

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; начальник Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по РТ», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**ФАДЕЕВ ГРИГОРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0213-8631; зам. начальника по лечебной работе Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по РТ», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, РЭ и СС хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Россия, 420012, Казань, ул. Булгерова, 36, e-mail: kdkgma@mail.ru

**МИХОПАРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5592-8450; зав. отделением функциональной диагностики Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по РТ», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9845-0266; зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД РФ по РТ», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132

**АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744; канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины ИФМ Казанского (Приволжского) федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**Реферат. Цель** – характеристика современных представлений о диагностических и консервативных лечебных методах атеросклероза с учетом воспалительных механизмов атерогенеза. **Материал и методы.** Обзор научной медицинской литературы по теме диагностических и консервативных лечебных методов при атеросклерозе с учетом его воспалительных механизмов. **Результаты и их обсуждение.** В течение длительного времени в научных исследованиях, а также в профилактических и лечебных мероприятиях в отношении атеросклероза акцент делался в основном на дислипидемическом компоненте патогенеза атеросклероза. Это закономерно в связи с тем, что выявление метаболических нарушений как факторов риска атеросклероза по лабораторным тестам оказалось надежным, доступным и практически целесообразным. Кроме того, диетическая и медикаментозная коррекция нарушений метаболизма липидов и углеводов показала свою эффективность уже на ранних этапах лечения. Напротив, знания о воспалительной природе атеросклероза до недавнего времени не получали практического применения. В последнее время многочисленные исследования подтвердили роль воспаления как в первичном генезе атеросклероза, так и в прогрессировании хронических сосудистых поражений, а также в провоцировании острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений через механизм воспалительной дестабилизации атеросклеротических бляшек. Эти данные вновь привлекли интерес к потенциальной возможности разработать лечебную и профилактическую стратегию, альтернативную по отношению к долгосрочной гиполипидемической терапии и борьбе с общеизвестными факторами риска через контроль артериального давления, уровня гликемии и модификацию образа жизни. **Выводы.** Атеросклероз является полиэтиологическим системным сосудистым заболеванием, имеющим различные по локализации и тяжести местные проявления. Причинами атерогенеза, помимо предрасположенности, являются параллельно существующие нарушения липидного и углеводного обмена, хроническое системное воспаление и особенности образа жизни в виде переизбытка и гиподинамии. Причинами острых осложнений атеросклероза являются главным образом локальные воспалительные изменения бляшки, а также плазменные и клеточные протромботические факторы.

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, диагностика, консервативное лечение.

**Для ссылки:** Перспективные направления неинвазивной диагностики и консервативного лечения и профилактики атеросклероза // Р.Г. Фатыхов, Г.А. Фадеев, Н.А. Цибульский [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 6. – С.43–49. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).43-49.

## PROMISING AREAS OF NONINVASIVE DIAGNOSTICS, CONSERVATIVE TREATMENT AND PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

**FATYKHOV RENAT G.**, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; the Head of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Republic of Tatarstan, Russia, 420000, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, tel. 8 (843) 291-26-82, e-mail: rfatykhov5@mvd.ru

**FADEEV GRIGORY A.**, ORCID ID: 0000-0002-0213-8631; deputy head of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: Dr.GrigoryFadeev@yandex.ru

**TSIBULKIN NIKOLAY A.**, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, e-mail: kdkgma@mail.ru

**MIKHOPAROVA OLGA YU.**, ORCID ID: 0000-0002-5592-8450; the Head of the Department of functional diagnostics of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: olga-mihoparova@rambler.ru

**OSHCHEPKOVA OLGA B.**, ORCID ID: 0000-0002-9845-0266; the Head of the Department of cardiology of Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, e-mail: oschepkova.kazan@mail.ru

