

УДК УДК 616.13-004.6:616-002]-092-085  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-141-153>

## **Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 1)**

**Авагимян А.А.<sup>1</sup>, Кактурский Л.В.<sup>2</sup>, Уразова О.И.<sup>3</sup>, Трофименко А.И.<sup>4</sup>, Сукиасян Л.М.<sup>1</sup>,  
Коган Е.А.<sup>5</sup>, Демуря Т.А.<sup>5</sup>, Погосова Н.В.<sup>6,7</sup>**

<sup>1</sup> *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (ЕГМУ им. М. Гераци)  
Республика Армения, 0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2а*

<sup>2</sup> *Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Федерального  
государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика  
Б.В. Петровского» (НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»)  
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3*

<sup>3</sup> *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

<sup>4</sup> *Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4*

<sup>5</sup> *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) (Сеченовский Университет)  
Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

<sup>6</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (НМИЦК им. акад.  
Е.И. Чазова)  
Россия, 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, стр. 6*

<sup>7</sup> *Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН им. Патриса Лумумбы)  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

### **РЕЗЮМЕ**

Атеросклероз и ассоциированные с ним болезни системы кровообращения являются актуальной проблемой общественного здравоохранения, а также активно развивающимся направлением исследований как в фундаментальной, так и клинической медицине. Несмотря на многолетнюю историю изучения заболевания, до сих пор многие аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза остаются неясными.

Традиционно патогенез атеросклероза рассматривают с позиции очагового накопления отдельных фракций липопротеинов в сосудистой стенке артерий. Однако в атерогенезе активное участие принимают факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Клетки и медиаторы иммунной системы вступают в сложное взаимодействие с клеточным и внеклеточным компонентами всех слоев сосудистой стенки. Вследствие этого большинство исследователей пришли к консенсусу о ключевой роли воспаления в инициации, прогрессировании, а также дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Таким образом, атерогенез можно рассматривать не только как дисметаболический, но и как иммуновоспалительный процесс. Целью настоящей лекции является обобщение новейших данных о роли воспаления на разных этапах атеросклеротического континуума.

**Ключевые слова:** атеросклероз, атерогенез, липопротеины, воспаление, атеросклеротическая бляшка, атерома

✉ *Авагимян Ашот Арманович, avagimyan.cardiology@mail.ru*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 1). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):141–153. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-141-153>.

## Atherosclerosis and inflammation – from pathogenesis to treatment: current state of affairs (Part I)

**Avagimyan A.A.<sup>1</sup>, Kaktursky L.V.<sup>2</sup>, Urazova O.I.<sup>3</sup>, Trofimenko A.I.<sup>4</sup>, Sukiasyan L.M.<sup>1</sup>, Kogan E.A.<sup>5</sup>, Demura T.A.<sup>5</sup>, Pogosova N.V.<sup>6,7</sup>**

<sup>1</sup> *Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University  
2a, Koryuna Str., Yerevan, 0025, Republic of Armenia*

<sup>2</sup> *Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Federal state budgetary scientific institution “Petrovsky National Research Center of Surgery”  
3, Tsurypuy Str., Moscow, 117418, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Kuban State Medical University (KubSMU)  
4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation*

<sup>5</sup> *I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8, Build. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119048, Russian Federation*

<sup>6</sup> *E.I.Chazov National Medical Research Center for Cardiology  
15a, Build. 6, Akademika Chazova Str., Moscow, 121552, Russian Federation*

<sup>7</sup> *People’s Friendship University of Russia (RUDN University)  
6, Miklukho – Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation*

### ABSTRACT

Atherosclerosis and atherosclerosis-related cardiovascular diseases are a significant public health concern and a rapidly evolving area of research in both fundamental and clinical medicine. Despite the extensive history of studying, many aspects of atherosclerosis etiology and pathogenesis remain unclear.

Traditionally, the pathogenesis of atherosclerosis has been viewed in terms of the localized accumulation of specific lipoprotein fractions in the arterial wall. However, both innate and adaptive immunity play active roles in atherogenesis. Cells and mediators of the immune system engage in intricate interactions with cellular and extracellular components in all layers of the vascular wall. For this reason, scientific community have reached a consensus on the crucial role of inflammation in the onset, progression, and destabilization of an atherosclerotic plaque.

Therefore, atherogenesis can be considered not only as a metabolic disorder, but also as an immunoinflammatory process. The aim of this lecture was to summarize contemporary data regarding the role of inflammation at various stages of the atherosclerotic continuum.

**Keywords:** atherosclerosis, atherogenesis, lipoproteins, inflammation, atherosclerotic plaque, atheroma

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I., Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogosova N.V. Atherosclerosis and inflammation – from pathogenesis to treatment: current state of affairs (Part I). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):141–153. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-141-153>.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной преждевременной гибели и инвалидизации населения экономически развитых стран, ложась значительным бременем на систему здравоохранения и тем самым нанося весомый экономический ущерб [1].

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, вносят определяющий вклад в структуру смертности от БСК [2–4]. Несмотря на успехи современной липидологии, в том числе связанные с внедрением в клиническую практику высокоинтенсивной терапии статинами, их комбинации с эзетимибом и ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PSCK9), проблема достижения целевых значений липидограммы и наличия остаточного сердечно-сосудистого риска все еще актуальна [5]. Так, практически половина пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию статинами, все еще имеет повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [6]. В 2024 г. атеросклероз все еще остается идиопатическим, мультифакториальным заболеванием. При этом большинство исследователей пришли к консенсусу о ключевой роли воспаления в патогенезе атеросклероза [7].

Долгое время инициация атерогенеза рассматривалась через призму эндотелиальной дисфункции в рамках концепции «ответа эндотелия на повреждение». Однако дальнейшие исследования показали скорее не повреждение, а активацию эндотелия вследствие биомеханического стресса и запуска ассоциированных с ним молекулярных каскадов [8]. Полученные данные не исключают, а скорее дополняют и развивают участие воспаления в патогенезе всех этапов атерогенеза [9].

Профилактика БСК – сложный алгоритм, включающий комплекс мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни, а также контроль модифицируемых факторов риска [10]. Однако не всегда оптимальное медикаментозное лечение и снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и артериального давления (АД) обе-

спечивают полную защиту от сердечно-сосудистых осложнений [11].

