

Получена: 20 декабря 2015 / Принята: 8 февраля 2016 / Опубликовано online: 25 марта 2016

УДК 616.13-004.6-616-092

АТЕРОГЕНЕЗ И ВОСПАЛЕНИЕ

Альфия О. Аймагамбетова, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан.
Докторант PhD по специальности «Медицина».

Резюме

Введение: В статье представлены, теории развития атеросклероза и современные взгляды на роль воспаления в атерогенезе. На основании анализа современных книг, изданий, публикаций, мнений отечественных и зарубежных учёных в статье представлены воспалительная теория атеросклероза, роль цитокинов в развитии атеросклероза, взаимодействие липидной и воспалительной теории атерогенеза, формирование атеросклеротической бляшки. Фундаментальные исследования по молекулярной биологии, иммунологии, генетике значительно расширили понятие о патогенезе атеросклероза.

Цель: проведение поиска литературы по изучению патогенеза атеросклероза.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах. Было найдено 300 источников, из которых для последующего анализа было отобрано - 68. Ключевые пункты формирования поисковых запросов для формирования обзора литературы были представлены следующими элементами: «атеросклероз», «воспаление», «цитокины», «атерогенез».

Результаты: В формировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки главную роль играют маркеры воспаления.

Выводы: Воспаление принимает активное участие в реализации иммунного ответа при атеросклерозе, ведущую роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины, в частности интерлейкин - 6 и ФНО-α. Однако, не смотря на большое количество работ, посвященных изучению воспалительных показателей крови при атеросклерозе, до настоящего времени нет единого мнения о характере и степени воспалительной реакции при данном заболевании.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, цитокины, атерогенез.

Summary

ATHEROGENESIS AND INFLAMMATION

Alfiya O. Aimagambetova, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan.
PhD students on a specialty "Medicine"

Introduction: The article presents atherosclerosis theory and modern views on the role of inflammation in atherogenesis. We reviewed national and international literature on inflammatory theory of atherosclerosis, the role of cytokines in the development of atherosclerosis, the interaction of the lipid and inflammatory theory of atherogenesis, the formation of atherosclerotic plaque. Basic research in molecular biology, immunology, genetics have greatly expanded the concept of the pathogenesis of atherosclerosis.

The aim: Conducting a literature review on the pathogenesis of atherosclerosis.

Materials and methods: We performed a systematic literature search in the online resources. We found 300 sources, 68 of which were selected for the analysis. Key points of forming search queries for the formation of the literature review were presented to the following elements: "atherosclerosis", "inflammation", "cytokines", "atherogenesis."

Results: In the formation and destabilization of atherosclerotic plaques the main role can be attributed to inflammation markers.

Conclusions: Inflammation has been actively involved in the implementation of the immune response in atherosclerosis, in which the leading role played by intercellular interaction mediators - cytokines, such as interleukin-6 and TNF- α . However, despite the large number of studies on the blood inflammatory markers in atherosclerosis, to date there is no consensus on the nature and extent of the inflammatory response in this disease.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, cytokines, atherogenesis.

Түйіндеме

АТЕРОГЕНЕЗ ЖӘНЕ ҚАБЫНУ

Альфия Ә. Аймағамбетова, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Семей Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан.
«Медицина» мамандығы бойынша PhD студенті

Кіріспе: Мақалада, атеросклероз дамуының теориялары және атерогенезде қабыну рөлі туралы қазіргі замандағы көзқарас көрсетілген. Әдебиеттердің, басылымдардың, жарияланымдардың анализдары бойынша, отандық және шетелдік ғалымдарының ой-пікірлеріне сүйене отырып, атеросклероздың қабыну теориясы, атеросклероз дамуындағы цитокиндердің рөлі, атерогенез теориясындағы липидті және қабыну процесстерінің байланысы, атеросклероздық түйіндақ қалыптасуы жазылған. Молекулалық биология, иммунология, генетика саласындағы іргелі зерттеулер айтарлықтай атеросклероз патогенезі тұжырымдамасын кеңейтті.

Мақсаты: атеросклероз патогенезін зерттеу бойынша әдебиеттік ізденіс жүргізу.

Мәліметтер мен әдістері: Осы мақсатқа жету үшін интернет-ресурсында жүйелі әдеби іздеу жүргізілді. Бұл талдау үшін, 300 әдеби көздері қарастырылды, соның ішінен 68 іріктеп алынды. Іздеу жүргізуге келесі негізгі сөздер ұсынылды: «атеросклероз», «қабынуы», «цитокиндер».

Нәтиже: Атеросклероздық түймедақ қалыптасуына және оның тұрақсыздануына қабыну маркерлерінің маңызы өте зор.

Қорытынды: Атеросклероз кезіндегі иммундық жауап беруіне қабыну белсеңді қатысады, негізгісі тінаралық қарым-қатынас жүргізетін медиаторлар - цитокиндер, соның ішінде ИЛ-6 және ФНО- α болып табылады. Алайда, атеросклероз қабыну теориясы бойынша көптеген зерттеулер қарамастан, бүгінгі күнге дейін осы аурудың қабыну деңгейін анықтайтын ауқымы пікір жоқ.

Негізгі сөздер: атеросклероз, қабыну, цитокиндер, атерогенез.

Библиографическая ссылка:

Аймағамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2016. №1. С. 24-39.

Aimagambetova A.O. Atherogenesis and inflammation. Reviews. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 1, pp. 24-39.

Аймағамбетова А.Ә. Атерогенез және қабыну. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №1. Б. 24-39.

История

Первые упоминания об атеросклерозе появились еще в XVIII веке, и история открытия проходит длинный путь. Французские ученые в 1761 году Морганьи, а несколько позже, в 1829 году, Cruveilhier описывают характерные уплотнения артерий при аутопсии. Так же в 1769 году Пулетье де ла Саль выделил из желчных камней плотное белое вещество (жировоск), наделенным свойствами жиров. В 1755 году термин «атерома» вводит Геллер для описания поражения сосудов. Сам термин «атеросклероз» был впервые использован Marchand в 1904 г. для обозначения специального типа артериосклероза (уст. – атеросклерозе). Связи воспаления и атеросклероза является темой научной дискуссии на протяжении более 150 лет. Так в 1825 г. связь атеросклероза и воспаления отметил Rayer, несколько десятилетий позже Вирхов положил этот принцип в основу теории атеросклероза [5, 31].