**Abstract. Aim.** Description of modern ideas about diagnostic and conservative methods of treatment of atherosclerosis was given considering inflammatory mechanisms of atherogenesis. **Material and methods.** Review of scientific medical literature on the topic of diagnostic and conservative therapeutic methods in atherosclerosis, considering its inflammatory mechanisms. **Results and discussion.** For a long time in scientific research, as well as in preventive and therapeutic measures for atherosclerosis, the emphasis was mainly on the dyslipidemic component of atherosclerosis pathogenesis. This is logical due to the fact that the detection of metabolic disorders as risk factors for atherosclerosis by laboratory tests proved to be reliable, accessible and practical. In addition, dietary and drug correction of lipid and carbohydrate metabolism disorders showed its effectiveness at the early stages of treatment. On the contrary, knowledge about the inflammatory nature of atherosclerosis has not received practical application until recently. Recently, numerous studies have confirmed the role of inflammation both in the primary genesis of atherosclerosis and in the progression of chronic vascular lesions as well as in provoking acute cardiovascular and cerebrovascular complications through the mechanisms of inflammatory destabilization of atherosclerotic plaques. These data have again attracted interest in the potential opportunity to develop a therapeutic and preventive strategy alternative to long-term hypolipidemic therapy and to address well-known risk factors through control of blood pressure, glycemia levels and lifestyle modification. **Conclusion.** Atherosclerosis is a multifactorial systemic vascular disease with different localization and severity of local manifestations. The causes of atherogenesis, in addition to predisposition, are parallel existing disorders of lipid and carbohydrate metabolism, chronic systemic inflammation and lifestyle patterns such as overeating and low physical activity. The causes of acute complications of atherosclerosis are mainly local inflammatory changes in the plaque, as well as plasma and cellular prothrombotic factors.

**Key words:** atherosclerosis, inflammation, diagnosis, conservative treatment.

**For reference:** Fatyhov RG, Fadeev GA, Tsibulkin NA, Mihoparova OYu, Oschepkova OB, Abdrakhmanova AI. Promising areas of noninvasive diagnostics, conservative treatment and prevention of atherosclerosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (6): 43-49. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).43-49.

**Введение.** Роль первооткрывателя воспалительной природы атеросклероза принадлежит одному из основателей классической патоморфологии Рудольфу Вирхову, который еще в конце XIX в. определил на аутопсии воспалительные изменения в коронарных артериях. Однако механизм связи между открытием Р. Вирхова и клинической стенокардией, описанной В. Геберденом более чем за сто лет до этого, начал приоткрываться только сейчас. В течение длительного времени в научных исследованиях, а также в профилактических и лечебных мероприятиях в отношении атеросклероза, акцент делался в основном на дислипидемическом компоненте патогенеза атеросклероза [1].

Это не удивительно, так как выявление метаболических нарушений как факторов риска атеросклероза по лабораторным тестам оказалось надежным, доступным и практически целесообразным [2]. Кроме того, диетическая и медикаментозная коррекция нарушений метаболизма липидов и углеводов показала свою эффективность уже на ранних этапах лечения. Напротив, знания о воспалительной природе атеросклероза до недавнего времени не получали практического применения. Наиболее известные противовоспалительные препараты, включая кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не показали ни экспериментальной, ни клинической эффективности в лечении или профилактике атеросклеротических сосудистых поражений.

Длительная терапия НПВП, например при коллагенозах, может негативно повлиять на прогноз сердечно-сосудистых событий [3, 4]. Сумма многочисленных доказательств свидетельствует о необходимости предотвращения использования НПВП, насколько это возможно, у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или с их

наличием. В случае вынужденного использования следует выбирать самые короткие по продолжительности курсы и самые низкие эффективные дозы НПВП, учитывая тот факт, что сердечно-сосудистый риск зависит от длительности лечения и дозы препарата [5].

**Роль воспаления в атерогенезе.** В последнее время многочисленные исследования подтвердили роль воспаления как в первичном генезе атеросклероза, так и в прогрессировании хронических сосудистых поражений, а также в провоцировании острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений через механизмы воспалительной дестабилизации атеросклеротических бляшек [6, 7]. Взаимодействие между атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим воспалением было показано на примере пациентов, страдающих ревматологическими заболеваниями [8, 9], но этим не ограничивалось. Хронические инфекции – как микоплазмы и хламидии – также оказались фактором прогрессирования атеросклероза и развития острых сосудистых катастроф атеросклеротического генеза [10].

