

## Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза

Саранчина Ю. В., Дутова С. В., Килина О. Ю., Ханарин Н. В., Кулакова Т. С.  
ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова». Абакан, Россия

Атеросклероз (АС) является одной из причин сердечно-сосудистых заболеваний. Формирование атеросклеротического поражения артерий — длительный процесс, а клинические симптомы проявляются уже на стадии атеросклеротической бляшки, которая стенозируя сосуд, препятствует кровотоку, и может вызвать ишемическую болезнь сердца, а также острый коронарный синдром. В связи с чем, изучение механизмов АС на субклиническом уровне является актуальным. В представленной статье приводятся обобщенные современные данные о строении и функциях нейтрофилов (НФ) в физиологических процессах. Особое внимание в обзоре уделено участию НФ в повреждении и формировании дисфункции эндотелия сосудов как одного из основных звеньев патогенеза АС. Обсуждается несколько возможных механизмов участия НФ в атерогенезе: продукция активных форм кислорода, вызывающих непосредственное повреждение эндотелия; синтез цитокинов, активирующих миграцию лейкоцитов в очаг воспаления; образование белковых комплексов с холестерином, способствующих их отложе-

нию в сосудах, и формирование нейтрофильных ловушек, запускающих деструктивно-альтеративные реакции.

**Ключевые слова:** нейтрофилы, атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, нейтрофильные ловушки, нейтрофильная эластаза, нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 17.9545.2017/БЧ Минобрнауки России.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):110–116  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-110-116>

Поступила 25/10-2018

Принята к публикации 13/11-2018



### The role of neutrophils in the pathogenesis of atherosclerosis

Saranchina Yu. V., Dutova S. V., Kilina O. Yu., Khanarin N. V., Kulakova T. S.  
N. F. Katanov Khakassian State University. Abakan, Russia

Atherosclerosis (AS) is one of the causes of cardiovascular disease. The formation of atherosclerotic lesions of the arteries is a long process, and clinical symptoms appear already at the stage of atherosclerotic plaque (ASB), which prevents blood flow and can cause coronary heart disease, as well as acute coronary syndrome. The study of atherosclerosis mechanisms at the subclinical level is relevant. This article provides a summary of current data on the structure and functions of neutrophils (NF) in physiological processes. Particular attention is paid to the participation of neutrophils in the damage and formation of vascular endothelial dysfunction. Discusses several mechanisms of involvement of neutrophils in atherogenesis: the production of reactive oxygen species, which cause direct endothelial damage; the synthesis of cytokines that trigger the migration of leukocytes in inflammation; the formation of protein complexes with cholesterol, contributing to their deposition in the vessels, and neutrophil traps, triggering destructive-alterative reactions.

**Key words:** neutrophils, atherosclerosis, atherosclerotic plaque, neutrophil traps, neutrophilic elastase, neutrophil gelatinase associated lipocaine.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

**Funding.** The results were obtained in the framework of the state task № 17.9545.2017/BCh of the Ministry of education and science of Russia.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):110–116  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-110-116>

Saranchina Yu. V. ORCID: 0000-0002-2697-7317, Dutova S. V. ORCID: 0000-0002-1849-7735, Kilina O. Yu. ORCID: 0000-0002-8862-3282, Khanarin N. V. ORCID: 0000-0002-4850-1627, Kulakova T. S. ORCID: 0000-0002-9528-2535.

**Received:** 25/10-2018 **Accepted:** 13/11-2018

АС — атеросклероз, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активные формы кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, НЖАЛ — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, НЛ — нейтрофильные ловушки, НФ — нейтрофилы, НЭ — нейтрофильная эластаза.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (960) 775-23-65

e-mail: [july.saran4ina2010@yandex.ru](mailto:july.saran4ina2010@yandex.ru)

[Саранчина Ю. В.\* — к. б. н., доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, ORCID: 0000-0002-2697-7317, Дутова С. В. — д. фарм. н., доцент кафедры фундаментальной медицины и гигиены, ORCID: 0000-0002-1849-7735, Килина О. Ю. — д. м. н., директор медико-психолого-социального института, ORCID: 0000-0002-8862-3282, Ханарин Н. В. — к. м. н., доцент кафедры общепрофессиональных дисциплин, ORCID: 0000-0002-4850-1627, Кулакова Т. С. — ординатор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9528-2535].

## Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов является одной из распространенных причин сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от которых стоит на первом месте как в России [1], так и в зарубежных странах [2]. Число пациентов с заболеваниями системы кровообращения в России за период 2010–2016 гг. увеличилось с 32,4 до 34,6 млн человек. При этом заболевших артериальной гипертензией выявлено 14,5 млн человек, ишемической болезнью сердца (ИБС) — 7,6 млн [1]. К настоящему моменту выполнено большое количество исследований, раскрывающих этиологию и механизмы развития атеросклероза (АС). Доминирующими из современных представлений атерогенеза являются теории липопротеидной инфильтрации и дисфункции эндотелия [3].

АС коронарных сосудов опасен своими осложнениями, такими как окклюзия сосуда, разрыв атеросклеротической бляшки (АСБ) с последующим тромбообразованием, что может привести к острому коронарному синдрому и внезапной сердечной смерти [4, 5]. При атеросклеротических изменениях не только коронарных артерий, но и артерий других сосудистых бассейнов принято говорить о мультифокальном АС [6, 7]. В отличие от коронарного, мультифокальный АС может длительное время протекать бессимптомно, что усложняет раннее выявление патологического процесса [8].

В патогенезе АС доказана роль клеток иммунной системы, прежде всего макрофагов и лимфоцитов. Однако позже было показано, что в этом процессе также участвуют Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы (НФ), дендритные клетки, натуральные киллеры и Т-регуляторные лимфоциты [9, 10].

Дендритные клетки, захватывая окисленные липополипротеины низкой плотности (ЛНП), представляют их в качестве антигена Т-лимфоцитам, детерминируя поляризацию иммунного ответа по Th-1 типу, что способствует активации макрофагов, их привлечению в очаг воспаления и формированию АСБ [11]. Макрофаги поглощают ЛНП, и превращаются в пенистые клетки, формируя липидное ядро АСБ [12, 13].

В зарубежной и отечественной литературе большое внимание уделяется изучению роли нейтрофильных гранулоцитов в атерогенезе [14–18]. Однако представленные в открытой печати сведения о роли НФ в патогенезе АС немногочисленны, фрагментарны и требуют проведения дополнительных исследований. Настоящий обзор представляет имеющиеся сведения о роли НФ в формировании атеросклеротических изменений сосудистой стенки артерий.

## Стратегия поиска

Для реализации цели был проведен поиск статей по базе данных PubMed за период 2015–2018 гг.

Поисковой запрос состоял из различных комбинаций следующих ключевых слов: “atherosclerosis + neutrophil”, “atherosclerosis + neutrophil extracellular traps”, “neutrophil + atherosclerotic plaque”, “neutrophil elastase + atherosclerosis, neutrophil gelatinase associated lipocalin + atherosclerosis”. Всего было идентифицировано 10 полнотекстовых статей, в которых представлены первичные исследования, а также 5 обзорных статей.

Также произведен поиск статей в базах данных РИНЦ (elibrary.ru — научная электронная библиотека). Удовлетворяющих поиск публикаций было найдено 14 обзоров и 5 полнотекстовых статей, в которых представлены оригинальные исследования, посвященные изучению активности НФ при АС.

## Особенности строения и функционирования НФ

НФ являются самой многочисленной популяцией клеток крови (45–75%), что связано с их незаменимой ролью в реализации неспецифического реагирования на любые повреждения инфекционной и неинфекционной этиологии [19–21]. Отличительной особенностью строения НФ является наличие сегментированного на 3–5 фрагментов ядра и мелких гранул в цитоплазме. Как и другие гранулоциты, НФ происходят от миелодного ростка кроветворения. В своем развитии они проходят несколько стадий, отличающихся по форме ядра и степени зрелости специфических гранул: миелоциты, метамиелоциты (юные), палочкоядерные и сегментоядерные НФ [20]. В периферической крови наибольшее количество НФ представлено полностью дифференцированными сегментоядерными клетками, готовыми к выполнению своих функций [19].

Большая часть НФ сосредоточена в маргинальном пуле сосудистой стенки, а также в костном мозге. При возникновении угрозы повреждения количество НФ в циркулирующем пуле увеличивается [20]. Продолжительность жизни НФ в сосудистом русле составляет в среднем 8–20 ч. Если НФ не получают провоспалительные сигналы, то они мигрируют в ткани, где продолжительность их жизни длится 1–2 сут., после чего они подвергаются апоптозу [22]. Такой тип гибели НФ является наиболее благоприятным для окружающих тканей, т.к. не происходит их повреждения агрессивным содержимым. Однако время жизни НФ может быть увеличено в связи с ингибированием апоптоза в очаге воспаления [20].

