

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-60-91

Цитокиновые факторы роста в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Аналитический обзор. Часть 1**И.Н. Большаков, Д.В. Шиндякин, А.К. Кириченко, В.А. Бахшян, С.В. Архипкин**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Аннотация

Целью обзора является оценка терапевтических возможностей локальной активации ангиогенеза и прерывания атерогенного воспаления при реконструкции слоев артериальной стенки методом введения полисахаридных полимеров в пара-адвентициальную зону кровеносных сосудов. Концепция обзора строится на гипотезе восстановления баланса провоспалительных и атеропротекторных цитокиновых факторов роста при использовании биополимеров. Согласно данным литературы реконструкция адвентициального слоя артериальной стенки с применением гидрогелей полисахаридного ряда, обладающих высоким сродством к холестерину, обуславливает формирование дополнительного внеклеточного матрикса за пределами интимальной и средней зон магистральной артерии и перехода холестериновой массы из интимальной зоны в околоадвентициальное пространство. Создание продуктивного воспаления в зоне адвентиции с помощью биополимеров может служить одним из эффективных способов деградации ранних мягких атеросклеротических бляшек. Рассматривается возможность удаления мягких атеросклеротических бляшек из интимального пространства магистральных артерий методом обширной имплантации в фасциальный футляр сосудов полисахаридных гидрогелей, образующих внеклеточный матрикс второго уровня. Анализ литературы, соответствующей концепции, проводился с использованием баз данных WoS, Scopus, PubMed, DOAJ, Embase, Ei Compendex, преимущественно за последние 8 лет. Обзор позволяет составить представление о молекулярных процессах, протекающих в стенке сосуда при развитии атерогенного воспаления и выявить признаки реконструкции сосудистой стенки при экзогенной имплантации биополимеров. В сосудистой стенке цитокиновые факторы роста сопряжены с природными или синтетическими биоматериалами. Имобилизованные факторы доступны для клеток, которые вступают в контакт с матрицей, и обеспечивают точно локализованный сигнал для контроля судьбы клеток. Многообещающим подходом для стимулирования ангиогенеза являются биополимерные инъекционные каркасы. Клеточная миграция из интимы и медиа может быть активирована благодаря электростатическому градиенту в присутствии сульфатированного полимера, образующего аффинные комплексы с холестерином и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Высокая аффинность полисахаридных полимеров к холестерину и ЛПНП, а также активная васкуляризация дополнительного экстраклеточного матрикса провоцируют концентрационный градиент холестерина, направленный в сторону гидрогелевой «рубашки». Эффект оттока холестерина может стать основой нового подхода в терапии патологии магистральных сосудов.

Ключевые слова: ангиогенез, атерогенез, факторы роста, биополимеры, адвентиция, экстраклеточный матрикс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта № 16-44-240506 Российского фонда фундаментальных исследований, гранта № 2022030908453 Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности, гранта Красноярского кра-

евого инновационно-технологического бизнес-инкубатора, инвестиции компании «Альфа-Хим» (г. Красноярск), компании «Биоимплант» (г. Красноярск) (соглашение № 01/11/П от 11.01.2018) и Центра лабораторных технологий АВС (соглашение № 642-19 от 17.09.2019).

Вклад авторов. Большаков И.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ состояния исследований в области ангиогенеза, атерогенеза и биополимеров, написание текста, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение варианта обзора; Шиндякин Д.В. — анализ мировой литературы, дизайн исследования, подготовка рисунков схем, критический пересмотр текста; Кириченко А.К. — анализ, критический пересмотр и описание морфологического материала, метрические измерения, интерпретация данных; Бахшян В.А. — сбор литературных источников информации, их анализ, профессиональный перевод на английский язык; Архипкин С.В. — сбор литературных источников информации, их анализ, компьютерный дизайн обзорной статьи, написание отдельных разделов обзора.

Благодарности. Авторы благодарят Хоржевского В.А., руководителя патолого-анатомического отдела Красноярского клинического онкологического центра им. А.И. Крыжановского, за консультации по забору экспериментального морфологического материала, изготовление гистологических срезов тканей, за консультации по анализу морфологических структур.

Автор для переписки: Большаков И.Н., e-mail: bol.bol@mail.ru

Для цитирования: Большаков И.Н., Шиндякин Д.В., Кириченко А.К., Бахшян В.А., Архипкин С.В. Цитокиновые факторы роста в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Аналитический обзор. Часть 1. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 60–91. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-60-91

Cytokine growth factors in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. The role of polysaccharide polymers. Analytical review. Part 1

I.N. Bolshakov, D.V. Shindyakin, A.K. Kirichenko, V.A. Bahshyan, S.V. Arkhipkin

*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky
of Ministry of Health of Russian Federation
1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russia*

Abstract

The aim of the review is the determining of the therapeutic possibilities of local activation of angiogenesis and degradation of atherogenic inflammation during reconstruction of arterial wall layers under conditions of wide implantation of polysaccharide polymers in the para-adventitial zone. The concept of the analytical review is based on the hypothesis of improving the balance between pro-inflammatory and atheroprotective cytokine growth factors when using biopolymers.