В середине XIX века вопрос об изменениях артерий при артериосклерозе находил себе объяснение, близкие к современности, так как речь шла об общеизвестных сторонах явления и о таких общезначимых понятиях, как имбибиция, инфильтрация, перфузия. Трактовалось, что липоиды могут не быть продуктами дегенерации, что они – элементы все той же инфильтрации и связаны со структурными элементами сосудистой стенки (эндотелия, коллагеновых, эластических, мышечных волокон). Однако выделять персонально о чьей либо теории не этично, так как: Вирхов писал об «имбибиции» стенки сосудов, на ту же позицию несколько позднее встали L.Aschoff и J.Adams. А вместо имбибиции и инфильтрации W.Doerr говорил о «перфузии», подчеркивая, что перфузионная теория адекватно объясняет наличие липидов в артериальной стенке [6]. Таким образом, понятия инфильтрации и (или) перфузии для всех классиков патологии является общей, она же входит в холестериновую теорию атеросклероза.

И теперь, спустя почти двести лет после впервые высказанной Rayer гипотезы о существовании связи между атеросклерозом и воспалением, никто в ее справедливости не

сомневается [46, 72]. В авторитетной Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большинство врачей Запада, сообщается: "Атеросклероз - это есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия".

На сегодняшний день, общеизвестно, что атеросклероз - системное заболевание, поражающее различные отделы артериальной системы. [77, 4].

В ходе изучения научной литературы (современные книги, публикации, научные издания, мнения отечественных и зарубежных учёных) был выявлено, что единой теории возникновения данного заболевания нет. На сегодняшний день выдвигаются следующие варианты, такие как:

- теория липопротеидной инфильтрации - первично накопление липопротеидов в сосудистой стенке;

- перекисная - первично нарушение антиоксидантной системы;

- теория дисфункции эндотелия - первично нарушение защитных свойств эндотелия и его медиаторов, в середине 70-х годов XX века американские исследователи Ross R. и Glomset J.A. предложили гипотезу развития атеросклероза как ответ на повреждение эндотелия в артериальном русле [78, 79]. Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было объявлено в статье Furchgott R.F. и Zawadzki J.V., опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [50]

- вирусная гипотеза происхождения атеросклероза (герпес, цитомегаловирус и др.) [38]. Несмотря на имеющуюся экстравагантность, эта теория имеет довольно убедительные аргументы [16, 17].

- аутоиммунная - первично нарушение функции макрофагов и лейкоцитов, инфильтрация ими сосудистой стенки. Согласно данной теории патогенеза атеросклероза, предложенной А. Климовым и соавт., запуск атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [12, 13].

- генетическая - первичен наследственный дефект сосудистой стенки [14,22,28].

- моноклональная - первично возникновение патологического клонирования гладкомышечных клеток, большой интерес вызвала так называемая мутагенная моноклональная теория, выдвинутая Е.Р. Benditt и J.M. Benditt (1976) [39]. Ученые учитывали из того, что ГМК фиброзных бляшек всегда гомозиготны и гомогенны по своему составу и, происходят из одного клонирования клеток, а возможно, из одной единственной ГМК и являются моноклональными (подтверждено, что 80% ГМК являются моноклональными). По-иному объясняют причину пролиферации гладких мышечных клеток R.Jackson и A.Gotto (1976) в своей гипотезе, получившей название "мембранной". В основу данной гипотезы был положен тот факт, что незэстерифицированный холестерин играет важную роль в поддержании физического состояния мембраны животных клеток, в том числе и гладкомышечных клеток артерий.

Цель исследования: проведение поиска литературы по изучению патогенеза атеросклероза.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах. Было найдено 300 источников, из которых для последующего анализа было отобрано - 68. Ключевые пункты формирования поисковых запросов для формирования обзора литературы были представлены следующими элементами: «атеросклероз», «воспаление», «цитокины», «атерогенез».

Критерии включения публикаций в обзор:

- Публикации за последние 20 лет (в редких случаях возможны ссылки на более ранние публикации, если они имеют научную или историческую ценность в данном контексте);
- Публикации, индексируемые в базы PubMed, РИНЦ;
- Публикации с чётко сформулированными и статистически доказанными выводами.
- Публикации на русском и английском языках;

Критерии исключения публикаций в обзор:

- Газетные публикации;
- Неопубликованные наблюдения;

- Резюме докладов.

Результаты и обсуждение обзора литературы.

Патогенез атеросклероза называют атерогенезом. Он происходит в несколько этапов. Развитие атеросклеротического повреждения сосудов - это взаимосвязь процессов поступления в интиму и выхода из нее липопротеидов и лейкоцитов, пролиферации и гибели клеток, образования и перестройки межклеточного вещества, а также разрастания сосудов и обызвествления. Данные процессы регулируются множеством сигналов, часто разнонаправленных. В настоящее время все больше накапливается данных о сложной патогенетической связи между изменением функции клеток сосудистой стенки и мигрировавших в нее лейкоцитов и факторами риска атеросклероза [11,17,23].

Два десятилетия назад атеросклероз считали дегенеративным процессом с накоплением липидов и некротических отложений, то в современное время ученые полагают, что это многофакторный процесс, ведущий к большому накоплению гладких мышечных клеток в интиме вовлеченной в процесс артерии. А патофизиологи, атеросклероз рассматривается как разновидность хронического воспаления в сосудистой ткани, на разных стадиях которого происходит активация клеток иммунной системы [39,68].

Общность воспаления и атеросклероза вполне естественна, поскольку оба синдрома формируют одни и те же клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные и гладкомышечные клетки, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и в меньшей степени, Т-и В-лимфоциты. Ключевые факторы риска, способствующие развитию и прогрессированию атеросклероза, давно общеизвестны - это курение, артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность, тромбогенные факторы, избыточная масса тела, гиподинамия, мужской пол, наследственность [21]. Большая часть из них взаимосвязаны и при одновременном действии потенцируют влияние друг друга. В настоящее время общеизвестны еще и другие факторы с

доказанным влиянием на течение атеросклероза, которые значительно труднее выявляются и корректируются. К ним относятся медиаторы воспаления, различные протеины, белки и ферменты системы транспорта липидов, маркеры повреждения миокарда [7].

Изучение проблем патогенеза атеросклероза в последние десятилетия позволило существенно расширить понимание о механизмах возникновения заболевания. 30-40 лет назад атеросклероз интерпретировали как процесс проникновения в стенку сосуда атерогенных липопротеинов с образованием на поверхности эндотелия и в стенке артерий скоплений липидов. Данные скопления с ростом приводили к недостаточности кровоснабжения или тотальной остановке кровоснабжения ткани и в результате формировались такие угрожающие сердечно-сосудистые осложнения, как инфаркт миокарда или инсульт [13,20,48]. В настоящее время активации цитокиновой сети в патогенезе атеросклероза и инфаркта миокарда придается большое значение [6]. В последнее время все больший интерес исследователей привлекает действие иммунных факторов, и, в частности, цитокинового каскада, в развитии атеросклеротического процесса [3,45,56].