Недавно стало известно о том, что популяция НФ является неоднородной. По спектру продуцируемых рецепторов, маркеров и выполняемых функций они были разделены на несколько субпопуляций [21, 23]. НФ могут быть разделены на следующие

Таблица 1

Рецепторный аппарат нейтрофилов [20, 24]

Группа рецепторов	Примеры рецепторов	Функции (назначение)
Антигенные детерменанты	МНС I класса МНС II класса	Гистологическая совместимость; Антигенная презентация
Селектины и их рецепторы	CD62L и CD162	Адгезия
Интегрины и их рецепторы	CD18 ( $\beta$ 2-интегрин), CD11a (LFA-1), CD11b (CR3), CD11c (CR4), CD11d	Адгезия
Рецепторы ICAM для $\beta$ 2-интегринов	ICAM-1 (CD50), ICAM-3 (CD54)	Адгезия
Рецепторы для хемоаттрактантов	рецепторы PFPR и FPLR для fMLP	Фагоцитоз
Рецепторы для хемокинов	CXCR1, CXCR2, CCR1	Фагоцитоз
Рецепторы для связывания с иммуноглобулинами	FcR — рецепторы CD16 (Fc $\gamma$ RIII), CD32 (Fc $\gamma$ RII), CD64 (Fc $\gamma$ RI), CD89 (Fc $\gamma$ RI), Fc $\epsilon$ R	Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
Рецепторы для связывания с компонентами системы комплемента	CR1 (CD35), CR3 (CD11b), CR4 (CD11c), C5aR, C3aR, C5L2	Фагоцитоз
Паттерн-распознающие рецепторы (PRR)	TLR 1, 2, 4-10; NLR: NOD1, NOD2	Захват и распознавание чужеродных антигенов
Рецепторы к цитокинам	IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-15, IL-17, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , G-CSF, GM-CSF и др.	Регуляция иммунного ответа

Таблица 2

Классификация гранул нейтрофилов [20]

Механизм действия	Типы гранул	Примеры активных веществ	Оказываемый эффект
Кислород-независимый	Азурофильные (первичные)	Миелопероксидаза, сериновая протеаза, катепсин G, эластаза, протеиназа 3, дефензины, лизоцим	Цитолитический, цитотоксический, микробицидный
	Специфические (вторичные)	Лактоферрин, коллагеназа, лизоцим, цитохром b558,	
	Желатиновые	Желатиназа, ацетилтрансфераза, лизоцим	
	Секреторные	цитохром b558, щелочная фосфатаза	
Кислород-зависимый	АФК и хлора	Супероксид — анион, пероксид водорода, гидроксил — радикал, пероксил радикал, синглетный кислород, гипохлорит	Микробицидный, цитопатический

щие субпопуляции: провоспалительные; воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом; воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом — “агрессивные”; противовоспалительные — регулирующие регрессию воспаления; противоопухолевые и гибридные, сочетающие свойства НФ и дендритных клеток [21].

Ранее считалось, что основная функция НФ, это реализация врожденного иммунитета посредством фагоцитоза бактериальных агентов. Однако в настоящее время накоплено достаточно информации, свидетельствующей о более разнообразных и многочисленных функциях НФ [20, 21]. Они принимают участие в регуляции иммунного ответа, посредством продукции про- и противовоспалительных цитокинов, способных к дегрануляции биологически активных веществ, продукции активных форм кислорода (АФК), образованию внеклеточных ловушек [20]. С другой стороны, весь арсенал перечисленных функций, при их нарушении, может быть обращен против собственного организма и привести к развитию аутоиммунного процесса.

Возможность участвовать в регуляции иммунного ответа обусловлена особенностями строения НФ, а именно наличием рецепторов и разного типа внутриклеточных гранул (таблица 1). Этот рецепторный аппарат не является постоянным для НФ. Спектр экспрессируемых рецепторов зависит от состояния активности клетки. Следовательно, по спектру рецепторного аппарата в данный момент можно судить о функциональной активности НФ [20]. Эта особенность может быть использована для изучения патогенеза заболеваний и их диагностики.

Благодаря наличию рецепторов, НФ взаимодействуют с межклеточным окружением. В результате получаемых сигналов происходит активация НФ и реализация их функций, обусловленных содержимым различного типа гранул (таблица 2).