The analysis of the literature indicates an active direct intervention in the reconstruction of the adventitial layer of the arterial wall using polysaccharide hydrogels with a high affinity for cholesterol, conditions are created for the formation of an additional extracellular matrix outside the intimal and medial zones of the main artery and the reversal of the cholesterol mass from the intimal zone to the para-adventitial space. The creation of productive inflammation in the adventitial zone using biopolymers can be one of the effective ways to degrade early soft atheromatous plaques. Publications indicate the possibility of extracting soft atheromatous plaques from the intimal space of major arteries by wide implantation of polysaccharide hydrogels into the fascial sheath of vessels with the formation of a second-level extracellular matrix. The analysis of literary sources according to the concept was carried out using databases indexed by WoS, Scopus, PubMed, DOAJ, Embase, Ei Compendex mainly for the last 8 years. The literature review allows us to form a modern understanding of the molecular processes occurring in the vessel wall during the development of atherogenic inflammation in an experiment on animals receiving a cholesterol diet, to indicate signs of vascular wall reconstruction with exogenous implantation of biopolymers. In the vascular wall, there is a conjugation of cytokine growth factors with natural or synthetic biomaterials. Immobilized factors will be available to cells that come into contact with the matrix, providing a highly localized signal to control cell fate. Injectable scaffolds are a promising approach for stimulating angiogenesis. Cell migration from the intima and media can be activated by an electrostatic gradient in the presence of a sulfated polymer and lead to the formation of affinity complexes with cholesterol. The high affinity of polysaccharide polymers for cholesterol and LDL, active vascularization of the additional extracellular matrix provoke a gradient

of cholesterol translation towards the hydrogel “shirt”. The effect of cholesterol outflow can provide a new therapeutic approach to the pathology of the main vessels.

Keywords: angiogenesis, atherogenesis, growth factors, biopolymers, adventitia, extracellular matrix.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was supported by grant No. 16-44-240506 from the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 2022030908453 from the Krasnoyarsk Regional Fund for Support of Scientific and Scientific and Technical Activities, grant from the Krasnoyarsk Regional Innovative and Technological Business Incubator, and investments from AlfaChem company (Krasnoyarsk), Bioimplant company (Krasnoyarsk) (agreement No. 01/11/P from 11.01.2018), and Center for Laboratory Technologies ABC (agreement No. 642-19 from 17.09.2019).

Contribution of the authors. Bolshakov I.N. — study concept and design, analysis of the state of research in the field of angiogenesis, atherogenesis and biopolymers, writing the text, data analysis and interpretation, final approval of the review version; Shindyakin D.V. — analysis of world literature, study design, preparation of diagrams, critical revision of the text; Kirichenko A.K. — analysis, critical revision and description of the morphological material, metric measurements, data interpretation; Bakhshchyan V.A. — collection of literary sources of information, their analysis, professional translation in English; Arkhipkin S.V. — collection of literary sources of information, their analysis, computer design of the review article, writing individual sections of the review.

Acknowledgments. The author thanks Khorzhevsky V.A., head of the pathological anatomy department of the Krasnoyarsk Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, for consultations on collecting experimental morphological material, preparing histological tissue sections, and for consultations on the morphological structures analysis.

Correspondence: Bolshakov I.N., e-mail: bol.bol@mail.ru

Citation: Bolshakov I.N., Shindyakin D.V., Kirichenko A.K., Bahshyan V.A., Arkhipkin S.V. Cytokine growth factors in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. The role of polysaccharide polymers. Analytical review. Part 1. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 60–91. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-60-91

Введение

Изучение механизмов, лежащих в основе заболеваний периферических артерий, главным образом нижних конечностей, — сложная, многосторонняя задача. Несмотря на проведение высоких ампутаций, уровень смертности пациентов в течение пяти лет после появления симптомов критической ишемии нижних конечностей составляет до 65 %. Последствия заболеваний периферических артерий включают повышенный риск развития коронарных и цереброспинальных заболеваний, что также вносит существенный вклад в смертность пациентов [1, 2]. Исход заболеваний периферических артерий нижних конечностей включает смертность (25 % случаев) и ампутации (30 % случаев), после которых также существенно возрастает вероятность летальных исходов. Несмотря на прогресс в области терапевтических стратегий стимуляции ангиогенеза на основе генов, клеток, белков и низкомолекулярных лекарственных средств в экспериментальной практике лечения заболеваний периферических артерий, результаты клинического использования этих технологий значительно отличаются от ожидаемых, оказываются нестабильными и кратковре-