Стоит помнить также о коморбидных состояниях, представленных сравнительно новыми (неклассическими) факторами риска БСК, такими как онкопатология и ассоциированная с ней химиотерапия [12], ВИЧ-инфекция (вне зависимости от уровня вирусной нагрузки) [13], *Helicobacter pylori* [14], дисбиоз микробиома полости рта [15].

Вместе с этим данные наблюдательных исследований показывают потенциально антиатерогенные свойства базисных и (или) таргетных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения аутоиммунных заболеваний [16].

Известно, что благоприятное влияние статинов в отношении снижения сердечно-сосудистого риска связано не только с их основным гиполипидемическим действием, но и с противовоспалительным эффектом [17].

В современной клинической липидологии непосредственным подтверждением критической важности роли воспаления при атерогенезе является факт включения колхицина в клинические рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике, подготовленные при сотрудничестве Российского национального общества профилактической кардиологии и Российского кардиологического общества [5]. Концепция низкодозовой терапии колхицином у пациентов с ишемической болезнью сердца получила одобрение управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве эффективного метода снижения остаточного (резидуального) сердечно-сосудистого риска [18].

Дальнейшим этапом в усовершенствовании терапевтических алгоритмов станет использование нанотехнологий для производства новых лекарственных форм препаратов, которые можно будет доставлять к конкретным тканям или популяциям клеток. Таким образом, тщательное изучение патогенеза атеросклероза в сочетании с использованием мультиомиксного подхода весьма актуально, так как детальное понимание молекулярных механизмов атерогенеза

является основой для разработки «сигнатуры», воздействие на которую обеспечит более жесткий контроль атерогенного воспаления и даст возможность разработки вакцины от атеросклероза [19, 20], что, вероятно, потребует не одного десятилетия.

Целью настоящей лекции явилось обобщение потенциально клинически значимых данных о роли воспаления на разных этапах атерогенеза, в том числе при дестабилизации атеросклеротической бляшки. Материал подготовлен международной мультидисциплинарной рабочей группой экспертов. В рамках концепции «от патогенеза к терапии» представленная лекция разделена на две части.

## ВКЛАД ИММУННЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИЕ АТЕРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Достижения в области фундаментальных научных исследований позволили пересмотреть традиционные взгляды на эндотелий, который ранее в научном сообществе воспринимали исключительно как классический пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [21, 22]. На сегодняшний день эндотелий считается активной морфологической субъединицей (в представлении некоторых авторитетных научных школ – отдельный орган), продуцирующий целый спектр биологически активных веществ с аутокринной, паракринной и юкстакринной активностью [23, 24].

В физиологических условиях эндотелий преимущественно обладает антитромботическими, противовоспалительными и вазоактивными свойствами, регулируя проницаемость сосудистой стенки для циркулирующих биологически активных молекул и сосудистый тонус за счет баланса между выделением вазодилататоров (например, монооксида азота (NO), простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) и т.д.) и вазоконстрикторов (к примеру, эндотелина-1, тромбоксана (Tx) A<sub>2</sub> и т.д.) [25]. При развитии провоспалительной и вазоспастической дисфункции эндотелия происходит патологическое повышение сосудистой проницаемости и снижение биодоступности атеропротективного NO, что способствует субэндотелиальному накоплению атерогенных (ApoB100-содержащих) фракций липопротеинов (главным образом, липопротеинов низкой плотности – ЛПНП) и развитию так называемого асептического воспаления [26–30].

В последние годы пересмотрена также роль периваскулярной жировой ткани. Показано, что периваскулярная жировая ткань является продуцентом

целой группы цитокинов и биологически активных веществ, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерлейкины (IL) 1, IL-6 и IL-8, релаксирующий фактор адипоцитов, макрофагальный хемотаксический белок-1, ингибитор активатора плазминогена-1, компонент комплемента C3, апелин, лептин, резистин, висфатин, монооксид углерода (CO) и сероводород (H<sub>2</sub>S). Указанные биологически активные вещества могут регулировать состояние эндотелия, сосудистый тонус и, в зависимости от микроокружения, проявлять как про-, так и антиатерогенное воздействие [31–34]. При рассмотрении вклада периваскулярной жировой ткани в атерогенез стоит отметить роль воспалительного микроокружения в ее метаболической перестройке, а также в развитии структурно-функциональной дисфункции *vasa vasorum* и грубых дистрофических изменений периваскулярных нервных сплетений [35, 36]. Внимания заслуживает также функциональная дисрегуляция стволовых/прогениторных клеток периваскулярной жировой ткани (ниша стволовых клеток, расположенная на медиально-адвентициальном интерфейсе), включающих клетки-предшественники адипоцитов, гладкомышечные клетки (ГМК), эндотелиоциты, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и миелоидные клетки-предшественники [37].

Хроническое вялотекущее (low-grade) воспаление сосудистой стенки также обуславливает накопление сенесцентных клеток. При этом воспалительное микроокружение приобретает ассоциированный со старением «секреторный» фенотип (senescence associated secretory phenotype), играющий краеугольную роль как в развитии синдрома раннего старения сосудов, так и «стареющего сердца» [38]. Для сенесцентных клеток характерно повреждение митохондрий, сокращение теломер, эпигенетические изменения, нарушения регуляции метаболизма (в частности, белкового обмена), а также дисфункция стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации. Ключевыми молекулами, ассоциированными с запуском процессов старения, считаются NF- $\kappa$ B, C/EBP $\beta$ , GATA4, mTOR и p38MAPK, а также нарушения в функционировании сигнальных механизмов с участием cGAS (циклической ГМФ-АМФ синтетазы) и циклического ГМФ-АМФ (cGAMP) [39]. Накопление сенесцентных клеток приводит к понижению активности антиоксидантных систем, в частности, к инактивации Nrf2/ARE/сестрин-2 каскада [40]. Вышеотмеченные изменения лежат в основе развития синдрома раннего старения сосудов, представляющего собой актуальную проблему в клинике внутренних болезней [41].

В результате взаимодействия положительно заряженных аминокислот, а именно аргинина и лизина ЛПНП с отрицательно заряженными протеогликанами сосудистой стенки артерий, происходит задержка атерогенных липопротеинов в стенке сосуда [42]. Аварийная активация эндотелия обуславливает экспрессию молекул клеточной адгезии. В свою очередь последние обуславливают прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам [43–45].