В настоящее время под атеросклерозом понимают хронический вялотекущий воспалительный недуг, поражающее интиму артерий определенных сосудистых областей с участием иммунной системы организма, и воспаление, как процесс имеет место на всех стадиях атерогенеза [18,43]. Атеросклероз, обсуждаемый с позиции хронической патологии артериальной стенки, предполагает вовлечение в патологический процесс как врожденных, так и адаптивных иммуновоспалительных механизмов, ведущую роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия - цитокины [54,49,64]. Цитокины представляют собой составляющимися сложной регуляторной системы, обеспечивающей паракринные, а в большинстве случаев - аутокринные связи между клеточными участниками атерогенеза [9]. Воспалительный процесс является

[14,49], а острый коронарный синдром - классической моделью асептического воспаления, развивающейся вслед за развитием некроза [9,54]. К тому же воспаление содействует прогрессированию и развитию осложнений [28, и предложены две ключевые взаимодополняющие друг друга гипотезы патогенеза атеросклероза - липидная гипотеза и гипотеза хронического воспаления эндотелия, причем иммунные механизмы являются главенствующими в каждой из них [62]. Как гласит липидная гипотеза, окисленные липопротеиды низкой плотности хемотаксически активируют моноциты и на начальной стадии атеросклероза, способствуют их образованию в жировых полосках и скоплению под интимой в виде макрофагов. Необходимо подчеркнуть, что отложение липидов в интима артерий сопровождается проникновением лейкоцитов в стенку сосуда, это было доказано результатами многочисленных исследований *in vitro*, проведенных на экспериментальных моделях, а также при исследовании у человека. Следует отметить, что лейкоциты в нормальных условиях к эндотелию сосудистой стенки прикрепляются скудно. Однако под действием провоцирующих факторов, как нарушение диеты, курение, артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, клетки эндотелия начинают взаимодействовать с лейкоцитами. В данном процессе непосредственно участвуют молекулы адгезии. Продуцируемые эндотелиальными клетками селектины, возбуждают циркулирующие движения моноцитов (роллинг) на поверхности воспаленной зоны эндотелия. В результате данного процесса в интима происходит усиление моноцитов с образованием макрофагов, которые продуцируют огромный поток цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α). Как установлено исследованиями *in vitro* ФНО- α высвобождается моноцитами почти сразу после стимуляции, а ИЛ-1 значительно отсрочено. Эти возбужденные макрофаги начинают поглощать окисленные липопротеиды низкой плотности с помощью рецепторов-скевенджеров. Так они превращаются в пенистые клетки, что

представляет начальную стадию атеросклеротического процесса, морфологически соответствующее липидному пятну.

Преимущественно многообещающей патофизиологической теорией атерогенеза является то, что первичным триггером атеросклеротического процесса может оказаться скопление и увеличенное содержание цитокинов в периферической крови на фоне колебания исходного уровня холестерина [9]. Общеизвестно, что атерогенный холестерин присутствует главным образом в форме липопротеиды низкой плотности, и в настоящее время усиленно складывается гипотеза о том, что модифицированные (окисленные) липопротеиды низкой плотности являются центральным начальным фактором гиперпродукции цитокинов при атерогенезе [41]. Окисленные липопротеиды низкой плотности - главенствующие аутоантигены развивающегося атеросклероза, которые входят в состав иммунных комплексов. Окисленные липопротеиды низкой плотности вызывают миграцию гладкомышечных клеток и их деление, которое поддерживается собственными митогенами [46,53]. Имеется множество исследований, свидетельствующие, что и сами цитокины принимают участие в процессах окисления липопротеидов низкой плотности. Вышеуказанные процессы подытоживаются формированием атеросклеротической бляшки, где в центре располагается липидное ядро, состоящее из окисленных липидов, которые поставляют пенистые клетки.

Так же и среди гормонов ренин ангиотензиновой системы считается основным атерогенным медиатором - ангиотензин II, так как он регулирует не только экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin), но и секрецию цитокинов, хемокинов и факторов роста сосудистой стенки. Кроме того, ангиотензин II способствует накоплению в бляшке моноцитов и лимфоцитов и повышает экспрессию рецепторов TNF- α , IL-6 и циклооксигеназы 2 в артериальной стенке [43,22].

Большую роль в атерогенезе играют Т-лимфоциты, скапливаясь с макрофагами,

запускают следующую стадию атеросклеротического повреждения. Эти лейкоциты, так же как и клетки сосудистой стенки выделяют цитокины (ФНО- α , ИЛ-10) и факторы роста, которые провоцируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [60]. Гладкомышечные клетки медиального слоя сосудистой стенки выделяют специализированные ферменты (матриксные металлопротеиназы), способствующие растворению эластина и коллагена в ответ на стимуляцию цитокинов [34]. Разложение экстрацеллюлярного матрикса стимулирует проникновение гладкомышечных клеток через эластические волокна и коллагеновый матрикс растущей бляшки из медиального слоя сосудистой стенки в интиму [61].

Применительно гипотезе хронического повреждения эндотелия, в области эндотелиального повреждения, развивается адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному слою, их агрегация, хемотаксис моноцитов и Т-лимфоцитов и высвобождение из тромбоцитов, моноцитов, лимфоцитов, различных цитокинов и факторов роста, вызывающих миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму, где зарождается их пролиферация, синтез белков соединительной ткани и протеогликанов и образование фиброзных бляшек [10].