менными, не говоря уже о низкой доступности пациенту по причине высокой стоимости препаратов. В настоящее время поиск эффективной технологии регуляции ангиогенеза направлен не только на индуцирование одновременной экспрессии нескольких ангиогенных факторов роста с затрагиванием вышестоящих регуляторов ангиогенеза, но и на обеспечение их доставки к целевой клетке. Формирование и созревание атеросклеротической бляшки сопровождается массивной инфильтрацией тромбоцитарных, лейкоцитарных, моноцитарных клеток через течи активированной адгезивной эндотелиальной выстилки с привнесением в интимальную и среднюю зоны артерии высокого уровня проатерогенных ростовых факторов. Такие факторы, как тромбин, ангиопоэтин-1 (angiotensin, Ang1), фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF- α), интерферон γ (interferon- γ , IFN- γ), ряд протеинов из семейства интерлейкинов (interleukin, IL), особенно IL-1 α , β , IL-6, IL-8, IL-18, попадают в интиму в готовом виде, а также синтезируются *in situ* и вызывают атерогенное воспаление. Захват клетками растворимой формы холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), формирует пул деструктив-

ных макрофагов типа М1 с односторонним накоплением в эндоплазматическом ретикулуме и лизосомах цитоплазмы ЛПНП и их окисленной формы (ОКЛПНП). Важно отметить, что процесс прогрессирования атеросклероза одновременно сопровождается активацией ангиогенеза.

Открытие ангиогенных факторов роста имеет решающее значение как для понимания механизмов ангиогенеза, так и для создания эффективных сосудистых сетей во время процессов регенерации, поддержки клеточного развития и сохранения жизнеспособности ткани в регенерирующих областях. Присутствие в зоне поражения нескольких ангиогенных факторов роста увеличивает число и диаметр новообразованных сосудов. Современные системы доставки одновременно нескольких ангиогенных факторов, как правило, более эффективно индуцируют ангиогенез по сравнению с системами высвобождения какого-либо одного фактора роста [3–5]. При этом присутствие только одного ростового фактора усиливает активность ряда других ангиогенных факторов [6, 7]. В том случае, когда в модельной системе используется только один фактор роста, например фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), то структура новообразующихся сосудов нестабильна [8]. Выделено большое количество прямых стимуляторов неоангиогенеза: VEGF, факторы роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), ангиогенин, ангиопоэтины, тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) [9]. В группу неспецифических стимуляторов роста сосудов включены инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующие факторы роста (transforming growth factor(s), TGF), TNF- α , оксид азота (NO), ряд хемокинов, матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase(s), MMPs). Указанные факторы индуцируют пролиферацию сосудистого эндотелия в интимальное пространство с новообразованием микрососудов. Сверхэкспрессия молекул ангиогенеза усиливает рекрутирование эндотелия и собственно ангиогенез. Воспалительный процесс в ткани увеличивает уровень проатерогенных молекул, например, MMP-2 [10]. Нарушение баланса проатерогенных и атеропротекторных факторов роста в сосудистой стенке составляет основу локального прогрессирования атеросклероза. Одновременное определение уровня нескольких ростовых факторов при моделировании на животных прогрессирования и регрессии атеросклеротических бляшек представляет собой важную цель исследований. На ранней стадии формирования атерогенного воспаления активное вмешательство в про-

цесс ангиогенеза может восстановить локальную структуру сосуда и увеличить кровоток [11–13]. Таким образом, разработка технологий, активно влияющих на уровень факторов роста в сосудистой стенке в динамике, является первоочередной задачей.

Факторы роста, влияющие на активность экстраклеточного матрикса

Ангиопоэтин-1 (Ang1) и Ангиопоэтин-2 (Ang2)

Для разрушения ранее существовавших кровеносных сосудов, пролиферации и миграции новых клеток с образованием незрелых сосудов требуется экспрессия VEGF, bFGF, HGF и Ang2. Стабилизация вновь образованных сосудов, регуляция клеточного роста и деления достигаются выработкой клетками экстраклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM) [14, 15] с последующим запуском экспрессии молекул группы неспецифических стимуляторов ангиогенеза. Ang1 экспрессируется пристеночными клетками, облегчает дальнейшее рекрутирование и последующую связь перицитов с вновь сформированными сосудистыми структурами, таким образом, создает условия выживания эндотелиальных клеток, подавляет VEGF-индуцированную утечку плазмы из сосудов [16]. Ang2 синтезируется и хранится преимущественно в эндотелиальных клетках и конкурирует с Ang1 за связывание с одним и тем же рецептором в присутствии VEGF. Ang2 сенситизирует эндотелиоциты к сигналам пролиферации, ремоделирует базальные мембраны, вызывает диссоциацию перицитов и эндотелиоцитов, стимулирует миграцию эндотелиальных клеток, которая ускоряет образование боковых ответвлений сосудов. [17]. Для межклеточной коммуникации важен прямой контакт эндотелиальных клеток с перицитами посредством физических взаимодействий, включая щелевые соединения (коннексин 43) [18] и участие адгезивных молекул (N-кадгерин) [19]. Таким образом, ослабление контактов между клетками происходит при активном участии Ang2, стимулирующего выход белков плазмы с формированием каркаса временного ECM и провоцирующего индукцию перицитов к протеолизу ECM с помощью MMPs [20].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Семейство VEGF млекопитающих включает пять основных белков (VEGF-A, -B, -C и -D и плацентарный фактор роста, placental growth factor, PlGF), связывающихся с тремя рецепторами (VEGF-R1, -R2 и -R3). Основная роль VEGF-C и -D заключается в стимуляции лимфатического ангиогенеза посредством VEGF-R3, а рост