Моноциты связываются с эндотелиоцитами при помощи рецепторов PSGL-1/CD162 (рецепторов к Р-селектину и Е-селектину на поверхности эндотелиоцитов), CD11b и CD18 (субъединиц рецептора Mac-1 к ICAM1), LFA-1/CD11a (рецептора к ICAM1), CD29 и CD49d (субъединиц рецептора VLA-4 к VCAM1) [46]. После адгезии MCP-1 стимулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов. После миграции в эндотелий моноциты дифференцируются в макрофаги под действием макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [47].

Макрофаги экспрессируют рецепторы-мусорщики как способ захвата окисленных ЛПНП. Стимуляция макрофагальных толл-подобных рецепторов (TLR) окисленными ЛПНП усугубляет воспалительный статус атеросклеротической бляшки, стимулируя выработку хемокинов и запуская тем самым порочный цикл миграции лейкоцитов, дифференцировки макрофагов, а также способствуя образованию пенных клеток [47].

Попадая в субэндотелиальное пространство, ЛПНП подвергаются не только окислению, но и агрегации. В условиях воспалительного микроокружения и сопутствующего ему снижения pH в сосудистой стенке состав липопротеинов смещается от крупных и средних фракций в сторону мелких и плотных субфракций, обладающих более низким сродством к ЛПНП-рецепторам (что затрудняет их выведение), большей мобильностью во внеклеточном матриксе и, как следствие, более высокой атерогенностью [48].

Накопление атерогенных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве в мигрировавших из циркулирующей крови моноцитах и резидентных макрофагах приводит к выделению ими широкого спектра провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF $\alpha$ ) [49]. Следует отметить, что в патологических условиях атерогенного микроокружения макрофаги могут приобретать как провоспалительный, так и противовоспалительный фенотипы, характеризующиеся выделением соответствующих молекул (IL-4, IL-10, IL-13, трансформирующий фактор роста 1 $\beta$  (TGF-1 $\beta$ )) [50].

Таким образом, независимо от причинной связи между окисленными ЛПНП и атеросклерозом, ате-

росклеротические изменения в стенках артерий могут также развиваться и при нормальном липидном профиле. Рост частоты сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в популяции, с одной стороны, а также контроль уровня ЛПНП с помощью гиполипидемической терапии – с другой, сместили профиль липидного риска. В частности, отмечается значимый вклад повышенного уровня дезаилированных, электроотрицательных, мелких плотных и множественно модифицированных ЛПНП [51, 52].

В субэндотелиальном пространстве модифицированные липопротеины захватываются макрофагами и дендритными клетками, которые представляют собой мононуклеарные фагоциты, «резидентные» в нормальной артериальной стенке с момента внутриутробного развития. Однако и циркулирующие моноциты, происходящие из костного мозга или селезенки, прикрепляются к эндотелиальному слою, мигрируют в интиму путем диапедеза и дифференцируются в макрофаги [50]. Кроме того, эндотелиоциты могут мигрировать в интиму, подвергаясь эндотелиально-мезенхимальному переходу, тем самым способствуя ее утолщению (ремоделированию интимы) и усугублению воспаления [53].

Эндотелиальная реакция, являясь ключевым компонентом воспалительного ответа, включает в себя координированную активацию как врожденного иммунитета (макрофаги), так и адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоциты). Попадая в субэндотелиальное пространство, рекрутированные моноциты дифференцируются в макрофаги и поляризуются, принимая различные функциональные фенотипы в ответ на изменение микроокружения [54].

Т-лимфоциты трансформируют моноциты в провоспалительные макрофаги M1, которые вырабатывают провоспалительные цитокины (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 и TNF $\alpha$ ), участвующие в прогрессировании атеросклероза, либо в «альтернативные» противовоспалительные макрофаги M2, которые вырабатывают противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13 и TGF $\beta$ ), способные модулировать воспалительный ответ. Таким образом, Т-лимфоциты «диктуют дорожный континуум» разрешения воспаления [55]. Хотя макрофаги являются основным источником цитокинов, в выработке последних также принимают участие и другие клетки, такие как лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты и эндотелиоциты, играющие немаловажную роль в атеросклерозе.

Нейтрофильные гранулоциты принимают непосредственное участие в развитии оксидативного стресса эндотелиоцитов, в формировании эрозий на поверхности бляшки [56]. Более того, нейтрофилы

напрямую активируют соседние клетки – макрофаги и Т-лимфоциты, тем самым усиливая воспалительную реакцию в атероме [57].

В свою очередь, Т-лимфоциты определяются в атеросклеротической бляшке в той или иной степени практически на всех этапах ее становления и ассоциированных осложнений. Процесс развития и ослабления атеромы сопровождается иммуноаллергической реакцией по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, связанной со значительной активацией субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и секрецией последними интерферона  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) [13]. Существует прямой рецепторно-опосредованный контакт Т-лимфоцитов с макрофагами, способствующий активации последних и усилению продукции провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов, потенцирующих развитие деструктивных процессов в бляшке [58].

INF $\gamma$  и TNF $\alpha$  опосредуют атеросклеротические изменения, воздействуя на макрофаги и эндотелий, повышая уровень фракталкина (CX3CL1) – хемокина, который регулирует миграцию и адгезию лейкоцитов [59]. INF $\gamma$  дестабилизирует атеросклеротические бляшки, ингибируя синтез коллагена и способствуя апоптозу ГМК, а также повышает проницаемость эндотелия [60]. Активируя матриксные металлопротеиназы (ММП), INF $\gamma$  и TNF $\alpha$  способствуют деградации коллагена и внеклеточного матрикса, тем самым нарушая стабильность атеросклеротической бляшки [61].

Типичные атеромы содержат липидное ядро, гибнущие макрофаги, образующие некротическое ядро, и развивающуюся толстую фиброзную покрышку, чему способствует выработка ГМК коллагена, эластина, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса [62]. Активация макрофагов приводит к высвобождению ряда цитокинов, их трансформации в пенные клетки [63]. Активированные макрофаги высвобождают дополнительные воспалительные стимулы и усиливают образование некротического ядра в атеросклеротической бляшке. Нестабильные атеромы принято классифицировать на три типа [64]:

1. Липидный тип – фиброатерома с массивным липидным ядром и тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип).

2. Воспалительно-эрозивный тип – атеромы с повышенным содержанием протеогликанов, воспалительными или липидными эрозивными повреждениями в покрышке.

3. Дистрофически-некротический тип – атеромы с кальцинированным ядром, выраженными дистрофическими изменениями и некрозами в покрышке.

