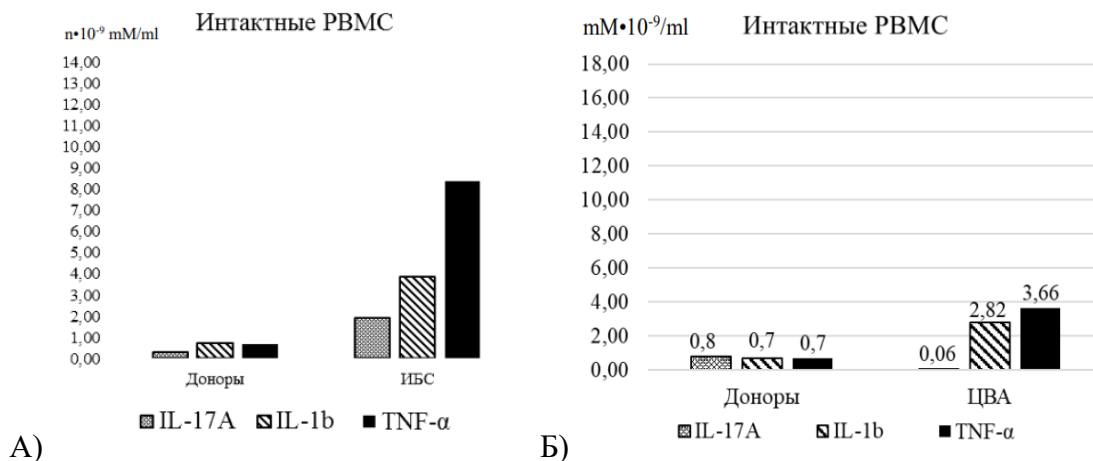


Рисунок 1. Продукция цитокинов интактными PBMC доноров и больных ИБС (А) / ЦВА (Б)

В предыдущей работе Тугуз и др. (2022) «выявлено достоверное снижение НК-клеточной активности у пациентов с ИБС по сравнению с донорами, что согласуется с данными литературы (Backteman et al., 2014). Иммунофенотипирование МНК показало дисбаланс субпопуляций НК-клеток с преобладанием CD56^{hi}CD16⁻ фенотипа, характеризующегося высокой цитокинпродуцирующей активностью и сниженной цитотоксичностью. Сочетание повышенных уровней провоспалительных цитокинов и сниженной НК-активности подтверждает участие врождённых иммунных механизмов в поддержании хронического воспаления при ИБС» (Тугуз и др., 2022).

Таким образом, анализ совокупности экспериментальных и литературных данных позволяет рассматривать полиморфизмы генов *IL-17A* (*G197A*), *IL-1 β* (*T511C*) и *TNF- α* (*G308A*) как важные молекулярные детерминанты иммуновоспалительных механизмов кардиоваскулярной патологии. Генетически обусловленная гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов в сочетании со снижением НК-клеточной активности может усиливать как острый, так и хронический воспалительный компонент, играющий ключевую роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

Аймагамбетова, А. О. Атерогенез и воспаление // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 24–39.

Аширбеков, Е. Е., Мухамедьяров, И. М., Кабылбекова, Ш. К. и др. Молекулярно-генетический анализ популяционной структуры казахского племенного объединения старший жуз на основе полиморфизма Y-хромосомы // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2018. – Т. 36. – № 2. – С. 72–75.

Всемирная федерация сердца [Электронный ресурс]. – URL: <https://world-heart-federation.org/> (дата обращения: 25.05.2024).

ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 25.05.2024).

Доклад ВОЗ «Мировая статистика здравоохранения 2024» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/24-05-2024-covid-19-eliminated-a-decade-of-progress-in-global-level-of-life-expectancy> (дата обращения: 25.05.2024).

Донцов, А. В. Маркеры субклинического воспаления при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 25. – № 4 (175). – С. 22–28.

Душкин, М. И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С. 47–55.