кровеносных сосудов в основном координируется передачей сигналов VEGF-A и -B и PlGF через VEGF-R1 и -R2 [21]. VEGF – ангиогенные гликопротеины, увеличивающие сосудистую проницаемость, являясь селективными митогенами эндотелиальных клеток [22]. VEGF синтезируются многими полиморфными клетками крови и интерстициальной ткани [23] и реализуют неоангиогенное действие самостоятельно и совместно с FGF. VEGF-A стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток в зрелом ангиогенезе [24]. При этом межэндотелиальные течи и миграция сосудистого эндотелия усиливаются благодаря блокированию функции белка адгезии сосудистых клеток (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) с помощью VEGF.

Активированные макрофаги, фибробласты, гладкомышечные клетки, тучные клетки в ответ на межклеточный поток провоспалительных агентов экспрессируют VEGF. Эндотелиальные клетки обладают рецепторами к VEGF и сами активно продуцируют VEGF в состоянии гипоксии или аноксии. Продукция VEGF клетками сосудистой стенки, например, сердечной мышцы, проникающими под сосудистый эндотелий клетками белой крови, стимулирует выработку активных форм кислорода эндоплазматическим ретикуломом клеток, что индуцирует процесс аутофагии с одновременным запуском цепи ангиогенеза [25]. Высокий ангиогенный эффект VEGF-A может быть снижен за счет включения в процесс ангиогенеза альтернативных лигандов семейства VEGF. Мягкие профили активации образуются за счет VEGF-B, который опосредованно изменяет активность VEGF-R2, блокирует активацию VEGF-A и отменяет избыточный сигнал внутриклеточной индукции [26]. Формирование сосудов, вызванное более низким уровнем VEGF, стабилизируется быстрее и индуцирует эндотелиальный покой [27]. Однако острый дефицит VEGF приводит к регрессии вновь образованных капиллярных трубок [28]. Подобный эффект, регулирующий силу внутриклеточного сигнала, может определять и нативная форма VEGF-D, способная переключать лимфогенез на ангиогенез, меняя родство к VEGF-R2. Такая способность может быть связана с отсутствием в молекуле VEGF-D гепарин-связывающего домена [29].

Плацентарный фактор роста-2 (PlGF-2)

PlGF входит в семейство VEGF, участвует в ангиогенезе совместно с VEGF-A и VEGF-B посредством активации рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2. Фактор опосредованно связывается с широким спектром белков ЕСМ. Известно, что введение PlGF не вызывало неблагоприятных ге-

модинамических или системных воспалительных эффектов и значительно увеличивало плотность капилляров и артериол в ишемизированном миокарде [30]. Кроме того, у кроликов при экспериментальной атерогенной диете обнаружена адвентициальная неоваскуляризация в артериях, существенное увеличение соотношения интимы и среднего сосудистого слоя по сравнению с сосудами животных, получавших нормальную диету.

Факторы роста фибробластов (FGF)

Существует 22 члена семейства FGF с молекулярной массой от 17 до 34 кДа и общей аминокислотной идентичностью. FGF представляют собой гепарин-связывающий фактор роста, который экспрессируется во всех тканях и действует как лиганд к рецептору FGF (FGF-R). FGF обладают различными биологическими функциями, включая вовлеченность в ангиогенез. При анализе функции основного FGF (basic FGF, bFGF) исследователи указывают на мощный ангиогенный эффект, направленный на предшественников эндотелиальных клеток и зрелые эндотелиоциты, мезодермальных и нейроэктодермальных клеток [31]. bFGF способствует образованию микрососудов, он высвобождается из ЕСМ посредством ферментативной деградации, опосредованной гепаринсульфатом. В условиях гипоксии продукция bFGF регулируется ремоделирующим действием MMP на периваскулярную зону ЕСМ [32]. bFGF спонтанно индуцируется после повреждения ткани, регулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию эндотелиальных клеток [33]. Известно, что уровень эндогенного bFGF недостаточен для запуска процесса ангиогенеза, поэтому исследователи добавляют в систему доставки рекомбинантный экзогенный bFGF. В клинических исследованиях внутримышечная инъекция плазмиды, кодирующей человеческий FGF1, пациентам с критической ишемией нижних конечностей снижала риск низких и высоких ампутаций [34].