## РОЛЬ МАКРОФАГОВ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Макрофаги катаболизируют окисленные ЛПНП в артериальной стенке, образуя пенные клетки. В зависимости от уровня цитокинов и их комбинации, а также количества окисленных ЛПНП отличается «судьба» макрофагов [65, 66]. Погибшие макрофаги сливаются, образуя богатое липидами некротическое ядро, которое стимулирует миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму, инкапсулированную коллагеновой покрышкой, с последующим образованием фиброатеромы [67]. В условиях хронического low-grade воспаления макрофаги оказывают катаболические эффекты, разрушают и истончают фиброзную покрышку, а следовательно, истончают фиброатерому (<65 мкм) [68]. Эти патологические изменения, характеризующиеся наличием большого некротического ядра, богатого липидами, отделенного от просвета артерии тонкой фиброзной покрышкой, делают бляшку нестабильной и склонной к разрыву [69].

Макрофаги M1 классически активируются провоспалительными цитокинами, в частности INF $\gamma$  и липополисахаридами бактерий, и вырабатывают, как уже указывалось выше, провоспалительные цитокины, такие как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$ , а также индуцибельную синтазу монооксида азота (iNOS) и НАДФН-оксидазу с последующим развитием нитрозативного и окислительного стресса [70]. Макрофаги M2 альтернативно активируются противовоспалительными цитокинами, такими как IL-4 и IL-13, и продуцируют высокие уровни IL-10 и TGF-1 $\beta$  [71]. Макрофаги M2 также экспрессируют рецепторы-мусорщики, такие как CD163 и CD206, которые играют важную роль в атерогенезе [72]. Стоит отметить, что макрофаги в области фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки экспрессируют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, что указывает на их смешанный фенотип M1/M2 [73].

При этом IL-6 играет большую роль в атерогенезе, а именно стимулирует продукцию белков ответа острой фазы, увеличивает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов и т.д. [74]. Более того, IL-6 активирует циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), способствует увеличению концентрации IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови за счет повышения активности транскрипционных каскадов NF- $\kappa$ B, JAK/STAT3 и MAPK [75].

Недавние исследования выявили несколько новых подтипов макрофагов, которые могут присутствовать в атеросклеротических бляшках, включая макрофаги MMe, Mox, M(Hb), Mhem, M4 и HA-mac. Макрофаги MMe (метаболически активированные)

располагаются преимущественно в жировой ткани. Основная их функция заключается в удалении погибших адипоцитов [76].

Макрофаги Мох являются воспалительными макрофагами, которые продуцируют высокий уровень фермента Hmx1 (гемоксигеназа 1). Макрофаги M1, MMe и Мох активируются ЛПНП и  $INF\gamma$  [77].

Макрофаги M4 являются провоспалительным типом макрофагов: они созревают и активируются тромбоцитарным хемокином CXCL-4 (спутник артериального тромбоза) и могут участвовать в деградации фиброзной капсулы и разрыве бляшки за счет продукции фермента MMP-12 [78].

Макрофаги HA-mac, M(Hb) (гемоглобин-стимулированные) и Mhem являются противовоспалительными макрофагами с выраженным атеропротективным действием и активируются гемоглобин-гаптоглобиновым комплексом (hb-hp), участвующим в клиренсе гемоглобина из геморрагических зон [79]. Макрофаги фенотипа Mhem, помимо участия в эритрофагоцитозе, подавляют развитие окислительного стресса, накопление липидных капель и, соответственно, образование пенистых клеток [80]. Роль макрофагов M(Hb) в патогенезе атеросклероза связана также с индукцией оттока холестерина, приводящего к резкому уменьшению образования пенистых клеток [81].

Макрофаги MMe характеризуются высокой активностью фермента НАДФН-оксидазы-2 и iNOS, играющих важную роль в воспалении и генерации активных форм кислорода [65]. В свою очередь, часто встречающийся в уже развитых атеросклеротических бляшках фенотип макрофагов Мох активирует экспрессию *Srx-1* и *Txnrd-1* [82].

## ФАКТОРЫ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ БЛЯШКИ

Основной механизм, с помощью которого существующие атеросклеротические поражения начинают уменьшаться, заключается в снижении концентрации циркулирующих липидов плазмы и стабилизации функционирования воспалительных каскадов [83–85]. В моделях на животных за этим часто следует увеличение оттока холестерина из пенистых клеток через АТФ-связывающий каскадный транспортер (ABCA)1 в apoA1/ЛПВП (липопротеины высокой плотности) через обратный путь транспорта холестерина.

В случае, когда отток холестерина индуцируется в средах с высоким содержанием липопротеинов высокой плотности, макрофаги атеросклеротических бляшек принимают про-разрешающий фенотип, подобный M2, вырабатывая противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF- $1\beta$ , поддерживая

пролиферацию клеток соединительной ткани и ангиогенез [86]. Про-разрешающий фенотип также усиливает фагоцитоз детрита и эффероцитоз апоптотических клеток, что способствует уменьшению некротического ядра. Действительно, эффероцитоз и апоптоз клеток атерогенного поля усиливают пролиферацию макрофагов, увеличивая количество доступных для эффероцитоза макрофагов и потенцируя процесс регрессии бляшки [87].

Показано, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают выраженными атеропротективными свойствами, которые, в том числе, связаны с их противовоспалительным действием [88]. В частности, линолевая кислота способна подавлять экспрессию провоспалительных генов в макрофагах, инактивировать NF- $\kappa$ B, CCL2 и ЦОГ-2 через рецепторы PPAR $\gamma$ , что снижает прогрессирование атеросклероза [89]. Кроме того, ПНЖК способны модулировать атерогенные эффекты насыщенных жирных кислот, как например, вызванную пальмитатом экспрессию лектин-подобного рецептора окисленного ЛПНП-1 (LOX1) [90].

Атеропротективные функции ЛПВП связаны со стимуляцией катаболизма и оттоком холестерина. Стоит отметить антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛПВП, а также антиапоптотическое воздействие, оказываемое на эндотелиальные клетки и эндотелиальные клетки-предшественники [91]. Липопротеины высокой плотности усиливают пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников и тем самым способствуют восстановлению целостности эндотелия [92].

В то же время атеропротективный эффект ЛПВП частично опосредован и их противовоспалительным эффектом: в исследованиях на мышинной модели атерогенеза показано, что ЛПВП способствует поляризации макрофагов от фенотипа M1 к фенотипу M2 и ингибируют обратную поляризацию клеток к фенотипу M1 [79].