При кислород-независимом механизме содержимое гранул выделяется в фаголизосому, где происходит внутриклеточный киллинг патогенных агентов. При кислород-зависимом механизме киллинга АФК и хлора могут продуцироваться как в фаголизосому, так и во внеклеточное простран-

ство, тем самым приводя к повреждению собственных клеток и тканей [20, 25].

Кроме структурных особенностей НФ, которые позволяют им воспринимать сигналы и выполнять микробоцидную и цитолитическую функции, они также способны продуцировать цитокины. Спектр продуцируемых веществ широкий: провоспалительные и противовоспалительные цитокины, иммунорегуляторные цитокины, хемокины и др. [20, 26, 27].

Таким образом, согласно современным представлениям, популяция НФ в организме является неоднородной. Благодаря наличию арсенала рецепторного аппарата и содержимого гранул, НФ могут принимать участие в различных физиологических и патологических процессах.

### Участие НФ в атерогенезе

Согласно последним исследованиям воспалительная реакция стенок артерий проходит при непосредственном участии НФ. Подтверждением этого факта является обнаружение НФ в составе АСБ наряду с другими лейкоцитами (прежде всего макрофагами и лимфоцитами) [9]. Наличие в АСБ широкого спектра клеток свидетельствует о многоэтапности процесса атерогенеза и взаимозаменяемости его компонентов [28].

Роль НФ в реализации атеросклеротических поражений сосудов может быть рассмотрена в нескольких направлениях (рисунок 1). С одной стороны, активно обсуждается участие НФ на ранних этапах формирования АС, а именно в развитии эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, имеются сведения, указывающие на ключевую роль НФ в формировании осложнений развития АС, а именно в дестабилизации АСБ и формировании тромбов [32, 33].

Различные факторы: инфекционные агенты, липополисахариды, эндотоксины бактерий, нарушение кровотока, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , окисленные ЛНП, вызывают повреждение эндотелия сосудов, тем самым вызывая его активацию [34, 35]. Этот процесс сопровождается выделением в межклеточное пространство фрагментов внеклеточного матрикса — гиалуронан, бигликан, фибронектин и др., которые выступают в качестве эндогенных образцов опасности DAMPs (danger-associated molecular patterns) и воспринимаются паттерн-распознающими рецепторами НФ (TLR2/4) в кровотоке и способствуют их привлечению к очагу воспаления. Кроме того, хемотаксис и миграция НФ и других лейкоцитов усиливается за счет продукции эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов — (интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-18, ИЛ-8), хемокинов и молекул адгезии [36–38].

Получив сигнал опасности, НФ реализуют свой потенциал в нескольких направлениях. Одним

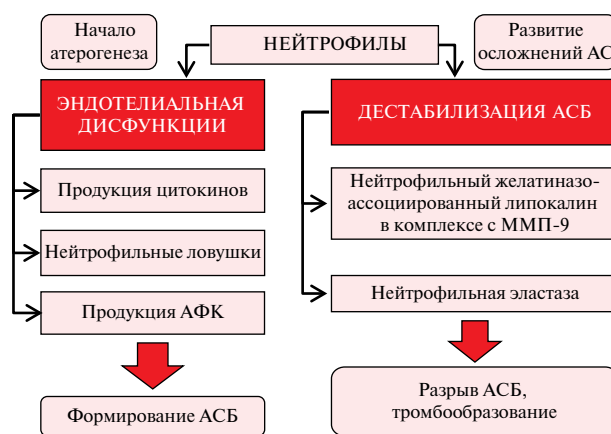


Рис. 1 Механизмы влияния НФ на процесс развития АС [17, 18, 29–32].

из них является синтез белков и пептидов, связывающих холестерин с образованием белково-липидных комплексов, приводящих к его накоплению в стенках сосудов. Показано, что у больных ИБС и облитерирующим АС артерий нижних конечностей наблюдаются различия в продукции этих веществ. У больных ИБС увеличена продукция НФ следующих молекул: предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP), С-реактивного белка, фактора Виллебранда, липопротеина (а) и снижен синтез дефензинов. Результаты, полученные при анализе супернатантов лейкоцитарных культур, указывают на снижение бактерицидного потенциала НФ и повышения синтеза провоспалительных и проатерогенных белков у больных ИБС. У больных облитерирующим АС артерий нижних конечностей наряду с повышением уровня липопротеина (а) отмечено увеличение продукции С-реактивного белка, фактора Виллебранда и нормальное содержание дефензинов-альфа [39].