Гепацитарный фактор роста (HGF)

HGF, хорошо известный мощный митоген для эндотелиальных клеток, стимулирует клеточный рост, является привлекательной мишенью для индукции ангиогенеза [35]. Клинические исследования, проведенные в Японии, продемонстрировали, что внутримышечные инъекции плазмиды, кодирующей HGF, проявили тенденцию к снижению болевого синдрома и уменьшению размера ишемической язвы у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [36, 37].

Тромбин

Тромбин как ключевой регулятор системы гемостаза принимает активное участие в развитии атеросклероза. Эта сериновая протеаза синтезируется рядом клеток крови и сосудистым эндотелием в несколько этапов, модифицируясь из пре-пропротромбина в протромбин и тромбин. Предшественник тромбина секретируется в кровь, и его переход в тромбин контролируется несколькими факторами свертывающей системы крови (факторы III, VII, VIII, IX). Окончательный переход в тромбин происходит с участием активированного фактора V (Va), ионов кальция и анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов. При образовании межэндотелиальных течей происходит активация тромбоцитов и формирование их агрегатов. Тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов путем непосредственного участия активируемых протеазами рецепторов 1 и 4 [38]. Тромбин принимает активное участие во всех стадиях развития атеросклеротической бляшки. Точками приложения фермента являются рецепторы, активируемые протеазами, тромбоцитов и клеток сосудистого эндотелия. Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в область атеросклеротической бляшки происходит при контакте с семейством провоспалительных цитокинов, TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1), секретируемых в ответ на присутствие тромбина [39, 40]. Тромбин активирует сосудистый эндотелий к экспрессии молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), VCAM-1, фактора Виллебранда, поддерживающих процесс активной миграции лейкоцитов в интимальную зону ЕСМ. Присутствие тромбина в ЕСМ детерминирует миграцию гладкомышечных клеток сосудов (vascular smooth muscle cells, VSMC) из среднего слоя в интимальный слой с формированием атерогенного ядра, сопровождается трансформацией в «пенистые клетки» благодаря аккумуляции ОхЛПНП в этих клетках [41]. Усиление локальной воспалительной реакции связано с агрегацией тромбоцитов и экспрессией большого числа проатерогенных факторов роста, циркулирующих в ЕСМ. В присутствии тромбина происходит гиперваскуляризация атерогенного ядра вследствие активной мобилизации сосудистого эндотелия с выбросом в интимальную зону факторов дестабилизации эндотелиального слоя: Ang2 в сопряжении с VEGF, bFGF, MMP, PDGF. Прогрессирование атеросклеротической бляшки всегда сопровождается рекрутированием и дифференцировкой перитцитов во время созревания и ремоделиро-

вания сосудов как в атерогенном ядре, так и за его пределами. Специфическое ингибирование активности тромбина в эксперименте приводит к снижению атерогенного воспаления и подавлению роста бляшки [42].

Интерлейкины

Многочисленные медиаторы сосудистого и системного воспаления составляют семейства интерлейкинов. Суперсемейство IL-1 включает несколько провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ), а также рецептор к IL-1 (IL-1Ra), которые поддерживают атерогенез [43]. Формирование атерогенного воспаления индуцируется несколькими внутриклеточными рецепторами опознавания паттерна, активация которых ускоряет переход предшественников IL-1 β и IL-18 в активные формы [44]. Секреция цитокинов IL-1 β и IL-18 детерминирует каскад выхода внутриклеточных медиаторов семейства IL-1 и других проатерогенных семейств.

Интерлейкин-1 β (IL-1 β)

IL-1 β связан с острым и хроническим воспалением. Известно, что уровень белка IL-1 β у больных атеросклерозом значительно повышен по сравнению со здоровыми субъектами, и тяжесть заболевания коррелирует с уровнем IL-1 β [45]. При наличии провоспалительного сигнала происходит синтез IL-1 β из предшественника в моноцитах и макрофагах. Молекулы IL-1 α и IL-1 β связываются с рецептором IL-1 (IL-1R), что формирует под сосудистым эндотелием нарастающий каскад воспалительной реакции, приводящий к массовому захвату клетками кристаллов холестерина и окисленных липопротеидов низкой плотности (ОхЛПНП) [43, 46]. Связывание IL-1 β с IL-1R1 запускает сигнальные пути для экспрессии генов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) [47]. Воспалительная реакция в эндотелиальных клетках проявляется экспрессией ICAM-1, VCAM-1, MCP-1. Нарушение целостности эндотелиального слоя сопровождается повышенной секрецией IL-1 β , интенсивным накоплением кристаллов холестерина и, помимо макрофагов, индукцией пролиферации VSMC, их миграции и трансформации цитоплазмы в пенистую структуру, экспрессией IL-6. В коктейль воспалительных молекул при поддержке IL-1 β включаются продукты циклооксигеназного обмена арахидоновой кислоты, фибриноген и ингибиторы активатора плазминогена [48], а