Атеросклеротическая бляшка формируется из внутри- и внеклеточных липидов, гладкомышечных клеток, соединительной ткани и гликозаминогликанов. Первыми атеросклеротическими изменениями являются жировые полосы, которые состоят из нагруженных липидами пенистых клеток - макрофагов, представленных моноцитами, мигрировавшими из кровотока в субэндотелиальный слой интимы; далее жировые полосы превращаются в фиброзные бляшки, которые состоят из гладкомышечных клеток интимы, окруженных соединительной тканью и внутри- и внеклеточными липидами. Далее формируется в виде атероматозных бляшек. Увеличение размеров бляшки могут усугублять геморрагии, формирующиеся при разрыве микрососудов атеромы, а также многие интеркуррентные инфекции, сопутствующие циркуляции в крови

цитокинов, которые провоцируют пролиферацию гладкомышечных клеток, расположенных рядом с атеросклеротической бляшкой. Неотъемлемую роль в процессах регуляции и промоции неоваскуляризации внутри атеросклеротических бляшек играют цитокины. Многие провоспалительные и проатерогенные медиаторы (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-12) активируют неогенез в ишемизированных сегментах атеросклеротических бляшек [9]. ФНО- α усиливает экспрессию молекул адгезии, прокоагулянтную активность, индукцию синтеза цитокинов эндотелием (индуцирует синтез ИЛ-1). Секретируется ФНО- α в основном активированными макрофагами, моноцитами, Т-лимфоцитами, антигенстимулированными эндотелиальными и гладкомышечными клетками, нейтрофилами [16]. ИЛ-1 и ФНО- α оказывают провоспалительное действие включающее стимуляцию продукции коллагенов, и увеличение экспрессии молекул адгезии, необходимое для экстравазации лейкоцитов [40]. Также концентрация ФНО- α выше в атеросклеротических бляшках, чем в неизменённой сосудистой стенке и существенно повышена в бляшках, имеющих высокую активность воспаления [27, 44]. Определена роль ФНО- α в развитии альтернации сосудистой проницаемости [37], в повышении экспрессии сквенджер-рецепторов и функциональной активности гладкомышечных клеток стенки артерии, индукции макрофагов к захвату липопротеидов низкой плотности [8].

С одной стороны, ФНО- α стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, с другой - активация рецепторов этого цитокина индуцирует гибель клеток путём апоптоза [52]. Данный цитокин инициирует экспрессию на эндотелии молекул адгезии, активирует макрофаги, нейтрофилы, усиливает секрецию простагландинов, оказывает хемотаксическое действие на различные клетки (в частности, кардиотоксический эффект) и обуславливает синтез белков острой фазы воспаления [29]. В результате этого проявляется адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов на поверхности этих клеток. ФНО- α стимулирует также экстравазацию лимфоцитов - миграцию

к очагу воспаления из сосудистого русла, разрывая межклеточный матрикс и активируя нейтрофилы, стимулирует фагоцитоз и продукцию супероксидных радикалов, а также экспрессию рецепторов комплемента на нейтрофилах. Одновременно ФНО- α повышает продукцию медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6) мононуклеарными фагоцитами и другими типами клеток [55]. В соединительной же ткани совместно с другими цитокинами, ФНО- α активирует метаболизм и пролиферацию фибробластов и клеток эпителия. Следовательно, ФНО- α может участвовать в развитии местной защитной воспалительной реакции [12]. Совместно с ФНО- α ИЛ-1 повышает продукцию коллагена, способствует сверхрегуляции макрофагами активности металлоэстеразы MMP-12, которая промотирует миграцию моноцитов, а также экспрессию других металлопротеиназ с одновременной индукцией процесса свертываемости базальной мембраны [9]. Также ИЛ-6 при ишемической болезни сердца стимулирует экспрессию в сосудистой стенке провоспалительных и протромботических факторов - тканевого фактора, MCP-1, матриксных металлопротеиназ и ЛПНП [35]. ИЛ-6 обладает тромбогенным действием вследствие влияния на фибриноген и тромбоциты. Усиление прокоагулянтной активности также связывают с повышенным синтезом ИЛ-1 в атеросклеротической бляшке.

Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки [42,63]. Также ИЛ-10 обусловлен подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора, что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградации матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора, неоптерина. Установлено, что предварительно введенные противовоспалительные цитокины ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β -1 достоверно угнетают выработку ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , тормозят адгезию лейкоцитов к эндотелию, подавляют выработку макрофагами повреждающих кислородных и NO-метаболитов. В то же время противовоспалительные и антиатерогенные факторы ингибируют неоваскуляризацию. Данный феномен был назван эффектом Януса

[51], и получил важную клиническую интерпретацию в роли феномена дестабилизации атеросклеротической бляшки или её ранимости. Биологические эффекты цитокинов также вовлекают индукцию апоптоза. Апоптотический механизм клеточной гибели оказался присущим для главных этапов развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Апоптирующие макрофаги принимают участие в прогрессировании липидного ядра, тогда как апоптирующие гладкомышечные клетки утолщают фиброзную покрывку бляшки, провоцируя её этим к разрыву по наружному краю [52]. Научно обосновано, что нарушение равновесия преимущественно в сторону деструктивных процессов посредством экспрессии и усиления активности провоспалительных цитокинов подавляет прочность капсулы, активирует протромботический статус, что формирует условия для повреждения покрывки и развития осложнений. Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз) и кальциноз стенки сосуда приводят к деформации и сужению просвета вплоть до облитерации [11,17,23].

Атеросклеротическая бляшка, обращается в нестабильную, если в нее продолжают откладываться липопротеиды низкой плотности, имеется мягкое ядро из липидов в центре, некоторые участки поверхности лишены эндотелия или эндотелий прибывает в состоянии дисфункции. Понятие «нестабильная бляшка» предопределено риском тромбоза сосуда при ее развитии. Мишенью воспаления обычно служат так называемые уязвимые/нестабильные атеросклеротические бляшки со значительным липидным ядром, обилием макрофагов и тонкой фиброзной покрывкой [47,50]. Преимущественно чувствительным фрагментом фиброзной покрывки считается участок перехода в здоровую ткань сосудистой стенки. В уязвимом участке фиброзная покрывка истончается и вследствие этого легко надывается. Что приводит к повреждению субэндотелиального матрикса, в результате активируются тромбоциты. Последние адгезируясь к поврежденному участку, послужат причиной внезапного

тромбоза сосуда. У стабильной же атеросклеротической бляшки плотная покрывка из гладкомышечных клеток, фибробластов и волокон коллагена, сверху она покрыта эндотелием.

В результате ряда работ было показано, что уровни провоспалительных цитокинов выше у пациентов с нестабильной формой ишемической болезни сердца, чем у пациентов со стабильной [30]. В настоящее время установлено, что при остром инфаркте миокарда экспрессия ряда провоспалительных цитокинов непосредственно в зонах некроза может увеличиваться в 50 раз, а вне этих зон - до 15 раз [36]. Так же выявлена взаимосвязь повышенной концентрации провоспалительных цитокинов с ранними осложнениями острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [1]. Эти данные частично согласуются с результатами исследований, проведенных S. Volpato, J.M. Guralnik и L. Ferucci, в которых была выявлена корреляция между уровнями СРБ, ИЛ-6, ФНО-α и выраженностью атеросклероза коронарных артерий [31]. Кроме этого, в ряде проспективных исследованиях показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Так же, в 1997 г. было проведено любопытное исследование с участием 15 тыс. здоровых добровольцев в рамках программы Physicians Health Study, результаты которого свидетельствуют о том, что при исходно повышенном уровне ИЛ-6 риск развития острого инфаркта миокарда выше, чем при нормальном уровне ИЛ-6 [58,59,67].