Эти данные вновь привлекли интерес к потенциальной возможности разработать лечебную и профилактическую стратегию, альтернативную по отношению к долгосрочной гиполипидемической терапии и борьбе с общеизвестными факторами риска через контроль артериального давления, уровня гликемии и модификацию образа жизни. Практика доказательной медицины и рандомизированные клинические исследования также продемонстрировали, что позитивные результаты применения ряда гиполипидемических препаратов из группы статинов у пациентов с разными клиническими формами атеросклероза были, как минимум, частично обусловлены их плеотропным антиагрегантным и

противовоспалительным эффектом [11]. Нисколько не принижая роль гиполипидемической терапии, доказавшей свою клиническую эффективность за последние десятилетия, следует признать, что дальнейший прорыв в консервативном лечении и профилактике атеросклероза, его острых и хронических форм может быть достигнут именно на пути снижения влияния воспалительных состояний на механизмы атерогенеза [12].

Эта стратегия включает несколько направлений.

Во-первых, выявление новых, ассоциированных с воспалительным механизмом атерогенеза факторов риска первичного и раннего возникновения атеросклероза, а также аналогичных факторов риска развития острых сосудистых событий атерогенной природы.

Во-вторых, разработка новых методов медикаментозного противовоспалительного лечения хронических и острых клинических форм атеросклероза.

В-третьих, поиск возможностей максимально эффективного совмещения гиполипидемических, антикоагулянтных, антиагрегантных и противовоспалительных эффектов в рамках комплексной лекарственной терапии.

В-четвертых, интегрирование комплексной, противовоспалительной и метаболически ориентированной лекарственной терапии с практикой здорового образа жизни и первичной немедикаментозной профилактикой атеросклероза.

Следует уточнить, что на современном этапе развития медицинской науки речь должна идти не о медикаментозной терапии отдельных заболеваний атеросклеротической природы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) или цереброваскулярные болезни (ЦВБ), а о комплексной базисной консервативной терапии собственно атеросклероза как основного заболевания. Что касается артериальной гипертензии, то ее роль как популяционного фактора риска атеросклероза бесспорна. Вместе с тем эта связь носит статистический характер, т.е. гипертония является ассоциированным клиническим состоянием, что и отражено в классификации [13, 14]. Остается неясной причинно-следственная связь между гипертонией и атеросклерозом. Являются ли они параллельными патологическими состояниями, объединенными воспалительной эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом гормонально-медиаторных систем, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпатическая вегетативная и система катехоламинов крови. Либо воспалительный компонент изменяет функциональное состояние артериального русла, приводя к диспропорционально высокому давлению в покое [15]. Или же повышенное давление способствует прогрессу атеросклеротических изменений в стенке сосудов, как принято считать [16]. Не исключено, что противовоспалительное лечение атеросклероза позитивно повлияет и на функцию артериальных сосудов [17].

#### **Воспалительные маркеры атеросклероза.**

Воспалительные сигнальные пути участвуют в атерогенезе и связывают известные факторы риска с атеросклерозом и его осложнениями. Особенностью воспалительных факторов, экспрессируемых при

атеросклерозе, является то, что они повышаются незначительно. Для выявления их повышения требуются высокочувствительные, часто иммунные, лабораторные методы. Низкая специфичность маркеров воспаления, их повышение при различных других воспалительных состояниях и отсутствие связи с определенным типом иммунного ответа, врожденным или приобретенным, ограничивает их применение на популяционном уровне.