также ряд коллагеназ, способных разрыхлять и повреждать коллагеновые структуры фиброзной бляшки, начиная с ремоделирования бляшек (MMP-3), далее — эрозии бляшек (MMP-2, -9) и их разрыва (MMP-1, -8, -13) [49, 50]. Прямое влияние IL-1 β на формирование и созревание атеросклеротических бляшек доказывается в эксперименте с помощью селективного выключения этого цитокина с помощью специфических антител [51]. Нейтрализация IL-1 β профилирует функцию провоспалительных моноцитов в состав репаративных. Такая перестройка сопровождается ростом уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в плазме крови и указывает на снижение иммунной активации в ходе атерогенеза у мышей с нокаутом гена апо-липопротеина Е (ApoE^{-/-}) [52]. Таким образом, основными механизмами участия IL-1 β в начале атерогенного воспаления являются эндотелиальная дисфункция, миграция и созревание моноцитов, пролиферация VSMC, передача сигнала IL-6 к усилению воспаления, повышение секреции MMP [53].

Интерлейкин-1 α (IL-1 α)

Установлена ключевая роль IL-1 α в ремоделировании артерий во время раннего экспериментального атерогенеза [51, 54]. IL-1 α в основном связан с мембраной, действует преимущественно локально, а не системно. Эта роль IL-1 α в атеросклеротическом экспериментальном воспалении подтверждается при использовании нокаута у мышей C57BL/6J гена молекулы ингибитора рецептора IL-1 α (IL-1Ra). Выключение сдерживающей ингибирующей IL-1Ra молекулы при развитии атеросклероза увеличивало уровень липопротеинов в плазме на фоне холестериновой диеты, вызывало прогрессирование клеточной атерогенной инфильтрации в стенке сосуда в ранние сроки [55]. Высокая активность ингибитора IL-1Ra существенно снижает степень поражения стенки сосуда мягкими атеросклеротическими бляшками, влияет на клеточный и экстраклеточный состав атеромы [56].

Интерлейкин-4 (IL-4)

Установлено, что IL-4 присутствует в высоких концентрациях в атеросклеротических бляшках у человека и мыши, он участвует в этерификации ОхЛПНП и может играть важную роль в дисфункции эндотелиальных клеток сосудов и развитии атеросклероза, вызывая апоптоз эндотелия сосудов [57]. На ранних стадиях атерогенного воспаления IL-4 на фоне окислительного стресса стимулирует в клетках сосудистого эндотелия секрецию таких цитоки-

нов и молекул адгезии, как VCAM-1, ICAM-1, IL-6, MCP-1, эндотелиальный (E-), тромбоцитарный (P-) и лейкоцитарный (L-) селектины. Адгезия к эндотелиальным клеткам изнутри-наружу моноцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также клеток Т-системы иммунитета определяет трансэндотелиальную миграцию клеток воспалительной реакции. Далее ранняя клеточная атерогенная реакция запускает известную цепочку трансформации моноцитов в макрофаги и массовый захват ими окисленной липидной массы через мембранные сквенджер-рецепторы. Активные протеиназы разрушают интиму и растормаживают клеточный состав среднего слоя сосуда. Аутоиммунная реакция вызывает деградацию VSMC и разрушение бляшки [58]. Каскад внутриклеточного окислительного стресса стимулирует атерогенез.

Интерлейкин-5 (IL-5)

IL-5 — антиатерогенный цитокин, секретруемый макрофагами и тучными клетками, а также представителями хелперной субпопуляции Т-системы иммунитета. Уровень цитокина возрастает при росте в плазме крови титра специфических антител против ОхЛПНП [59]. Экспериментальное аутоиммунное подавление IL-5 ускоряет развитие атеросклероза [60] и, наоборот, высокая экспрессия IL-5, специфичная для макрофагов, у мышей с дефицитом рецепторов ЛНП (Ldlr^{-/-}) в условиях кормления жирной диетой в течение 12 недель увеличивает популяцию трансдуцированных макрофагов, улучшает метаболизм холестерина, сокращает площади бляшек аорты у опытной серии мышей на 43 % и связана с 2,4-кратным уменьшением размера поражения в корнях аорты по сравнению с контрольными мышами [61], снижает апоптоз VSMC, индуцированный Ang2 [62].

Интерлейкин-6 (IL-6)

Рост уровня IL-6 означает активацию эндотелиальных клеток, протромботическое воздействие на тромбоциты и стимулирование пролиферации гладкой мускулатуры, накопление липидов макрофагами [63]. Классическое связывание IL-6 с клетками может осуществляться без участия специфического растворимого рецептора sIL-6R. Сигнализация происходит путем связывания комплекса IL-6/sIL-6R с пространственным клеточным протеином gp130. Так называемая транссигнализация IL-6 носит провоспалительный характер [64, 65]. Мембранно-связанные рецепторы к IL-6 (IL-6R) экспрессируются на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, лимфоцитах. Определение исходного уровня IL-6, а также через 5 и 12 лет у

большого числа пациентов с прогрессирующим атеросклерозом наряду с одновременным определением С-реактивного протеина, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) и Е-селектина показало, что с увеличением тяжести заболевания периферических артерий уровни всех маркеров воспаления возрастали и были связаны с изменениями через 12 лет независимо от факторов сердечно-сосудистого риска. Однако при измерении такого показателя, как лодыжечно-плечевой индекс, только IL-6 независимо от периода измерения высоко достоверно указывал на его изменение: через 5 лет ($p < 0,01$) и 12 лет ($p < 0,05$) при одновременном анализе всех маркеров воспаления [66].