Закирова, Н. Э., Гафаров, В. В., Шахнович, Р. М. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т. 3. – № 2. – С. 38–43.

Зайчик, А. Ш., Чурилов, Л. П. Основы патохимии: учебник для студентов медицинских вузов. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 688 с. – ISBN 5-93979-032-1.

Кремнева, Л. В., Шалаев, С. В. Модифицированные липопротеины низкой плотности: атерогенная и провоспалительная активность, роль в патогенезе острых коронарных синдромов // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 13. – № 10. – С. 63–69. – DOI: 10.38162/2075-1231-2021-13-10-63-69.

Мальшев, С. А., Литвинов, А. В. Открытие семейной гиперхолестеринемии (к 25-летию присвоения Нобелевской премии М. С. Брауну и Дж. Голдстайну «За открытие, касающееся регуляции обмена холестерина») // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 171–173.

Петрищев, Н. Н., Васина, Л. В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции // Трансляционная медицина. – 2014. – № 3. – С. 5–15.

Рагино, Ю. И., Чернявский, А. М., Полякова, Е. А. и др. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 31–37.

Тугуз, А. Р., Шумилов, Д. С., Муженя, Д. В., Лысенков, С. П., Смольков, И. В., Татаркова, Е. А., ... & Ашканова, Т. М. (2022). Дисбаланс субпопуляций НК-клеток и полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза. Медицинская иммунология, 24(1), 135-146.

Хотина, В. А., Николаева, А. А., Головкин, А. С. и др. Метаболизм холестерина в макрофагах // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 91–101.

Ángel-Solarte, I. J., Velasco-Uribe, D. C., Martínez-López, D. et al. Epigenética y estilos de vida saludables de la Enfermedad Arterial Periférica // *Entramado*. – 2022. – Т. 18. – № 1. – С. 156–170. – DOI: 10.18041/1900-3803/entramado.1.7467.

Backteman, K., Ernerudh, J., Jonasson, L. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2014. – Т. 175. – № 1. – С. 104–112. – DOI: 10.1111/cei.12199.

Broadbent, H. M., Peden, J. F., Lorkowski, S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p // *Human Molecular Genetics*. – 2008. – Т. 17. – № 6. – С. 806–814. – DOI: 10.1093/hmg/ddm352.

Buyschaert, I., Carruthers, K. F., Dunbar, D. R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: the GRACE Genetics Study // *European Heart Journal*. – 2010. – Т. 31. – № 9. – С. 1132–1141. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq053.

Chan, D. C., Watts, G. F., Somaratne, R. et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 as a predictor of carotid atherosclerosis in asymptomatic adults // *Heart, Lung and Circulation*. – 2016. – Т. 25. – № 5. – С. 520–525. – DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.007.

Chaplin, D. D. Overview of the immune response // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Т. 125. – № 2. – С. S3–S23. – DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.

Dai, Y., Hu, F., Zhang, Q. et al. Regulation of MSR-1 and CD36 in macrophages by LOX-1 mediated through PPAR- γ // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2013. – Т. 431. – № 3. – С. 496–500. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.121.

Dewey, F. E., Gusarova, V., Dunbar, R. L. et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Т. 377. – № 3. – С. 211–221. – DOI: 10.1056/NEJMoa1612790.

Filipowicz, W., Bhattacharyya, S. N., Sonenberg, N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? // *Nature Reviews Genetics*. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 102–114. – DOI: 10.1038/nrg2290.

Flook, M., Rojano, E., Gallego-Martínez, A. et al. Cytokine profiling and transcriptomics in mononuclear cells define immune variants in Meniere disease // *Genes and Immunity*. – 2024. – Т. 25. – № 2. – С. 124–131. – DOI: 10.1038/s41435-024-00267-6.

Guiblet, W. M., Bucher, P., Papalopulu, N. et al. Non-B DNA: a major contributor to small- and large-scale variation in nucleotide substitution frequencies across the genome // *Nucleic Acids Research*. – 2021. – Т. 49. – № 3. – С. 1497–1516. – DOI: 10.1093/nar/gkaa1250.