Необходимыми компонентами любого воспаления являются молекулы адгезии. Они имеют белковую природу и фиксируют клетки между собой или к структурным элементам тканей. Считается, что помимо соединения клеток, они могут дифференцировать взаимодействующие клетки, вызывать их активацию путем передачи внутриклеточного сигнала, инициировать пролиферацию и дифференцировку клеток. Молекулы адгезии играют важную роль как в формировании хронической стабильной бляшки, так и в тромбообразовании вследствие дестабилизации бляшки, так как участвуют в агрегации тромбоцитов [18]. Наиболее известными молекулами адгезии являются селектины и интегрины, являющиеся структурными родственниками иммуноглобулинов. Селектины представляют собой тканеспецифические молекулы. Выделяют эндотелиальные (E-селектины), лейкоцитарные (L-селектины) и тромбоцитарные селектины (P-селектины). Молекулы ICAM-1 и VCAM-1 также имеют функцию адгезии и являются лигандами для лейкоцитарных интегринов LFA-1 или VLA-4 на эндотелиальных клетках [19]. P-селектины являются наиболее важными в атерогенезе, так как участвуют в фиксировании воспалительных лейкоцитов. Повышенный уровень экспрессии P-селектина соответствует более высокой степени атеросклеротического поражения артерий сердца и мозга.

Еще одним необходимым элементом воспаления являются протеолитические ферменты, меняющие свойства тканей в очаге воспаления. Они известны как матриксные металлопротеазы и экспрессируются большим количеством локальных клеток, включая активированные макрофаги в области атеросклеротической бляшки. Протеазы являются фактором ремоделирования сосудистой стенки, что характерно для атеросклероза и артериальной гипертензии [20]. Они также могут стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, что является одним из важнейших элементов функционального ремоделирования артерий. Считается, что матриксные металлопротеазы способствуют дестабилизации бляшки, и их повышенная экспрессия может рассматриваться как фактор риска сердечно-сосудистых событий [21]. Исследования показали, что уровни этих протеаз в стабильных бляшках ниже, чем в нестабильных, что позволяет с их помощью прогнозировать уязвимость бляшек при атеросклерозе. При атеросклеротическом повреждении эндотелия локальные клетки, в том числе макрофаги, повышают экспрессию протеаз. В то же время матриксные металлопротеазы участвуют в ангиогенезе, что теоретически могло бы способствовать формированию коллатералей в



обход пораженного участка сосуда. Однако в большинстве случаев их активация связана с прогрессированием патологических процессов, в частности с ангиопатиями [22]. Существенно, что матриксные металлопротеазы имеют повышенную экспрессию не только в нестабильных бляшках, но и в стенке артериальных сосудов при атеросклерозе в целом [23].

Одним из ведущих индикаторов воспаления является повышение IL-6. Это цитокин с широким набором функций, экспрессирующийся как при остром, так и при хроническом воспалении, как в рамках врожденного, так и приобретенного иммунитета [24]. Блокирование внутриклеточного сигнального пути, связанного с IL-6, снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений независимо от степени уровня гиперлипидемии. В частности, в диапазоне от 30 до 50% снизились такие показатели, как эндоваскулярные вмешательства при остром коронарном синдроме (ОКС), сердечно-сосудистая и общая летальность [25]. Повышение уровня IL-6 ассоциировалось не только с хроническим развитием атеросклероза, но и с его острыми формами, например нестабильной стенокардией [26]. В то же время более 10 лет назад на мышиных моделях было показано обратное, а именно: врожденный недостаток IL-6 повышает интенсивность атерогенеза [27]. Следовательно, воспалительный генез атеросклероза не столь однозначен и механистичен, как гиперлипидемия.

Другой неспецифический воспалительный медиатор IL-1 считается одной из наиболее перспективных мишеней для противовоспалительной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. IL-1 представляет собой семейство сходных молекул, имеющих частично общие клеточные рецепторы. Наиболее изученным в связи с атерогенезом является IL-1 $\beta$ , обладающий как местным, так и системным воспалительным эффектом. Он экспрессируется как клетками иммунной системы, так и эндотелием сосудов. Его двойное происхождение делает его особенно привлекательным в качестве мишени противовоспалительной терапии [28]. Местные тканевые стимулы в бляшке способствуют образованию IL-1 $\beta$  под действием уже существующего воспаления [29]. Клинически применимые вмешательства, которые блокируют функцию IL-1 $\beta$ , могут улучшить прогноз сердечно-сосудистых событий у лиц с хроническими формами атеросклероза [30].