Другой механизм действия НФ связан с продукцией АФК, которые вызывают перекисное окисление липидов клеточных мембран, разрыв дезоксирибонуклеиновой кислоты, окисление белков и приводят к повреждению собственно эндотелиальных клеток, а также способствует окислению ЛНП.

НФ способны образовывать внеклеточные ловушки (сети) [40]. Они представляют собой экстрацеллюлярные сетеподобные структуры, состоящие из дезоксирибонуклеиновой кислоты и гидролитических ферментов (нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы, протеиназы 3, катепсина G и др.) и обладающие бактерицидными свойствами. В процессе образования нейтрофильных ловушек (НЛ) принимают участие никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-оксидазы), при активации которых происходит дегрануляция азурофильных гранул в цитозоль. Содержимое гранул перемещается к ядру, повреждает ядерные

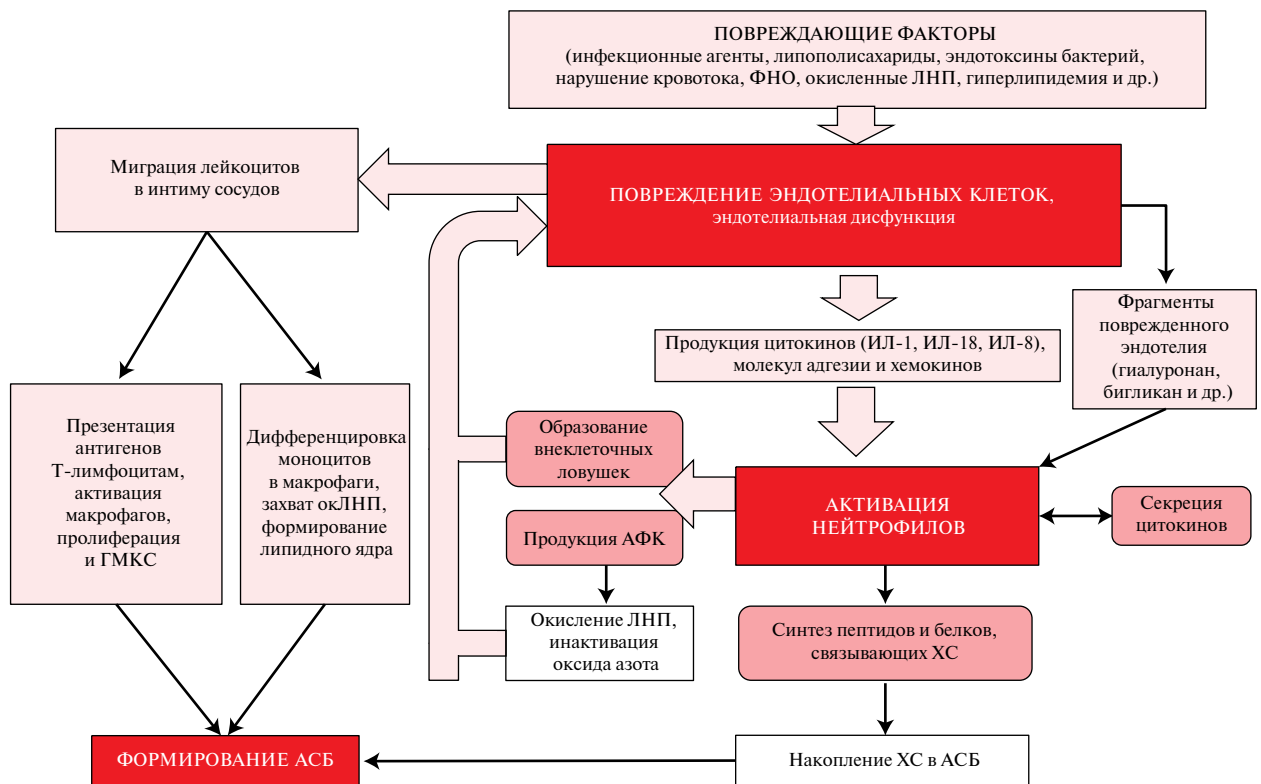


Рис. 2 Реализация функций НФ на ранних этапах АС [17, 18, 29-40, 46-48].