В настоящее время мы понимаем, что в патофизиологии атеросклероза основную роль играет субклиническое хроническое воспаление. Концепция о роли воспаления в патогенезе атеросклероза и его осложнений рассматривает новую гипотезу связи факторов риска с клеточными и молекулярными изменениями, лежащими в основе этой болезни. Согласно данной гипотезе, фундаментальная роль воспаления в развитии атеросклероза может привести к новым терапевтическим подходам, избирательно

воздействующим на воспалительный процесс, медленно «тлеющий» в атероме. В настоящее время ученые мира все большее внимание уделяют изучению атеросклероза, как к масштабному атеросклерозу «мультифокальный атеросклероз». Термином «мультифокальный атеросклероз» в научной литературе определяют «особую группу пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, что обуславливает тяжесть заболевания, затрудняет выбор оптимальной лечебной тактики и ставит под сомнение оптимистичность прогноза» [2].

Результаты существующих исследований свидетельствуют о различной диагностической ценности маркеров субклинического воспаления в разные стадии атеросклеротического процесса, особенно значимой для рискометрии может быть оценка биомаркеров воспаления в подостром периоде острого коронарного синдрома. Возможные связи между активностью субклинического воспаления и прогрессированием атеросклероза изучались ранее в ряде исследованиях [65,66].

К сожалению, результаты этих исследований достаточно противоречивы и неочевидны. Можно решительно сказать, что до сих пор не определены основные биомаркеры субклинического воспаления, ответственные за развитие прогрессирования атеросклероза. Так, имеются данные о том, что концентрации цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α повышаются на стадии формирования «незрелой» атеросклеротической бляшки и играют одну из главных ролей в развитии атеросклеротического очага на стадии молодой стабильной бляшки, однако затем, на стадии дестабилизации и атеротромбоза, повышаются концентрации ИЛ-6, 8 и СРБ [26].

Но, несмотря на значительные достижения современной кардиологии в области профилактики и лечения атеросклероза, врачи различных специальностей до сих пор сталкиваются с тяжелым стенозирующим атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, которое протекает как с клинической манифестацией, так и асимптомно [15,19]. Как правило,

гемодинамически первостепенные стенозы выявляют уже после развития острых сосудистых катастроф [24].

Известно, что, несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и прогнозировании атеросклероза и его острых форм, смертность от этого заболевания остается достаточно высокой во всех развитых странах мира [35].

Заключение

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал:

- воспаление принимает активное участие в реализации иммунного ответа при атеросклерозе, ведущую роль в которых играют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины, в частности ИЛ-6 и ФНО- α ;
- повреждение атеросклеротической бляшки в результате ее воспаления и разрыва с дальнейшей агрегацией тромбоцитов является пусковым механизмом атеротромбоза и развития острых коронарных событий;
- не смотря на большое количество работ, посвященных изучению воспалительных показателей крови при атеросклерозе, до настоящего времени нет единого мнения о характере и степени воспалительной реакции, что позволило бы стратифицировать пациентов к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература:

1. Аймагамбетова А. О. Цитокиновый профиль в прогнозе развития ранних осложнений у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. 2013. № 2. С.19.
2. Акберов Р. Ф., Шарафеев А. З., Михайлов М. К. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. - Монография. Казань: Идел-Пресс. 2008. С. 214.
3. Богова О. Т., Чукаева И. И. Инфаркт миокарда, воспаление и прогноз // Российский кардиологический журнал. 2003. № 4. С.5-9.
4. Бокерия Л. А. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. Москва. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013. №3. С. 764.

5. Братусь В. В., Шумаков В. А., Талаева Т. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром. Киев. Четверта хвиля. 2004. С.576.
6. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. Т.3. № 2. С. 20-33.
7. Дудко В. А., Карпов Р. С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. - Монография. Томск. 2003. С. 37.
8. Душкин М. И., Кудинова Е. Н., Шварц Я. Ш. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 2. С. 18-25.
9. Залесский В. Н., Гавриленко Т. И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриенто-профилактика и терапия - Монография. Киев. «Віпол» 2008. С.592.
10. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // Сердце. 2003. №4. С. 190-192.
11. Ковалев И. А. и др. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиология. 2004. Т. 44, №1. С. 39-42.
12. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Рубакова Э. И. Система цитокинов. Учебное пособие. Москва «Янус-К». 2000. С. 12-23.
13. Кухарчук В. В. Атеросклероз. Актуальные вопросы профилактики и терапии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. №3. С.80-85.
14. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардиол. журн. 2004. № 1. С. 22-34.
15. Лутай М. И., Пархоменко А. Н., Лысенко А. Ф. и др. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы // Укр. кардиол. журн. 2013. № 3. С. 13-21.
16. Мазуров В. И., Вебер В. В., Столов С. В., Зарайский М. И. Иммунная взаимосвязь при различных вариантах ИБС // Вестник РАМН. 2005. №7. С. 9-14.
17. Марцевич Г. Е. Атеросклероз: клиническая значимость и возможности предупреждения // Лечащий врач. 2004. № 2. С. 38-42.
18. Моисеев В. С., Павликова Е. П., Мерай И. А. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно - сосудистых осложнений // Врач. 2003. № 3. С. 3-7.
19. Носенко Н. С., Носенко Е. М., Дадова Л. В., Сидоренко Б. А. Факторы риска и предикторы значимого прогрессирования атеросклероза у больных с хронической ишемией нижних конечностей // Тер. арх. 2010. № 10. С. 56-60.
20. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Мед. Лит. 2003. С.67-69.
21. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. М.: Мед. Лит., 2003. С.74-75.
22. Партигулова А. С., Наумов В. Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады // Кардиология. 2010. №10. Р. 50-55.
23. Перова В. И. Новые европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // Кардиология. 2004. Т. 44, №1. С. 76-82
24. Руда М. Я. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST - Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца, под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука, С. А. Бойцова. М., 2007. С. 626-725.
25. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) - Биохимия 2000. №4. С. 3-10.
26. Ханюков А. А. Состояние системы цитокинов и уровень С-реактивного белка плазмы крови у пациентов в мультифокальным атеросклерозом, которым планировалось проведение реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей // Буковин. мед. віс. 2012. Т. 16, № 1. С. 93-96.
27. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов //

Медицинская иммунология. 2001. №3. С. 361-368.