Наибольшее внимание современных исследователей привлекает С-реактивный белок (СРБ). Он давно известен как маркер воспаления и относится к острофазовым показателям. СРБ синтезируется в печени наряду с другими белками острой фазы, концентрация которых повышается кратно при остром воспалении. С-реактивный белок не является самостоятельным медиатором. Его синтез повышается под действием воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ . СРБ принадлежит к системе неспецифического врожденного иммунитета. Одной из его функций является активация комплемента. В случае эндотелиальной дисфункции он способен повреждать активированный эндотелий в области формирующейся атеромы. Непосредственно в

атеросклеротической бляшке СРБ может связывать окисленные липиды, стимулируя дальнейшую активацию макрофагов [31]. Диагностическое значение СРБ может состоять как в повышении его плазменных концентраций, так и в повышении его присутствия в тканях. СРБ считается популяционным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, а также сердечно-сосудистой и общей летальности [32, 33]. Вместе с тем уровень СРБ является низкоспецифическим индикатором воспаления, не имеющим прямого отношения именно к атеросклерозу. Степень повышения СРБ в плазме, даже при выраженном атеросклерозе, достаточно невелика, составляя от 1 до 5 мг/л, и для ее выявления используется высокочувствительный метод.

Белком, в чем-то аналогичным по функции СРБ, является лектиноподобный рецептор для окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 1-го типа (LOX-1). Он экспрессируется, в частности, на эндотелии и гладкомышечных клетках, а также на макрофагах и тромбоцитах. Предполагается, что при активации LOX-1 происходит апоптотическая гибель клетки с высвобождением матриксных металлопротеаз, которые, в свою очередь, ведут к дестабилизации бляшки. Он также может инициировать тромбообразование на нестабильной бляшке. После расщепления протеазами на поверхности макрофагов и гладкомышечных клеток LOX-1 может переходить в растворимую форму. Практическое использование LOX-1 для прогноза сердечно-сосудистых осложнений требует дальнейших исследований [34].

Более специфическим маркером сердечно-сосудистого воспаления является пентраксин 3 (РТХ3), также острофазовый белок, аналогичный СРБ. Специфичность РТХ3 связана с тем, что он продуцируется непосредственно в фокусах атеросклеротического поражения. Это могут быть эндотелиальные и гладкомышечные клетки, макрофаги. Экспрессия происходит в ответ на воспалительные цитокины, а также путем активации через TLR-рецепторы. Значительное повышение уровня РТХ3 отмечено при нестабильной стенокардии, т.е. РТХ3 может служить скорее индикатором нестабильности коронарной бляшки, нежели хронического атеросклероза [35]. У пациентов с острым инфарктом миокарда РТХ3 производится лейкоцитами, проникающими в нестабильные коронарные бляшки. Вместе с тем повышение РТХ3 в крови может быть у пациентов с васкулитами и сердечной недостаточностью.

**Перспективные направления консервативной терапии атеросклероза.** Таким образом, можно выделить четыре основных стратегических направления консервативного лечения, а также первичную и вторичную профилактику атеросклероза с учетом современных представлений о его патогенезе:

- 1) метаболическое, которое включает гиполипидемическую терапию, коррекцию нарушений углеводного обмена, функции щитовидной железы и пр.;
- 2) антитромботическое, которое включает антиагрегантную, антикоагулянтную и, возможно, тромболитическую терапию;

3) иммунное, которое включает подавление системного хронического воспаления, всегда являющегося проявлением активности иммунной системы, или блокирование неблагоприятных эффектов этого воспаления на механизмы патогенеза атеросклероза;

4) физическая активность, которая является самостоятельным фактором профилактики первичного возникновения атеросклероза, его прогрессирования, развития его клинических проявлений и острых осложнений.

Комплекс противовоспалительных лечебных воздействий следует обозначить как «иммунное направление» в силу того, что изолированное блокирование механизмов воспаления как локального патоморфологического процесса не принесло желаемых результатов по предотвращению и лечению атеросклеротических сосудистых поражений. Следовательно, противовоспалительная терапия должна рассматриваться скорее как иммуномодулирующая, т.е. влияющая на интегральную активность иммунной системы.