Интерлейкин-7 (IL-7)

IL-7 — проатерогенный цитокин, который индуцирует активацию моноцитов и секрецию клетками ряда воспалительных протеинов. При снижении уровня холестерина снижается экспрессия IL-7. Установлено, что IL-7 активирует моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, а также транскрипцию генов молекул VCAM-1 и ICAM-1. В результате повышения уровня IL-7 в плазме значительно стимулируется промоторная активность ICAM-1 и VCAM-1, индуцируется привлечение моноцитов и макрофагов к эндотелию. Эта регуляция сопровождается активацией пути NF- κ B [67]. Ранее установлено, что IL-7 значительно усиливает выработку проатерогенного цитокина IL-8 в моноцитах периферической крови, обработанных LPS-, TNF- и IL-1, а следовательно, может функционировать *in vivo* как важный провоспалительный цитокин [68].

Интерлейкин-8 (IL-8)

У пациентов с атеросклерозом выявляются более высокие сывороточные уровни IL-8. Установлено, что IL-8 является регулятором функции эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры сосудов и рассматривается как провоспалительный хемокин, участвующий в развитии атеросклероза. Регуляция заключается в присутствии кристаллов холестерина в индуцировании нейтрофилов совместно с IL-6 и IL-1 β к внеклеточному освобождению ретикулярных волокон и деконденсированной ДНК в комплексе с гистонами, ядерным хроматином и гранулярными белками. Такой нетозис приводит к формированию сеточной структуры, обладающей цитотоксическим и тромботическим действием, вызывающим образование атеросклеротических бляшек и артериальный тромбоз. Запуск высвобождения таких сетей посредством IL-8 происходит через сигнальный

путь цитокин-рецептор (IL-8/CXCR2). Эта стимуляция дополнительно индуцирует секрецию макрофагами ряда цитокинов, включая IL-8, через активацию NF- κ B, усиливает рекрутирование иммунных клеток в атеросклеротические бляшки, что означает прогрессирование атеросклероза. Клеточная пролиферация при воспалительном атерогенезе в присутствии IL-8 сопровождается активацией ангиогенеза через два специфических рецептора хемокина CXCR типа 1 (CXCR1) и типа 2 (CXCR2) [69].

Интерлейкин-9 (IL-9)

IL-9 является плейотропным цитокином, секретируется подгруппой Т-клеток (Th9), выделяется тучными клетками, эозинофилами, природными киллерными клетками (NKT), врожденными лимфоидными клетками (ILC). Повышенные уровни IL-9 выявляются в плазме у пациентов с коронарным и каротидным атеросклерозом. В эксперименте уровни IL-9 повышаются в плазме и дугах аорты у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (ApoE2/2), получавших холестериновую диету в течение 10 недель. Введение рекомбинантного IL-9 увеличивает инфильтрацию воспалительных клеток, включая макрофаги, и размер бляшек как в аорте, так и в корне аорты, что указывает на проатерогенное действие. Усиление экспрессии IL-9 приводит к активации адгезивной активности эндотелиоцитов с повышением VCAM-1, что подтверждает иммуногистохимическое окрашивание. Это влечет за собой приток воспалительных клеток и инфильтрацию в атеросклеротические поражения. Высокий уровень IL-9 при атеросклерозе проявляется синергией с IL-4 и повышением уровня IgE в сыворотке, IL-5 и IL-13, несмотря на разную направленность цитокинов при прогрессировании заболевания. Введение моноклональных антител против IL-9 снижает инфильтрацию Т-клеток и макрофагов в атерогенных бляшках. Выключение из этой цепи VCAM-1 с помощью анти-VCAM-1 моноклональных антител частично отменяет увеличение площади бляшек, индуцированное IL-9 [70].