28. Шевченко О. П., Мишнев О. Д., Шевченко А. О. и соавт. Ишемическая болезнь сердца // Москва: «Реафарм». 2005. С.416.

29. Шевченко А. В., Голованова О. В., Коненков В. И. и др. Анализ полиморфизма трех позиций промоторного региона гена TNF- α у пациентов с ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда // Кардиология. 2010. № 2. С. 9-13.

30. Шевченко О. П., Слесарева Ю.С., Шевченко А. О. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы А и других маркёров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом // Рос. кардиол. журн. 2008. № 6. С. 14-18.

31. Aukrust P., Muller A., Ueland T. et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 614-620.

32. Bayad J., Galteau M.M., Siest G. Viral theory of atherosclerosis. Role of cytomegalovirus // Ann Biol Clin. Paris. 1993. Vol. 51. P.101-107.

33. Benditt E. P., Benditt J. M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques // Proc Natl Acad Sci USA. 1973. Vol.70. P.1753-1756.

34. Biasucci L. M., Vitelli A., Liuzzo G. Elevated levels of IL-6 in unstable angina // Circulation. 1996. P. 874-877.

35. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry // [Electronic Resource]. 2010. URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace> (date accessed: 11.2013).

36. Deten A., Volz H. C., Briest W., Zimmer H. G. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats // Cardiovasc. Res. 2002. vol. 55. P.329-340.

37. Edens H. A., Parkos C. A. Modulation of epithelial and endothelial paracellular permeability by leukocyte // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2000. Vol.41. P. 315-328.

38. Epstein F. H. Atherosclerosis - an inflammatory disease // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 340, №2. P.115-126.

39. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease // Autoimmun Rev. 2002. Vol. 1. P. 233-237.

40. Goette A., Lendeckelb U., Klein H. U. Signal transduction systems and atrial fibrillation // Cardiovascular Research. 2002. Vol. 54. P. 247-258.

41. Groyer E., Caligiuri G., Laschet-Khallou J., Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis // Press. Med. 2006. Vol. 35, № 1-2. P. 475-486.

42. Halvorsen B., Waehre T., Scholz H. et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism // J. Lipid. Res. 2005. Vol. 46, № 2. P. 211-219.

43. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // N. Engl J. Med. 2005. 352: P.1685-1695.

44. Harb T. S., Zareba W., Moss A. J. et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction // Am J Cardiol 2002. Vol.89. P. 216-221.

45. Ito T., Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2003. Vol. 2(3). P.257-265.

46. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators, of inflammation in atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. 2003. Vol. 14. P. 421-430.

47. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 365-372.

48. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms // Am J of Clin Nutr. 2006. Vol. 83, №2. P. 456-460.

49. Libby P., Ridker M. P., Hansson K. G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54, №23. P. 2129-2138.

50. Libby P., Ridker M. Inflammation and Atherothrombosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. P. 33-46.

51. Lipstein S. E., Stabile E., Kinnaird T. et al. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and these designed to inhibit atherogenesis // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 2826-2831.

52. Littlewood T. D., Bennett M. R. Apoptotic cell death in atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* 2003. Vol. 14, №5. P. 469- 475.

53. Massberg S., Brand K., Gruner S. et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation // *J. Exp. Med.* 2002. Vol.196. P. 887-896.

54. Mc Cullough P. A., Peacock F. W., O'Neil B. et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2010. Vol. 11, suppl. 2. P. 3-12.

55. Ohta H., Wada H., Niwa T. et al. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice // *Atherosclerosis.* 2005. Vol.180. P. 11-17.

56. Ren G., Dewald O., Frangogiannis N. G. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2003. Vol. 2. P. 242-256.

57. Ridker P. M. Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good in clinical evidence? // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 1671-1674.

58. Ridker P. M., Cushman M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Eng J Med.* 1997. Vol. 336. P. 973-979.

59. Ridker P., Hennekens C., Buring J.E., Ribai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Eng. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 836-843.

60. Rifai N., Tracy R. P., Ridker P.M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay // *Clin Chem.* 1999. Vol. 45. P. 2136-2141.

61. Roberts W.L., Sedrick R., Voulton L. et al. Evaluation of four automated high - sensitive C - reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications // *Clin Chem* 2000. Vol. 46. P. 461-468.

62. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340, №2. P.115-126.

63. Szodoray P., Timar O., Veres K. et al. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines - immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease //

Scand. J. Immunol. 2006. Vol. 64, № 3. P. 336-44.

64. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 515-581.

65. Tziakas D., Cbalakias G., Hatzinikolaou H. et al. Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines // *Internat. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92. P. 169-175.

66. Tzoulaki I., Murray G. D., Lee A. J. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh artery study // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 976-983.

67. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. Cardiovascular disease, interleukin-6 and risk of mortality in older women: the women's health and aging study // *Circulation.* 2001. Vol.103. P. 947-953.

68. Walton K.A., Cole A.L., Yeh M. et al. Specific phospholipid oxidation products inhibit ligand activation of toll-like receptors 4 and 2 // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 1197-1203.

References:

1. Aimagambetova A. O. Tsitokinovyi profil' v prognoze razvitiya rannikh oslozhnenii u bol'nykh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST [The cytokine profile in the prediction of early complications in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Cardiology Journal]. 2013, 2. 19 p.

2. Akberov R. F., Sharafiev A. Z., Mikhailov M. K. i dr. *Progressiruyushchii mul'tifokal'nyi ateroskleroz: etiologiya, kliniko-luchevaya diagnostika, sovremennye aspekty lecheniya.* – Monografiya. Kazan': Idel-Press. 2008. 214 p.

3. Bogova O.T., Chukaeva I.I. Infarkt miokarda, vospalenie i prognoz [Myocardial infarction, inflammation and forecast]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2003, 4. pp. 5-9.

4. Bokeriya L. A. *Lektsii po serdechno-sosudistoi khirurgii* [Lectures on cardiovascular surgery]. Moskva. NTSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN. 2013. №3. 764 p.