Трансмиграция моноцитов через эндотелий в атеросклеротические бляшки опосредуется хемокинами (CCR2–CCL2 (или MCP-1), CX3CR1–CX3CR1 и CCR5–CCL510), секретлируемыми эндотелиальными клетками, интимальными макрофагами и гладкомышечными клетками [93]. В трансмиграции моноцитов также участвуют молекулы адгезии сосудистого эндотелия – фактор CD31 (известный также как фактор фон Виллебранда) и VCAM1 [93].

Стоит отметить, что нейронные «сигналы наведения» участвуют в рекрутировании моноцитов при атеросклерозе. В частности, известно, что нетрины, семафорины и эфрины экспрессируются эндотелио-

цитами стенки артерий [94]. Их эффект зависит от состояния микроокружения сосудистой стенки. Например, экспрессия эфрина В2 повышается в проатеросклеротических условиях и увеличивает рекрутинг лейкоцитов в предрасположенные к атеросклерозу участки стенки артерий даже при отсутствии дополнительных хемокинов [95]. Напротив, экспрессия нетрина 1 и семафорина 3А ингибирует хемокин-направленную миграцию человеческих и мышиных моноцитов *in vitro* [96].

Поглощение липопротеинов макрофагами моноцитарного происхождения считается одним из самых ранних этапов зарождения атеромы, приводящей к развитию пенных клеток. Хотя макрофаги могут очищать ApoB-содержащие липопротеины через рецептор ЛПНП, экспрессия этого рецептора снижается на ранних стадиях образования пенных клеток из-за повышения в них уровня холестерина [97]. Эти наблюдения приводят к известной гипотезе о том, что липопротеины должны модифицироваться в стенке артерий и поглощаться другими механизмами.

Экспрессируемые макрофагами рецепторы-мусорщики, которые являются типом рецепторов распознавания молекулярных образов патогенов (PRR), играют важную роль в атеросклерозе и впервые были описаны ввиду их способности распознавать и обрабатывать модифицированные ЛПНП. Многочисленные члены семейства рецепторов-мусорщиков включают рецептор-мусорщик А (SRA; кодируется MSR), MARCO, CD36, член 1-го класса рецепторов-мусорщиков (SRB1), рецептор 1 окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа (LOX1), член 1-го класса рецепторов-мусорщиков (SREC1) и рецептор-мусорщик для фосфатидилсерина и окисленных липопротеинов низкой плотности (SRPSOX; также известный как CXCL16). Они связывают окисленные ЛПНП и способствуют образованию пенных клеток [98]. Эти рецепторы интернализуют липопротеины; в лизосомах эфиры холестерина липопротеинов гидролизуются до свободного холестерина и жирных кислот [99]. Свободный холестерол из эндолизосомального аппарата затем транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где подвергается повторной этерификации ацил-КоА-трансферазой эфира холестерина до эфиров жирных кислот, что и обеспечивают «пену» пенных клеток [77].

Модификация ЛПНП различными протеазами и липазами, присутствующими в интиме, также может опосредовать их агрегацию. Гликопротеины внеклеточного матрикса способствуют этому процессу, удерживая липопротеины и модулируя активность различных липолитических ферментов (секреторная фосфолипаза А<sub>2</sub> группы ПА, секреторная сфингоми-

елиназа), производящих модифицированные формы ЛПНП, которые поглощаются независимым от рецепторов-мусорщиков путем [100].

В понимании концепции атерогенеза большое значение имеет некротическое ядро, играющее большую роль в уязвимости атеросклеротических бляшек. Стоит уделить внимание роли первичного и вторичного воспаления, гибели клеток и удалению детрита, а также другим факторам, которые могут быть вовлечены в формирование некротического ядра, таким как активация ММП и диапедезные кровоизлияния [101]. Содержание свободного холестерина в некротических ядрах в бляшках высокого риска заметно выше, чем в бляшках низкого риска [102]. Свободный холестерол откладывается в значительной степени за счет экстравазации эритроцитов увеличивающейся при интимальной неоваскуляризации, так как новые сосуды являются высокопроницаемыми, а мембраны эритроцитов богаты свободным холестеролом [103].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление, безусловно, играет важную роль на всех этапах атерогенеза. Понимание и более детальное изучение комплексных клеточных и субклеточных взаимоотношений при атерогенезе послужит основой для разработки новых стратегий таргетной противовоспалительной терапии атеросклероза, направленной на снижение основного сердечно-сосудистого и резидуального сердечно-сосудистого риска.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4–13. DOI: 10.18087/cardio.2024.1.n2636.
2. World Health Organization. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. High-level Plenary Meeting of the General Assembly. Geneva, Switzerland, 2011.
3. Bagheri Kholenjani F., Shahidi S., Vaseghi G., Ashoorian V., Sarrafzadegan N., Siavash M. et al. First Iranian guidelines for the diagnosis, management, and treatment of hyperlipidemia in adults. *J. Res. Med. Sci.* 2024;29:18. DOI: 10.4103/jrms.jrms\_318\_23.
4. Elsadek R., Bassi R., Ismail Z., Oyetoran A., Perbtani Y., Brar T. et al. The association between adverse cardiovascular outcomes in celiac disease and the role of inflammation: Retrospective analysis using the national inpatient sample. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(8):102612. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102612.
5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные ре-

- комендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
6. Pogosova N., Bosch J., Bhatt D.L., Fox K.A.A., Connolly S.J., Alings M. et al. Rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin reduces venous thromboembolism in patients with chronic atherosclerosis. *Circulation*. 2022;145(25):1875–1877. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059405.
  7. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol. Int*. 2022;72(3):151–160. DOI: 10.1111/pin.13202.
  8. Cameron J.N., Mehta O.H., Michail M., Chan J., Nicholls S.J., Bennett M. et al. Exploring the relationship between biomechanical stresses and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;302:43–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011.
  9. Demos C., Tamargo I., Jo H. Biomechanical regulation of endothelial function in atherosclerosis. In: *Biomechanics of Coronary Atherosclerotic Plaque*. 2021:3–47. DOI: 10.1016/B978-0-12-817195-0.00001-9.
  10. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2739. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2739.
  11. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1). *Кардиология*. 2017;57(1S):333–344. DOI: 10.18087/cardio.2411.
  12. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Ghahdarjani K., Pogosova N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2022;47(5):100909. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
  13. Avagimyan A., Pogosova N., Kakturskiy L., Sheibani M., Urazova O., Trofimenko A. et al. HIV-Related Atherosclerosis: State-of-the-Art-Review. *Curr. Probl. Cardiol*. 2023;48(9):101783. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101783.
  14. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Навасардян Г.А., Геворкян А.А., Ананян Э.А., Пашипян Н.Э. и др. Роль *Helicobacter pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности. *Российский кардиологический журнал*. 2019;12(12):169–174. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-169-174.
  15. Avagimyan A., Manukyan I., Navasardyan G., Chelidze K., Risovaniy S. The atherogenic impact of oral cavity dysbiosis (review). *Georgian Med. News*. 2020;(304-305):69–74.
  16. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? *Современная ревматология*. 2023;17(2):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22.
  17. Ridker P.M., Bhatt D.L., Pradhan A.D., Glynn R.J., MacFadyen J.G., Nissen S.E. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293–1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
  18. Nidorf S.M., Ben-Chetrit E., Ridker P.M. Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety. *Eur. Heart J*. 2024;45(18):1596–1601. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae208.
  19. Surma S., Sahebkar A., Banach M. Correction to: whether and why do we need a vaccine against atherosclerosis? Can we expect it anytime soon? *Curr. Atheroscler. Rep*. 2024;26(3):73. DOI: 10.1007/s11883-024-01189-4.
  20. Poznyak A., Bezsonov E., Popkova T., Starodubova A.V., Orekhov A.N. Vaccination against atherosclerosis: is it real? *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2417. DOI: 10.3390/ijms23052417.
  21. Naseem S., Sun L., Qiu J. Stress granules in atherosclerosis: Insights and therapeutic opportunities. *Curr. Probl. Cardiol*. 2024;49(10):102760. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102760.
  22. Zeng G.G., Zhou J., Jiang W. L., Yu J., Nie G.Y., Li J. et al. A potential role of nfil3 in atherosclerosis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2024;49(1 Pt B):102096. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102096.
  23. Pyrpyris N., Dimitriadis K., Beneki E., Iliakis P., Soulaïdopoulos S., Tsioufis P. et al. LOX-1 receptor: a diagnostic tool and therapeutic target in atherogenesis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2024;49(1 Pt C):102117. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102117.
  24. Alkhalil M. Mechanistic insights to target atherosclerosis residual risk. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;46(3):100432. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2019.06.004.
  25. Chen Y., Wang X., Mai J., Zhao X., Liang Y., Gu M. et al. C-reactive protein promotes vascular endothelial dysfunction partly via activating adipose tissue inflammation in hyperlipidemic rabbits. *Int. J. Cardiol*. 2013;168(3):2397–2403. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.158.
  26. Hemling P., Zibrova D., Strutz J., Sohrabi Y., Desoye G., Schulten H. et al. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction is alleviated by thioredoxin mimetic peptides through the restoration of VEGFR-2-induced responses and improved cell survival. *Int. J. Cardiol*. 2020;308:73–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.12.065.
  27. Joshi M.S., Tong L., Cook A.C., Schanbacher B.L., Huang H., Han B. et al. Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival. *Cardiovasc. Pathol*. 2012;21(5):428–435. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.12.003.
  28. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Cardiac inflammation associated with COVID-19 mRNA vaccination and previous myocarditis. *Minerva Cardiol. Angiol*. 2024;72(2):214–215. DOI: 10.23736/S2724-5683.23.06346-9.
  29. Haeri S.M.J., Dashti G.R., Mardani M., Rashidi B., Nikgoftar Fathi A., Haeri N. Effect of vitamin e on apoptosis of the endothelial cells of the carotid arteries in hypercholesterolemic male rabbits. *Arya Atheroscler*. 2023;19(3):10–17. DOI: 10.22122/arya.2022.39175.2824.
  30. Heshmat-Ghahdarjani K., Jangjoo S., Amirpour A., Najafian J., Khosravi A., Heidarpour M. et al. Endothelial dysfunction in patients with lone atrial fibrillation. *ARYA. Atheroscler*. 2020;16(6):278–283. DOI: 10.22122/arya.v16i6.2095.
  31. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль

- в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):254–263. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
32. Avagimyan A., Popov S., Shalnova S. The pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(9):101156. DOI: 10.1016/j.cpcardi-ol.2022.101156.
33. Avagimyan A., Fogacci F., Pogossova N., Kakrurskiy L., Kogan E., Urazova O. et al. Diabetic cardiomyopathy: 2023 update by the international multidisciplinary board of experts. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt A):102052. DOI: 10.1016/j.cpcardi-ol.2023.102052.
34. Aznauryan A.V., Navasardyan G.A., Avagimyan A.A. Perivascular adipose tissue – orchestrator of cardiovascular disturbances sequel. *The New Armenian Medical Journal.* 2022;16(4):107–114. DOI: 10.56936/18290825-2022.16.4-107.
35. Tinajero M.G., Gotlieb A.I. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am. J. Pathol.* 2020;190(3):520–534. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021.
36. Ardiana M., Pikir B., Santoso A., Suryawan I., Hermawan H., Rachmi D. et al. Effect of black cumin ethanolic extract administration to superoxide dismutase and malondialdehyde in inhibiting endothelial dysfunction in cigarette exposed rats. *ARYA Atherosclerosis.* 2022;18(5):1–9. DOI: 10.48305/arya.2022.11756.2387.
37. Ma Y., Li Y., Yang Y., Li P. The Microenvironment that regulates vascular wall stem/progenitor cells in vascular injury and repair. *Biomed. Res. Int.* 2022;2022:9377965. DOI: 10.1155/2022/9377965.
38. Karpathiou G., Dumollard J. M., Camy F., Sramek V., Dridi M., Picot T. et al. Senescence, immune microenvironment, and vascularization in cardiac myxomas. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;52:107335. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107335.
39. Hall S.A., Lesniewski L.A. Targeting vascular senescence in cardiovascular disease with aging. *J. Cardiovasc. Aging.* 2024;4(2):16. DOI: 10.20517/jca.2023.45.
40. Kishimoto Y., Kondo K., Momiyama Y. The protective role of Sestrin2 in atherosclerotic and cardiac diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1200. DOI: 10.3390/ijms22031200.
41. Ионов А.Ю., Кузнецова Е.А., Киндалёва О.Г., Крючкова И.В., Поплавская Э.Э., Авагимян А.А. Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1):74–87. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87.
42. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2020;41(24):2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
43. Fatahian A. Nebivolol for improving endothelial dysfunction in cardiac syndrome-x; Is it ready for clinical use? *ARYA Atherosclerosis.* 2019;15(6):292–293. DOI: 10.22122/arya.v15i6.1971.
44. Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Denisenko A.D. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. *ARYA Atherosclerosis.* 2019;15(4):179–184. DOI: 10.22122/arya.v15i4.1873.
45. Esfahani M., Saidijam M., Najafi R., Goodarzi M. T., Movahedian A. The effect of salusin- $\beta$  on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *ARYA Atherosclerosis.* 2018;14(1):1–10. DOI: 10.22122/arya.v14i1.1602.
46. He W., Holtkamp S., Hergenhan S. M., Kraus K., de Juan A., Weber J. et al. Circadian expression of migratory factors establishes lineage-specific signatures that guide the homing of leukocyte subsets to tissues. *Immunity.* 2018;49(6):1175–1190.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.10.007.
47. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20(28):4580–4588. DOI: 10.2174/1381612820666140522115801.
48. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;966:176338. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176338.
49. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С. и др. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):199–208. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207.
50. Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н. Нетрадиционные факторы риска и их значение в оценке сердечнососудистого риска у бессимптомных пациентов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):182–188. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-182-188.
51. Ryzhkova A.I., Karagodin V.P., Sukhorukov V.N., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Desialated low density lipoproteins in human blood. *Klin. Med. (Mosk.)*. 2017;95(3):216–221. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-216-221.
52. Romeo F.J., Del Buono M.G., Aguilar-Gallardo J.S., Lorente-Ros M., Damonte J.I., Chiabrando J.G. et al. Cardiac remodeling with SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction. *Minerva Cardiol. Angiol.* 2024;72(1):95–97. DOI: 10.23736/S2724-5683.22.06207-X.
53. Huang Q., Gan Y., Yu Z., Wu H., Zhong Z. Endothelial to mesenchymal transition: an insight in atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:734550. DOI: 10.3389/fcvm.2021.734550.
54. Gonzalez A.L., Dungan M.M., Smart C.D., Madhur M.S., Doran A.C. Inflammation resolution in the cardiovascular system: arterial hypertension, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2024;40(4-6):292–316. DOI: 10.1089/ars.2023.0284.
55. Авагимян А.А., Чернова А.А., Азнаурян А.З. Роль вирусной инфекции в механизмах иницирования атерогенеза и дестабилизации атеромы. *Кардиология в Беларуси*. 2019;11(6):947–953.
56. Zhang X., Kang Z., Yin D., Gao J. Role of neutrophils in different stages of atherosclerosis. *Innate Immun.* 2023;29(6):97–109. DOI: 10.1177/17534259231189195.
57. Döring Y., Drechsler M., Soehnlein O., Weber C. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man. *Arterioscler. Thromb.*

- Vasc. Biol.* 2015;35(2):288–295. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303564.
58. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a Link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(10):100932. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
  59. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013;34(10):1251–1256. DOI: 10.1038/aps.2013.92.
  60. Ng C.T., Fong L.Y., Abdullah M.N.H. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine.* 2023;166:156208. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156208.
  61. Tran D.T., Batchu S.N., Advani A. Interferons and interferon-related pathways in heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024;11:1357343. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1357343.
  62. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol. Rev.* 2004;84(3):767–801. DOI: 10.1152/physrev.00041.2003.
  63. Li F., Peng J., Lu Y., Zhou M., Liang J., Le C. et al. Blockade of CXCR4 promotes macrophage autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway to alleviate coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2023;392:131303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131303.
  64. Ragino Y.I., Volkov A.M., Chernyavskiy A.M. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;103(5):88–95. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95.
  65. Wu J., He S., Song Z., Chen S., Lin X., Sun H. et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2023;14:1185587. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1185587.
  66. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A., Aksentijevich M., Bandyopadhyay D., Dey D. et al. Role of periodontal infection, inflammation and immunity in atherosclerosis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;46(3):100638. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
  67. Gusev E., Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9):7910. DOI: 10.3390/ijms24097910.
  68. Fleg J.L., Stone G.W., Fayad Z.A., Granada J.F., Hatsukami T.S., Kolodgie F.D. et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012;5(9):941–955. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.07.007.
  69. Blagov A.V., Markin A.M., Bogatyreva A.I., Tolstik T.V., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cells.* 2023;12(4):522. DOI: 10.3390/cells12040522.
  70. Sussner L.I., Rayner K.J. Through the layers: how macrophages drive atherosclerosis across the vessel wall. *J. Clin. Invest.* 2022;132(9):e157011. DOI: 10.1172/JCI157011.
  71. Farahi L., Sinha S.K., Lusic A.J. Roles of macrophages in atherogenesis. *Front. Pharmacol.* 2021;12:785220. DOI: 10.3389/fphar.2021.785220.
  72. Checkouri E., Blanchard V., Meilhac O. Macrophages in atherosclerosis, first or second row players? *Biomedicines.* 2021;9(9):1214. DOI: 10.3390/biomedicines9091214.
  73. Wieland E.B., Kempen L.J., Donners M.M., Biessen E.A., Goossens P. Macrophage heterogeneity in atherosclerosis: A matter of context. *Eur. J. Immunol.* 2024;54(1):e2350464. DOI: 10.1002/eji.202350464.
  74. Weber C., Habenicht A.J.R., von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: inflammation and beyond. *Eur. Heart J.* 2023;44(29):2672–2681. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad304.
  75. Brasier A.R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2010;86(2):211–218. DOI: 10.1093/cvr/cvq076.
  76. Florance I., Ramasubbu S. Current understanding on the role of lipids in macrophages and associated diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):589. DOI: 10.3390/ijms24010589.
  77. Moore K.J., Sheedy F.J., Fisher E.A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(10):709–721. DOI: 10.1038/nri3520.
  78. Hou P., Fang J., Liu Z., Shi Y., Agostini M., Bernassola F. et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death Dis.* 2023;14(10):691. DOI: 10.1038/s41419-023-06206-z.
  79. Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(1):20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802.
  80. De Meyer G.R.Y., Zurek M., Puylaert P., Martinet W. Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(5):312–325. DOI: 10.1038/s41569-023-00957-0.
  81. Theofilis P., Oikonomou E., Tsioufis K., Tousoulis D. The role of macrophages in atherosclerosis: pathophysiologic mechanisms and treatment considerations. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9568. DOI: 10.3390/ijms24119568.
  82. Fang F., Xiao C., Li C., Liu X., Li S. Tuning macrophages for atherosclerosis treatment. *Regen Biomater.* 2022;10:rbac103. DOI: 10.1093/rb/rbac103.
  83. Varghese T.P., Chand S., Varghese N.M., Singh R., Yadav S.K. Interplay of inflammatory biomarkers in heart disease patients with depressive symptoms: An update. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(3):102352. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102352.
  84. Alsereidi F.R., Khashim Z., Marzook H., Gupta A., Al-Rawi A.M., Ramadan M.M. et al. Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: Insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(5):102524. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102524.
  85. Avagimyan A., Gvianishvili T., Gogiashvili L., Kakturskiy L., Sarrafzadegan N., Aznauryan A. Chemotherapy, hypothyroidism and oral dysbiosis as a novel risk factor of cardiovascular pathology development. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(3):101051. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101051.
  86. Xu X., Song Z., Mao B., Xu G. Apolipoprotein a1-related proteins and reverse cholesterol transport in anti-atherosclerosis therapy: recent progress and future perspectives. *Cardiovasc. Ther.* 2022;2022:4610834. DOI: 10.1155/2022/4610834.
  87. Xie Y., Chen H., Qu P., Qiao X., Guo L., Liu L. Novel insight on the role of Macrophages in atherosclerosis: Focus