Haverich, A., Schieffer, B., Schmitz-Rixen, T. *Atherosclerosis pathogenesis and microvascular dysfunction*. – New York: Springer International Publishing, 2019. – 210 p. – DOI: 10.1007/978-3-030-11562-8.

Ji, A., Meyer, J. M., Cai, L. et al. Scavenger receptor SR-BI in macrophage lipid metabolism // *Atherosclerosis*. – 2011. – Т. 217. – № 1. – С. 106–112. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.006.

Kubo, I., Masuoka, N., Xiao, P., Haraguchi, H. Antioxidant activity of anacardic acids // *Food Chemistry*. – 2006. – Т. 99. – № 3. – С. 555–562. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.08.020.

Kyaw, T., Toh, B. H., Bobik, A. Killer cells in atherosclerosis // *European Journal of Pharmacology*. – 2017. – Т. 816. – С. 67–75. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.07.017.

Lopez-Castejon, G., Brough, D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 2011. – Т. 22. – № 4. – С. 189–195. – DOI: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.

Orehkov, A. N., Poznyak, A. V., Sobenin, I. A. et al. Modified LDL particles activate inflammatory pathways in monocyte-derived macrophages: transcriptome analysis // *Current*

Pharmaceutical Design. – 2018. – Т. 24. – № 26. – С. 3143–3151. – DOI: 10.2174/1381612824666180828144341.

Patel, J. V., Lim, H. S., Varughese, G. I. et al. Apolipoproteins in the discrimination of atherosclerotic burden and cardiac function in patients with stable coronary artery disease // *European Journal of Heart Failure*. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 254–259. – DOI: 10.1093/eurjhf/hfq011.

Poznyak, A. V., Grechko, A. V., Poggio, P. et al. Overview of OxLDL and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Т. 11. – С. 613780. – DOI: 10.3389/fphar.2020.613780.

Ravnskov, U., de Lorgeril, M., Diamond, D. M. et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Т. 11. – № 10. – С. 959–970. – DOI: 10.1080/17512433.2018.1519391.

Schunkert, H., König, I. R., Kathiresan, S. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease // *Nature Genetics*. – 2011. – Т. 43. – № 4. – С. 333–338. – DOI: 10.1038/ng.784.

Singh, V., Tiwari, R. L., Dikshit, M. Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight // *Current Vascular Pharmacology*. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 75–109. – DOI: 10.2174/157016109787354437.

Steinbrecher, U. P. Receptors for oxidized low density lipoprotein // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 1999. – Т. 1436. – № 3. – С. 279–298. – DOI: 10.1016/S0005-2760(98)00134-8.

Susser, L. I., Rayner, K. J., Moore, K. J. Through the layers: how macrophages drive atherosclerosis across the vessel wall // *Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Т. 132. – № 9. – С. e157762. – DOI: 10.1172/JCI157762.

Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *European Heart Journal*. – 2021. – Т. 42. – № 34. – С. 3227–3337. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

Xiong, X., Tang, J., Liu, Z. et al. The Increased TIGIT-Expressing CD3+ CD56+ Cells Are Associated with Coronary Artery Disease and Its Inflammatory Environment // *Inflammation*. – 2023. – Т. 46. – № 5. – С. 2024–2036. – DOI: 10.1007/s10753-023-01877-3.

Yang, D., Han, Z., Oppenheim, J. J. Alarmins and immunity // *Immunological Reviews*. – 2017. – Т. 280. – № 1. – С. 41–56. – DOI: 10.1111/imr.12577.

Статья поступила в редакцию 7 февраля 2026 г.

Поступила после доработки 19 февраля 2026 г.

Принята к печати 13 марта 2026 г.

Received 7, February, 2026

Revised 19, February, 2026

Accepted 13, March, 2026