5. Bratus' V.V., Shumakov V.A., Talaeva T.V. *Ateroskleroz, ishemicheskaya bolezni' serdtsa, ostryi koronarnyi sindrom* [Atherosclerosis, coronary heart disease, acute coronary syndrome]. Kiev. Chetverta khvilya. 2004. 576 p.
6. Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnosticheskaya tsennost' issledovaniya urovnei tsitokinov v klinicheskoi praktike [The diagnostic value of the study of cytokine levels in clinical practice]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation]. 2003. T.3, 2. pp. 20-33.
7. Dudko V.A., Karpov R. S. *Ateroskleroz sosudov serdtsa i golovnogo mozga* [Atherosclerosis of vessels of the heart and brain]. Monografiya. Tomsk. 2003. 37 p.
8. Dushkin M. I., Kudinova E. N., Shvarts Ya. Sh. Integratsiya signal'nykh putei regulatsii lipidnogo obmena i vospalitel'nogo otveta [The integration of signaling pathways regulate lipid metabolism and inflammatory response]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2007. T. 6, 2. pp. 18-25.
9. Zaleskii V. N., Gavrilenko T. I. *Autoimmunnye i immunovospalitel'nye protsessy pri ateroskleroze, ego nutritopofilaktika i terapiya* [Autoimmune and inflammatory immune processes in atherosclerosis, its nutrients prevention and therapy]. Monografiya. Kiev. «Vipol» 2008. 592 p.
10. Karpov Yu.A., Sorokin E.V., Fomicheva O.A. Vospalenie i ateroskleroz: sostoyanie problemy i nereshennyye voprosy [Inflammation and atherosclerosis: the state of problems and unresolved issues]. *Serdtshe* [Heart]. 2003, 4. pp. 190-192.
11. Kovalev I.A. i dr. Disfunktsiya endoteliya u lits s otyagoshchennoi po ateroskrozu nasledstvennost'yu [Endothelial dysfunction in patients with atherosclerosis aggravated by heredity]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2004. T. 44, № 1. pp. 39-42.
12. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Rubakova E.I. Sistema tsitokinov [Cytokine system]. *Uchebnoe posobie*. Moskva «Yapus-K». 2000. pp. 12-23.
13. Kukharchuk V.V. Ateroskleroz. Aktual'nye voprosy profilaktiki i terapii. [Atherosclerosis. Topical issues of prevention and therapy]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2003, 3. pp. 80-85.
14. Lutai M. I. Ateroskleroz: sovremennyy vzglyad na patogenezu [Atherosclerosis: a modern view of the pathogenesis]. *Ukr. kardiolog. Zhurn* [Ukr. cardiology. Zh]. 2004, 1. pp. 22-34.
15. Lutai M. I., Parkhomenko A. N., Lysenko A. F. i dr. Mezhdunarodnyi registr CLARIFY bol'nykh so stabil'noi ishemicheskoi bolezni'yu serdtsa v Ukraine: osobennosti, problemy, perspektivy [International Register CLARIFY patients with stable coronary heart disease in Ukraine: features, problems and prospects]. *Ukr. kardiolog. Zhurn* [Ukr. cardiology. Zh.]. 2013, 3. pp. 13-21.
16. Mazurov V.I., Veber V.V., Stolov S.V., Zaiskii M.I. Immunnaya vzaimosvyaz' pri razlichnykh variantakh IBS [Immune relationship with various CHD]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of Medical Sciences versions]. 2005, 7. pp. 9-14.
17. Martsevich G.E. Ateroskleroz: klinicheskaya znachimost' i vozmozhnosti preduprezhdeniya [Atherosclerosis: clinical significance and possible warnings]. *Lechashchii vrach* [Attending physician]. 2004, 2. pp. 38-42.
18. Moiseev V.S., Pavlikova E.P., Merai I.A. Rol' vospaleniya v protsessakh aterogeneza i v razvitiu serdechno - sosudistyykh oslozhnenii [The role of inflammation in the processes of atherogenesis and in the development of cardiovascular complications]. *Vrach* [Doctor]. 2003, 3. pp. 3-7.
19. Nosenko N. S., Nosenko E. M., Dadova L. V., Sidorenko B. A. Faktory riska i prediktory znachimogo progressirovaniya ateroskleroza u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei [Risk factors and predictors of significant progression of atherosclerosis in patients with chronic lower limb ischemia]. *Ter. arkh.* [Ter. Arch.]. 2010, 10. pp. 56-60.
20. Okorokov A.N. Diagnostika boleznei vnutrennikh organov [Diagnosis of diseases of internal organs]: T.6. Diagnostika boleznei serdtsa i sosudov [Diagnosis of heart disease and blood vessels]. M.: Med. Lit. 2003. pp. 67-69.
21. Okorokov A.N. Diagnostika boleznei vnutrennikh organov [Diagnosis of diseases of internal organs]: T. 6. *Diagnostika boleznei serdtsa i sosudov* [Diagnosis of heart disease and blood vessels]. M.: Med. Lit., 2003. pp. 74-75.
22. Partigulova A.S., Naumov V.G. Vospalenie pri ateroskleroze: rol' renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy i ee blokady

[Inflammation in atherosclerosis: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system and its blockade]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2010, 10. pp. 50-55.

23. Perova V.I. Novye evropeiskie rekomendatsii po profilaktike serdechno-sosudistyykh zabolevaniy, obuslovlennykh aterosklerozom [New European guidelines for prevention of cardiovascular disease due to atherosclerosis]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2004. T. 44, 1. pp. 76-82

24. Ruda M.Ya. *Infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST* [Myocardial infarction with ST-segment rise]. Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoi bolezni serdtsa, pod red. E. I. Chazova, V. V. Kukharchuka, S. A. Boitsova. M., 2007. pp. 626-725.

25. Titov V.N. Obshchnost' ateroskleroza i vospaleniya: spetsifichnost' ateroskleroza kak vospalitel'nogo protsessa (gipoteza) [The generality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process (hypothesis)]. *Biokhimiya* [Biochemistry]. 2000, 4. pp. 3-10.

26. Khanyukov. A. A. Sostoyanie sistemy tsitokinov i uroven' S-reaktivnogo belka plazmy krovi u patsientov v mul'tifokal'nykh aterosklerozom, kotorym planirovalos' provedenie rekonstruktivnykh operativnykh vmeshatel'stv na sosudakh nizhnikh konechnostei [Status cytokine system and the level of C-reactive protein in blood plasma in patients multifocal atherosclerosis, which planned to conduct reconstructive surgery of the lower limbs vessels]. *Bukovin. med. vis.* [Bucovina. honey. vis.]. 2012. T. 16, 1. pp. 93-96.

27. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunologiya vospaleniya: rol' tsitokinov [Immunology inflammation: role of cytokines]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2001, 3. pp. 361-368.

28. Shevchenko O.P., Mishnev O.D., Shevchenko A.O. i soavt. *Ishemicheskaya bolezni serdtsa* [Cardiac ischemia]. Moskva: «Reafarm». 2005. 416 p.

29. Shevchenko A.V. , Golovanova O. V., Kononov V.I. i dr. Analiz polimorfizma trekh pozitsii promotornogo regiona gena TNF-a u patsientov s ishemicheskoi bolezniyu serdtsa, nestabil'noi stenokardiei i infarktomiokarda [Analysis of polymorphism of three positions

about the motor region of the gene TNF-a in patients with coronary heart disease, unstable angina and myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2010, 2. pp. 9-13.

30. Shevchenko O. P., Slesareva Yu.S, Shevchenko A. O. Sravnitel'nyi analiz urovnya proteina plazmy A i drugikh markerov vospaleniya v krovi u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [A comparative analysis of the level of plasma protein A, and other markers of inflammation in the blood in patients with acute coronary syndrome]. *Ros. kardiolog. zhurn.* [Ros. cardiology. Zh.]. 2008, 6. pp. 14-18.

31. Aukrust P., Muller A., Ueland T. et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. *Circulation*. 1999. Vol. 100. pp. 614-620.

32. Bayad J., Galteau M.M., Siest G. Viral theory of atherosclerosis. Role of cytomegalovirus. *Ann Biol Clin. Paris*. 1993. Vol. 51. pp. 101-107.

33. Benditt E.P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973. Vol.70. pp. 1753-1756.

34. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. Elevated levels of IL-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996. pp. 874-877.

35. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry // [Electronic Resource]. 2010. URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace> (date accessed: .11.2013).

36. Deten A., Volz H.C., Briest W., Zimmer H.G. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats. *Cardiovasc. Res*. 2002. vol. 55. pp. 329-340.

37. Edens, H. A., Parkos C. A. Modulation of epithelial and endothelial paracellular permeability by leukocyte. *Adv. Drug. Deliv. Rev*. 2000. Vol.41. pp. 315-328.

38. Epstein F.H. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl. J. Med*. 1999. Vol. 340, 2. pp. 115-126.

39. Frostegard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2002. Vol. 1. pp. 233-237.

40. Goette A., Lendeckelb U., Klein H.U. Signal transduction systems and atrial fibrillation.

Cardiovascular Research. 2002. Vol. 54. pp. 247-258.

41. Groyer E., Caligiuri G., Laschet-Khallou J., Nicoletti A. Immunological aspects of atherosclerosis. *Press. Med*. 2006. Vol. 35, 1-2. pp. 475-486.

42. Halvorsen V., Waehre T., Scholz H. et al. Interleukin-10 enhances the oxidized LDL-induced foam cell formation of macrophages by antiapoptotic mechanism. *J. Lipid. Res*. 2005. Vol. 46, 2. pp. 211-219.

43. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl J. Med*. 2005. 352: pp. 1685-1695.

44. Harb T.S., Zareba W., Moss A.J. et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002. Vol.89. pp. 216-221.

45. Ito T., Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2003. Vol. 2, 3. pp. 257-265.

46. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*. 2003. Vol. 14. pp. 421-430.

47. Libby P. Surrent concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Sirculation*. 2001. Vol. 104. pp. 365-372.

48. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J of Clin Nutr*. 2006. Vol. 83, 2. pp. 456-460.

49. Libby P., Ridker M. P., Hansson K. G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009. Vol.54, 23. pp. 2129-2138.

50. Libby P., Ridker M. Inflammation and Atherothrombosis. *J. Am. Coll.Cardiol*. 2006. Vol. 48. pp. 33-46.

51. Lipstein S. E., Stabile E., Kinnaird T. et al. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and these designed to inhibit atherogenesis. *Circulation*. 2004. Vol. 109. pp. 2826-2831.

52. Littlewood T. D., Bennett M. R. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*. 2003. Vol. 14, 5. pp. 469- 475.

53. Massberg S., Brand K., Gruner S. et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J. Exp. Med*. 2002. Vol.196. pp. 887-896.

54. McCullough P. A., Peacock F. W., O'Neil B. et al. Capturing the pathophysiology of acute coronary syndromes with circulating biomarkers. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2010. Vol. 11, 2. pp. 3-12.

55. Ohta H., Wada H., Niwa T. et al. Disruption of tumor necrosis factor- α gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005. Vol.180. pp. 11-17.

56. Ren G., Dewald O., Frangogiannis N. G. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003. Vol. 2. P. 242-256.

57. Ridker P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good in clinical evidence? *Circulation*. 1998. Vol. 98. pp. 1671-1674.

58. Ridker P. M., Cushman M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Eng J Med*. 1997. Vol. 336. pp. 973-979.

59. Ridker P., Hennekens C., Buring J.E., Ribai N. S-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Eng. J. Med*. 2000. Vol. 342. pp. 836-843.

60. Rifai N., Tracy R. P., Ridker P. M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999. Vol. 45. pp. 2136-2141.

61. Roberts W. L., Sedrick R., Voulton L. et al. Evaluation of four automated high - sensitive S - reactive protein methods; implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000. Vol. 46. pp. 461-468.

62. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med*. 1999. Vol. 340, 2. pp. 115-126.

63. Szodoray P., Timar O., Veres K. et al. TN1/TN2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines - immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scand. J. Immunol*. 2006. Vol. 64, 3. pp. 336-344.

64. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev*. 2006. Vol. 86. pp. 515-581.

65. Tziakas D., Csalakias G., Hatzinikolaou H. et al. Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in

association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Internat. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92. pp.169-175.

66. Tzoulaki I., Murray G. D., Lee A. J. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh artery study. *Circulation.* 2005. Vol. 112. pp. 976-983.

67. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. Cardiovascular disease, interleukin-6 and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation.* 2001. Vol.103. pp. 947-953.

68. Walton K.A., Cole A.L., Yeh M. et al. Specific phospholipid oxidation products inhibit ligand activation of toll-like receptors 4 and 2. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. pp. 1197–1203.

Контактная информация:

Аймагамбетова Альфия Омирбековна – докторант PhD по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Академика Павлова 105, кв. 37.

E-mail: alfaaimochka@mail.ru

Телефон: 56-07-56, Сот.тел: 87026020645