Примечание: ГМК — гладкомышечные клетки, окЛНП — окисленные липопротеины низкой плотности, ФНО — фактор некроза опухоли, ХС — холестерин.

гистоны, и вызывает деконденсацию хроматина. Ядерная мембрана разрушается, клетка сокращается до тех пор, пока ее мембрана не лопнет, при этом высокоактивная смесь быстро выбрасывается наружу [41]. В случае с бактериями образование НЛ создает дополнительный физический барьер, препятствующий их диссеминации. Но, в случае образования НЛ при АС, экстрацеллюлярные сетеподобные структуры и выделяющиеся ферменты приводят к повреждению эндотелия [18, 31, 32].

Помимо описанных выше функций, НФ продуцируют провоспалительные цитокины, которые активируют моноциты и лимфоциты крови, рекрутируя их в очаг воспаления [20].

Таким образом, роль НФ на ранних стадии развития АС является неоднозначной (рисунок 2). С одной стороны, происходит активация воспаления с участием НФ, направленного на устранение дефекта повреждения, а, с другой стороны, развивается направленная агрессия против целостности эндотелиальных клеток, тем самым формируя порочный круг их повреждения. Вероятно, одним из направлений вмешательства в патогенетические механизмы формирования АСБ должен рассматриваться процесс нейтрализации образования нейтрофильных сетей, ингибирования секреции ими цитокинов, а также продукции ими АФК для предупреждения дисфункции эндотелия.

Еще одно направление участия НФ в атерогенезе, это дестабилизация АСБ. Этот процесс сопровождается разрывом фиброзной покрышки бляшки, предотвращающей контакт с кровотоком, выбросом ее содержимого в кровь, формированием тромба и нарушением кровообращения. В литературе обсуждаются несколько возможных факторов, влияющих на процесс дестабилизации АСБ с участием НФ, основанных на обнаружении их в содержимом поврежденных бляшек, тромбов и кровоизлияний на границе тромб-бляшка [17, 18, 30].

Возможными участниками дестабилизации АСБ являются продукты гранул НФ. Это липокалин (липокалин 2, сидерокалин), ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (НЖАЛ) и нейтрофильная эластаза (НЭ). НЖАЛ входит в состав специфических (вторичных) гранул НФ, но также может синтезироваться другими типами клеток, и поступает в плазму крови при их активации. НЖАЛ входит в состав семейства липокалинов — транспортных белков с характерной вторичной структурой, образующих цилиндр, содержащий внутри лиганд-связывающий участок. НЖАЛ является белком-компонентом острой фазы воспалительного ответа, участвует в реакциях врожденного иммунитета (противодействие бактериальным инфекциям), оказывает влияние на дифференцировку и выживание клеток [42]. Бактерицидный

механизм действия НЖАЛ заключается в том, что он отбирает у клеток бактерий ионы железа, необходимые для их жизнедеятельности [43].

Активный синтез НЖАЛ был обнаружен в АСБ коронарных артерий при коротком гипоксическом стрессе. Также есть сведения об участии НЖАЛ в процессах свертывания крови, активизирующихся в нестабильной АСБ, приводящих к последующей тромботической окклюзии коронарных артерий [44].

Выявлено, что в АСБ НЖАЛ оказывает модулирующее действие на матриксную металлопротеиназу 9 (ММП-9), путем образования деструктивно-стойкого комплекса НЖАЛ/ММП-9. Данное взаимодействие способствует пролонгированному действию ММП-9 и повышенной ее активности, что, в свою очередь, разрушает бляшку, и является пусковым стимулом для каскада реакций коагуляции и тромбоза [17]. Показано, что у больных с нестабильными АСБ и острым инфарктом миокарда наблюдаются высокие уровни НЖАЛ, комплекса НЖАЛ и ММП-9 по сравнению с пациентами со стабильной ИБС [14-16].

В дестабилизации АСБ также принимает участие НЭ, которая концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах НФ [45]. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцитов, а в кровоток поступают клетки с уже готовыми ферментами. Известно, что НЭ участвует в естественной деградации матриксных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Именно эти белки образуют фиброзную покрышку АСБ. НЭ расщепляет эластин, что вносит дополнительный вклад в разрушение бляшки. Также есть сведения, что НЭ вызывает апоптоз эндотелиаль-

ных клеток, что также приводит к дестабилизации АСБ [30].