**Выводы.** Атеросклероз является полиэтиологическим системным сосудистым заболеванием, имеющим различные по локализации и тяжести местные проявления: стенокардия напряжения и инфаркт миокарда, хроническая цереброваскулярная болезнь и мозговой инсульт, хроническая и острая артериальная недостаточность нижних конечностей, стеноз почечных артерий и ряд других. Причинами атерогенеза, помимо генетической предрасположенности, являются параллельно существующие нарушения липидного и углеводного обмена, хроническое системное воспаление и особенности образа жизни в виде переизбытка и гиподинамии. Причинами острых осложнений атеросклероза являются, главным образом, локальные воспалительные изменения бляшки, а также плазменные и клеточные протромботические факторы. Атерогенез включает депонирование холестерина в интиме артерий, ассоциированным механизмом которого является воспалительная эндотелиальная дисфункция. Цитокины, молекулы адгезии, медиаторы воспаления и белки острой фазы, повышенные при активном атерогенезе, могут служить как диагностическими признаками латентного бессимптомного атеросклероза, так и индикаторами повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений. Стратегия консервативного ведения пациентов с атеросклерозом включает: 1) выявление новых, ассоциированных с воспалительным механизмом атерогенеза факторов риска атеросклероза; 2) разработку новых методов медикаментозного противовоспалительного лечения хронических и острых клинических форм атеросклероза; 3) поиск возможностей эффективного совмещения гиполипидемических, антикоагулянтных, антиагрегантных и противовоспалительных эффектов в рамках комплексной лекарственной терапии; 4) интегрирование комплексной, противовоспалительной и метаболически ориентированной лекарственной терапии с практикой здорового образа жизни.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Current Understanding of Atherogenesis / R. Brown, E. Shantsila, C. Varma, G. Lip // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130 (3). – P.268–282.
2. Mallika, V. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective / V. Mallika, B. Goswami, M. Rajappa // *Angiology.* – 2007. – Vol. 58 (5). – P.513–522.
3. Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis / S. Nissen, N. Yeomans, D. Solomon [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P.2519–2529.
4. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / E. Amsterdam, N. Wenger, R. Brindis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P.e139–e228.
5. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use / P. Gurbel, U. Tantry, S. Weisman // *Thromb. Thrombolysis.* – 2019. – Vol. 47 (1). – P.16–30.
6. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis / K. Miteva, R. Madonna, R. De Caterina, S. Van Linthout // *Vascul. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 22. – P.S1537–1891(17)30464-0.
7. *Амиров, Н.Б.* Атеросклероз как воспалительное заболевание / Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин, А.И. Абдрахманова // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* – Уфа, 2016. – С.7–14.
8. *Абдрахманова, А.И.* Безболевая ишемия миокарда как проявление ишемической болезни сердца у пациентов с ревматоидным артритом / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, Н.А. Цибулькин // *Вестник современной клинической медицины.* – 2020. – Т. 13, вып. 2. – С.50–55.
9. Острый коронарный синдром при ревматоидном артрите / Н.А. Цибулькин, А.И. Абдрахманова, И.В. Абдульнов [и др.] // *Практическая медицина.* – 2019. – Т. 17, вып. 2. – С.32–36.
10. Association between infectious burden, socioeconomic status, and ischemic stroke / F. Palm, P. Pussinen, A. Aigner [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 254. – P.117–123.
11. *Dalli, J.* Novel n-3 Docosapentaneic Acid-Derived Pro-resolving Mediators Are Vasculoprotective and Mediate the Actions of Statins in Controlling Inflammation / J. Dalli, K. Pistorius, M. Walker // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1161. – P.65–75.
12. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target / E. Golia, G. Limongelli, F. Natale [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2014. – Vol. 16 (9). – P.435.
13. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in

- Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. Whelton, R. Carey, W. Aronow [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71 (19). – P.e127–e248.
14. Абдрахманова, А.И. Неотложная помощь при артериальной гипертензии в клинике внутренних болезней / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, Н.А. Цибульский [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2018. – Т. 11, вып. 5. – С.86–100.
  15. Lu, X. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage / X. Lu, S. Crowley // *Curr. Hypertens Rep.* – 2018. – Vol. 20 (12). – P.103–107. DOI: 10.1007/s11906-018-0903-x.
  16. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis / J. Hurtubise, K. McLellan, K. Durr [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2016. – Vol. 18 (12). – P.82. DOI: 10.1007/s11883-016-0632-z.
  17. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension / L. Gonzalez, U. Novoa, J. Moya [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 156. – P.357–370.
  18. Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions / E. Baker, M. Yusof, P. Yaqoob [et al.] // *Mol. Aspects. Med.* – 2018. – Vol. 64. – P.169–181
  19. Habas, K. Alterations in intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in human endothelial cells / K. Habas, L. Shang // *Tissue Cell.* – 2018. – Vol. 54. – P.139–143.
  20. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92 (8). – P.827–839.
  21. Johnson, J. Metalloproteinases in atherosclerosis / J. Johnson // *Eur. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 816. – P.93–106.
  22. Opendakker, G. Metalloproteinases mediate diabetes-induced retinal neuropathy and vasculopathy / G. Opendakker, A. Abu El-Asrar // *Cell Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76 (16). – P.3157–3166.
  23. Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome / S. Rasic, D. Rebic, S. Hasic [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P.614357.
  24. Jones, S. Directing transition from innate to acquired immunity: Defining a role for IL-6 / S. Jones // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P.3463–3468.
  25. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P.M. Ridker, P. Libby, J.G. MacFadyen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (38). – P.3499–3507.
  26. Plasma levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and inflammatory cytokine IL-6 in patients with unstable angina / M. Hong, W. Wei, Y. Hu [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 25 (6). – P.639–641.
  27. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model / M. Madan, B. Bishayi, M. Hoge, S. Amar // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197. – P.504–514.
  28. Use of Interleukin-1 Blockers in Pericardial and Cardiovascular Diseases / G. Emmi, M. Urban, M. Imazio [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2018. – Vol. 20 (8). – P.61. DOI: 10.1007/s11886-018-1007-6.
  29. IL-1R and MyD88 signalling in CD4+ T cells promote Th17 immunity and atherosclerosis / D. Engelbertsen, S. Rattik, M. Wigren [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2018. – Vol. 114 (1). – P.180–187.
  30. Grebe, A. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis / A. Grebe, F. Hoss, E. Latz // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 122 (12). – P.1722–1740.
  31. Koenig, W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy / W. Koenig // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168 (6). – P.5126–534.
  32. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / C. Factors, S. Kaptoge, E. di Angelantonio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P.1310–1320.
  33. Абдрахманова, А.И. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, З.Ф. Ким [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.79–85.
  34. Pirillo, A. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis / A. Pirillo, G. Norata, A. Catapano // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P.152786. DOI: 10.1155/2013/152786.
  35. Long pentraxin3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases / F. Bonacina, A. Baragetti, A. Catapano, G. Norata // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P.725102. DOI: 10.1155/2013/725102.

## REFERENCES

1. Brown R, Shantsila E, Varma C, Lip G. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med.* 2017; 130 (3): 268-282.
2. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology.* 2007; 58 (5): 513-522.
3. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2519–2529.
4. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: e139–e228.
5. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *Thromb Thrombolysis.* 2019; 47 (1): 16-30.
6. Miteva K, Madonna R, De Caterina R, Van Linthout S. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2018; S1537-1891 (17) 30464-0.
7. Amirov NB, Cibul'kin NA, Abdrahmanova AI. Ateroskleroz kak vospalitel'noe zabolevanie [Atherosclerosis as an inflammatory disease]. Ufa: Fundamental'nye i prikladnye aspekty sovremennoj infektologii: sbornik nauchnyh statej uchastnikov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Ufa: Fundamental and applied aspects of modern infectious diseases: a collection of scientific articles of the participants of the All-Russian scientific-practical conference with international participation]. 2016: 7-14.
8. Abdrahmanova AI, Amirov NB, Cibul'kin NA. Bezbolevaya ishemiya miokarda kak proyavlenie ishemiceskoy bolezni serdca u pacientov s revmatoidnym artritom [Silent myocardial ischemia as a manifestation of coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine].* 2020; 2 (13): 50–55.
9. Cibul'kin NA, Abdrahmanova AI, Abdul'yanov IV, et al. Ostryj koronarnyj sindrom pri revmatoidnom artrite