- on polarization, apoptosis and efferocytosis. *Int. Immunopharmacol.* 2022;113(Pt A):109260. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109260.
88. Coniglio S., Shumskaya M., Vassiliou E. Unsaturated fatty acids and their immunomodulatory properties. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):279. DOI: 10.3390/biology12020279.
89. Videla L.A., Valenzuela R., Del Campo A., Zúñiga-Hernández J. Omega-3 lipid mediators: modulation of the M1/M2 macrophage phenotype and its protective role in chronic liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(21):15528. DOI: 10.3390/ijms242115528.
90. Truthe S., Klassert T.E., Schmelz S., Jonigk D., Blankenfeldt W., Slevogt H. Role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in inflammation and pathogen-associated interactions. *J. Innate Immun.* 2024;16(1):105–132. DOI: 10.1159/000535793.
91. Noor R., Shuaib U., Wang C.X., Todd K., Ghani U., Schwindt B. et al. High-density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):92–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.023.
92. Tso C., Martinic G., Fan W.H., Rogers C., Rye K.A., Barter P.J. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(5):1144–1149. DOI: 10.1161/01.ATV.0000216600.37436.cf.
93. Wojtasińska A., Frąk W., Lisińska W., Sapeda N., Młynarska E., Rysz J. et al. Novel insights into the molecular mechanisms of atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(17):13434. DOI: 10.3390/ijms241713434.
94. Van Gils J.M., Ramkhalawon B., Fernandes L., Stewart M.C., Guo L., Seibert T. et al. Endothelial expression of guidance cues in vessel wall homeostasis dysregulation under proatherosclerotic conditions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(5):911–919. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301155.
95. Vreeken D., Zhang H., van Zonneveld A.J., van Gils J.M. Ephs and ephrins in adult endothelial biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5623. DOI: 10.3390/ijms21165623.
96. Kang H., Li X., Xiong K., Song Z., Tian J., Wen Y. et al. The entry and egress of monocytes in atherosclerosis: a biochemical and biomechanical driven process. *Cardiovasc. Ther.* 2021;2021:6642927. DOI: 10.1155/2021/6642927.
97. Avagimyan A., Fogacci F., Pogossova N., Kakturskiy L., Jndoyan Z., Faggiano A. et al. Methotrexate & rheumatoid arthritis associated atherosclerosis: A narrative review of multidisciplinary approach for risk modification by the international board of experts. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(2):102230. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102230.
98. Cuthbert G.A., Shaik F., Harrison M.A., Ponnambalam S., Homer-Vanniasinkam S. Scavenger receptors as biomarkers and therapeutic targets in cardiovascular disease. *Cells*. 2020;9(11):2453. DOI: 10.3390/cells9112453.
99. Kzhyskowska J., Neyen C., Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. *Immunobiology*. 2012;217(5):492–502. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.02.015.
100. Sun C.Q., Zhong C.Y., Sun W.W., Xiao H., Zhu P., Lin Y.Z. et al. Elevated type II secretory phospholipase A2 increases the risk of early atherosclerosis in patients with newly diagnosed metabolic syndrome. *Sci. Rep.* 2016;6:34929. DOI: 10.1038/srep34929.
101. Kolodgie F.D., Gold H.K., Burke A.P., Fowler D.R., Kruth H.S., Weber D.K. et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(24):2316–2325. DOI: 10.1056/NEJMoa035655.
102. Puylaert P., Zurek M., Rayner K.J., De Meyer G.R.Y., Martinet W. Regulated necrosis in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022;42(11):1283–1306. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318177.
103. Gillard B.K., Rosales C., Gotto A.M. Jr, Pownall H.J. The pathophysiology of excess plasma-free cholesterol. *Curr. Opin. Lipidol.* 2023;34(6):278–286. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000899.

## Вклад авторов

Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. – сбор, обобщение и анализ данных литературы, написание текста и оформление рукописи. Погосова Н.В., Уразова О.И., Демура Т.А. – редактирование, критический анализ текста и утверждение окончательного варианта рукописи.

## Информация об авторах

**Авагимян Ашот Арманович** – канд. мед. наук, преподаватель, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, Республика Армения, avagimyan.cardiology@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5383-835>

**Кактурский Лев Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, науч. руководитель НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, levkaktur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

**Уразова Ольга Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

**Трофименко Артем Иванович** – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, КубГМУ, г. Краснодар, artemtrofimenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

**Сукиасян Лилит Магаковна** – канд. мед. наук, науч. сотрудник, Центральная научная исследовательская лаборатория, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, Республика Армения, lilit.sukiasyan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

**Коган Евгения Алтаровна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова, зав. референс-центром патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kogan\_e\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

**Демура Татьяна Александровна** – д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, проректор по научной деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, demura\_t\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

**Погосова Нана Вачиковна** – д-р мед. наук, профессор, зам. генерального директора по науке и профилактической кардиологии, НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова; зав. кафедрой доказательной медицины, РУДН им. Патриса Лумубы, г. Москва, nanapogosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

(✉) **Авагимян Ашот Арманович**, avagimyan.cardiology@mail.ru

Поступила в редакцию 02.10.2024;  
одобрена после рецензирования 14.10.2024;  
принята к публикации 28.11.2024