Таким образом, НЖАЛ, ММП-9 и НЭ синтезируются НФ, и способствуют расщеплению фиброзной покрышки, что приводит к разрыву АСБ. Более подробные механизмы этого процесса продолжают изучаться. Однако, обнаруженное у больных ИБС повышенное содержание этих показателей в сыворотке крови, позволяет их рассматривать в качестве перспективных биомаркеров исходов АС.

## Заключение

НФ являются уникальными клетками, которые благодаря особенностям строения, гранулярному и рецепторному аппарату осуществляют взаимодействие между иммунными клетками и клетками тканей и органов. Многочисленные функции НФ обеспечивают им участие в большинстве физиологических и патологических процессов. Все больше исследований за последние десятилетия указывают на значительную роль НФ в патологических процессах, в т.ч. сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящем обзоре было представлено участие НФ как на ранних стадиях атерогенеза, так и в его прогрессировании. Дальнейшее изучение роли НФ в атерогенезе может быть направлено на изучение функций отдельных ферментов и молекул, синтезируемых НФ, и их участие в патогенезе АС.

**Финансирование.** Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 17.9545.2017/БЧ Минобрнауки России.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Health in Russia. Stat.SB./Rosstat. M., 2017. p.170. (In Russ.) Здравоохранение в России. Стат.сб./Росстат. М., 2017. 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
- Oreska S, Tomcik M. Atherosclerosis and Cardiovascular Risk in Systemic Sclerosis. *Systemic Sclerosis.* 2017;23-60. doi:10.5772/67495.
- Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract.* 2008;62(8):1246-54. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x.
- Peterson ED, David D, Elizabeth RD, et al. Contemporary Mortality Risk Prediction for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC.* 2010;55(18):1923-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.005.
- Meizels A, Zeitoun DM, Bataille V, et al. ALLIANCE investigators. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(4):207-14. doi:10.1016/j.acvd.2010.02.002.
- Miura T, Soga Y, Doijiri T, et al. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention. *Circ J.* 2013;77(1):89-95. doi:10.1253/circj.cj-12-0535.
- Cooke PJ, Wilson MA. Biomarkers of peripheral arterial disease. *JACC.* 2010;55(19):2017-23. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.090.
- Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:802-15. doi:10.1038/nri2415.
- Xue-Mei L, Jie C, Xuan D, et al. Changes in CD4+CD25+ Tregs in the pathogenesis of atherosclerosis in ApoE-/- mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(9):918-25. doi:10.1177/1535370216689826.
- Bobryshev YV Dendritic cells and their role in atherogenesis. *Laboratory Investigation.* 2010;90(7):970-84. doi:10.1038/labinvest.2010.94.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:165-97. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132620.
- Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S282-6. doi:10.1194/jlr.r800066-jlr200.
- Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2011;22(5):333-8. doi:10.1097/MCA.0b013e3283472a71.
- Oberoi R, Bogalle EP, Matthes LA, et al. Lipocalin (LCN) 2 Mediates Pro-Atherosclerotic Processes and Is Elevated in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137924. doi:10.1371/journal.pone.0137924.
- Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56(1):147-56. doi:10.1515/ccim-2017-0156.
- Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease (Review). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2017;56(1):5-18. doi:10.1515/ccim-2017-0120.
- Pertiwi KR, Van Der Wal AC, Pabitte DR, et al. Neutrophil Extracellular Traps Participate in All Different Types of Thrombotic and Haemorrhagic Complications of Coronary Atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis.* 2018;118(6):1078-87. doi:10.1055/s-0038-1641749.
- Vasu S, Leitman SF, Tisdale JF, et al. Donor demographic and laboratory predictors of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in an ethnically diverse population. *Blood.* 2008;112(5):2092-100. doi:10.1182/blood-2008-03-143677.

20. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017;7(3):219-30. doi:10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
21. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018;8(1):7-18. doi:10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.
22. Fox S, Leitch AE, Duffin R, et al. Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease. J Innate Immunol. 2010;2:216-27. doi:10.1159/000284367.
23. Bao Y, Cao X. Revisiting the protective and pathogenic roles of neutrophils: Ly-6G is key. Eur J Immunol. 2011;41:2535-8. doi:10.1002/eji.201141979.
24. Fuchs T, Püellmann K, Scharfenstein O, et al. The neutrophil recombinatorial TCR-like immune receptor is expressed across the entire human life span but repertoire diversity declines in old age. Biochem Biophys Res Commun. 2012;419(2):309-15. doi:10.1016/j.bbrc.2012.02.017.
25. Winterbourn CC, Kettle AJ. Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. Antioxid Redox Signal. 2013;18(6):642-60. doi:10.1089/ars.2012.4827.
26. Mantovani A, Cassatella MC, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11(8):519-31. doi:10.1038/nri3024.
27. Smuda C, Wechsler JB, Bruce PJ. TLR-induced activation of neutrophils promotes histamine production via a P13 kinase dependent mechanism. J Immunol Lett. 2011;141(1):102-8. doi:10.1016/j.jimlet.2011.08.002.
28. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy G, et al. Inflammation and atherosclerosis — revisited. J Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2014;2(19):170-8. doi:10.1177/1074248413504994.
29. Fadini GP, Menegazzo L, Scattolini V, et al. A perspective on NETosis in diabetes and cardiometabolic disorders. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26(1):1-8. doi:10.1016/j.numecd.2015.11.008.
30. Grechowa I, Horke S, Wallrath A, et al. Human neutrophil elastase induces endothelial cell apoptosis by activating the PERK-CHOP branch of the unfolded protein response. FASEB J. 2017;31(9):3868-81. doi:10.1096/fj.201700012r.
31. Hoyer FF, Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. Eur Heart J. 2017;38:465-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx017.
32. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis. Front Immunol. 2017;7:8:928. doi:10.3389/fimmu.2017.00928.
33. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Neutrophil's weapons in atherosclerosis (Review). Experimental and Molecular Pathology. 2015;99(3):663-71. doi:10.1016/j.yexmp.2015.11.011.
34. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, et al. Inflammation in peripheral artery disease. Circulation. 2010;122(18):1862-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.918417.
35. Dunn J, Simmons R, Thabet S, et al. The role of epigenetics in the endothelial cell shear stress response and atherosclerosis. Int J Biochem Cell Biol. 2015;67:167-76. doi:10.1016/j.biocel.2015.05.001.
36. Rahman A, Fazal F. Blocking NF-kappaB: an inflammatory issue. Proc Am Thorac Soc. 2011;8(6):497-503. doi:10.1513/pats.201101-009MW.
37. Xiao L, Liu Y, Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014;306(3):H317-25. doi:10.1152/ajpheart.00182.2013.
38. Chistiakov DA, Grechko AV, Myasoedova VA, et al. The role of monocytosis and neutrophilia in atherosclerosis. J Cell Molec Med. 2018;22(3):1366-82. doi:10.1111/jcmm.13462.
39. Hattar K, Heygster D, Eul B, et al. Amplification of LPS and LTA induced cytokine synthesis in NSCLC/neutrophil cocultures. J Clin Oncol. 2008;26(15):22198. doi:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.22198.
40. Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. Trends in Immunology. 2009;30(11):513-21. doi:10.1016/j.it.2009.07.011.
41. Cybikov NN, Parshina AA. Neutrophil extracellular traps. Biology Bulletin Reviews. 2018;138(5):488-502. (In Russ). Цыбиков Н. Н., Паршина А. А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки. Успехи современной биологии. 2018;138(5):488-502. doi:10.7868/S004213241805006X.
42. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23:12:e3737-43. doi:10.1093/ndt/gfn531.
43. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action. DermatoEndocrinology. 2009;1(3):177-87. doi:10.4161/derm.1.3.8258.
44. Pinelli A, Trivulzio S, Rossoni G, et al. Factors involved in sudden coagulation observed in patients with acute myocardial infarction. In Vivo. 2012;26(6):1021-5. doi:10.4172/2155-9880.1000202.
45. Shchupakova AN, Okulich VK, Belyaeva LE, et al. Proteolytic activity of neutrophil elastase as a prognostic factor of development of diseases of the cardiovascular system. Vestnik VGMU. 2016;15(2):17-26. (In Russ). Щупакова А. Н., Окулич В. К., Беляева Л. Е. и др. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Вестник ВГМУ. 2016;15(2):17-26. doi:10.22263/2312-4156.2016.2.17.
46. Ruparelina N, Chai JT, Fisher EA, et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. Nat Rev Cardiol. 2017;14(3):133-44. doi:10.1038/nrcardio.2016.185.
47. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). Intern J Endocrinol. 2017;13(7):486-98. doi:10.22141/2224-0721.13.7.2017115747.
48. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation — therapeutic opportunities and pharmacological challenges. Pharmacol Rev. 2013;65(1):47-89. doi:10.1124/pr.111.005074.