- [Acute coronary syndrome with rheumatoid arthritis]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. 2019; 2 (17): 32-36.
10. Palm F, Pussinen P, Aigner A, et al. Association between infectious burden, socioeconomic status, and ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 117-123.
  11. Dalli J, Pistorius K, Walker M. Novel n-3 Docosapentanoic Acid-Derived Pro-resolving Mediators Are Vasculoprotective and Mediate the Actions of Statins in Controlling Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1161: 65-75.
  12. Golia E, Limongelli G, Natale F, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16 (9): 435.
  13. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (19): e127-e248.
  14. Abdrahmanova AI, Amirov NB, Cibul'kin NA, et al. Neotlozhnaya pomoshch' pri arterial'noj gipertenzii v klinike vnutrennih boleznej [Arterial hypertension acute management in internal diseases]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2018; 5 (11): 86–100.
  15. Lu X, Crowley S. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (12): 103-107. doi: 10.1007/s11906-018-0903-x
  16. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18 (12): 82. doi: 10.1007/s11883-016-0632-z
  17. Gonzalez L, Novoa U, Moya J, et al. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2018; 156: 357-370.
  18. Baker E, Yusof M, Yaqoob P, Miles E, Calder P. Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions. *Mol Aspects Med*. 2018; 64: 169-181.
  19. Habas K, Shang L. Alterations in intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in human endothelial cells. *Tissue Cell*. 2018; 54: 139-143.
  20. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92 (8): 827-839.
  21. Johnson J. Metalloproteinases in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017; 816: 93-106.
  22. Opdenakker G, Abu El-Asrar A. Metalloproteinases mediate diabetes-induced retinal neuropathy and vasculopathy. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (16): 3157-3166.
  23. Rasic S, Rebic D, Hasic S, et al. Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome. *Mediat Inflamm*. 2015; 2015: 614357.
  24. Jones S. Directing transition from innate to acquired immunity: Defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005; 175: 3463–3468.
  25. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018; 39 (38): 3499-3507.
  26. Hong M, Wei W, Hu Y, Yang R, Yang Y. Plasma levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and inflammatory cytokine IL-6 in patients with unstable angina. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2005; 25 (6): 639-641.
  27. Madan M, Bishayi B, Hoge M, Amar S. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 504–514.
  28. Emmi G, Urban M, Imazio M, et al. Use of Interleukin-1 Blockers in Pericardial and Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20 (8): 61. doi: 10.1007/s11886-018-1007-6
  29. Engelbertsen D, Rattik S, Wigren M, et al. IL-1R and MyD88 signalling in CD4+ T cells promote Th17 immunity and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2018; 114 (1): 180-187.
  30. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018; 122 (12): 1722-1740.
  31. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013; 168 (6): 5126-5134.
  32. Factors C, Kaptoge S, di Angelantonio E, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1310–1320.
  33. Abdrahmanova AI, Amirov NB, Kim ZF, et al. S – reaktivnyj belok pri ostrom koronarnom sindrome: sodержanie v plazme i prognosticheskoe znachenie [C – reactive protein in acute coronary syndrome: plasma content and prognostic value]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2019; 1 (12): 79–85.
  34. Pirillo A, Norata G, Catapano A. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 152786. doi: 10.1155/2013/152786
  35. Bonacina F, Baragetti A, Catapano A, Norata G. Long pentraxin3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 725102 doi: 10.1155/2013/725102