Интерлейкин-10 (IL-10)

В семейство IL-10 входят IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B и IL-29. Члены семейства играют решающую роль в подавлении атерогенного воспаления. IL-10 — противовоспалительный цитокин, продуцируется преимущественно макрофагами и Т-хелперными лимфоцитами подтипа Th2. Уровень IL-10 в плазме крови на поздних стадиях экспериментального атеросклероза, вызванного

генетическим нокаутом ApoE у мышей, увеличивается при нейтрализации IL-1 β специфическими антителами. Такое ингибирование вызывает смещение моноцитов крови в сторону репаративного состояния, сокращает размеры поражения аорты разной локализации [51]. При этом IL-10 оказывает гиполипидемическое действие, поскольку уровень холестерина в сыворотке крови значительно снижается у мышей, получавших IL-10. Показано, что IL-10 продуцируют макрофаги при дефиците изотипа IL-1 β , ингибирует экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости (main histocompatibility complex, МНС) и привлекает репаративные моноциты для снижения атерогенного воспаления [52, 71], предупреждая апоптоз поврежденных пенных клеток. Это указывает на подавление как врожденного, так и адаптивного иммунитета, вовлеченного в атерогенез. Молекулы семейства IL-10 подавляют окислительный стресс и адгезию моноцитов к эндотелию кровеносных сосудов, увеличивают поглощение липидов макрофагами и обратный транспорт холестерина [53]. Защитное действие реализуется посредством подавления секреции IL-1, IL-6 и TNF- α , ингибирования экспрессии матриксной металлопротеиназы и циклооксигеназы-2 в насыщенных липидами макрофагах [72]

Интерлейкин-11 (IL-11)

IL-11 – секретируемый белок, состоящий из 178 аминокислот с молекулярной массой около 20 кДа, является членом семейства IL-6 и напрямую влияет на эндотелий сосудов, снижая активность MMP, COX и экспрессию провоспалительных цитокинов. Передача сигнала IL-11 включает взаимодействие растворимой формы IL-11 с рецепторами IL-11Ra и IL-6R-beta в клетке с образованием тримерного комплекса. У здоровых людей IL-11 в плазме крови практически не обнаруживается, при отсутствии воспаления низкое содержание IL-11 отмечают в эндотелиоцитах, VSMC и фибробластах сосудистой стенки. Экспрессия IL-11Ra происходит при развитии ишемии и воспаления в эндотелиальных клетках [73], VSMC [74] и фибробластах [75], соответственно, IL-11 опосредованно IL-11Ra remodelирует функцию эндотелиоцитов, VSMC и фибробластов в сосудистой стенке [76]. В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека при экспрессии VEGF происходит сверхэкспрессия IL-11. Нейтрализация IL-11 специфическими моноклональными антителами снижает не только количество VSMC, но и уровень MMP2 и содержание коллагена, при этом сохраняется сократительный фено-

тип VSMC. «Выключение» IL-11 при образовании атеросклеротических бляшек, значительно уменьшает как толщину сосудистой стенки, так и ее атерогенное поражение. В адвентициальном слое сосуда секреция IL-11 может индуцировать синтез TGF β , при этом происходят активация фибробластов и усиление воспалительной реакции [77].

Семейство интерлейкина-12 (IL-12)

Представители семейства IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35) – это класс цитокинов, активность которых связана с прогрессированием атеросклероза [78]. IL-12 секретируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, лимфоциты Т-системы иммунитета. Активация секреции IL-12 клетками может быть запущена полисахаридными компонентами ЕСМ, в результате чего происходит стимуляция клеточной адгезии и миграция клеток в атеросклеротические бляшки на ранней стадии атерогенеза, что показано при экспериментальной гиперхолестеринемии. Представитель семейства IL-35 – иммуносупрессивный цитокин, может подавлять различные Т-клетки, включая провоспалительные Th1 и Th17 и, вероятно, дендритные клетки, поддерживает пролиферацию регуляторных Т-клеток, способствует выработке противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [79]. IL-12 и IL-23 считаются провоспалительными факторами, которые усиливают воспалительные сигналы. Введение мышам рекомбинантного мышинового IL-12 приводит к прогрессированию атеросклероза, увеличивает площадь атеросклеротических бляшек в аорте. Подобный эффект наблюдается у мышей с генетическим нокаутом ApoE (ApoE^{-/-}) или с генетическим нокаутом рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}). В то же время частичный генетический нокаут IL-12 (нокаут гена субъединицы IL12p35) у мышей уменьшает признаки сердечной дисфункции и способствует ангиогенезу [80].

Интерлейкин-13 (IL-13)

IL-13 – протеин, секретируемый клетками Th2, естественными киллерами (NK-клетками), тучными клетками, базофилами и эозинофилами. Экзогенное введение IL-13 благоприятно изменяло морфологию установленных атеросклеротических поражений, увеличивало содержание коллагена в атеросклеротических бляшках и снижало секрецию VCAM-1 у мышей с нокаутом гена рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}). Как результат противовоспалительного действия снижаются рекрутирование и адгезия моноцитов в пораженной сосудистой стенке и, соответственно, уменьшается количество макрофагов в ате-

росклеротических бляшках. При этом в условиях *in vitro* увеличивается клиренс ОклПНП как следствие смещения поляризации макрофагов в сторону М2-фенотипа. Описанный противоатерогенный эффект IL-13 опосредован передачей сигналов через рецептор IL-13 (IL-13R α 2), который индуцирует выработку TGF β 1 в макрофагах и увеличивает число противовоспалительных макрофагов [81]. Культура «пенистых» клеток, предварительно нагруженных холестерином, при введении IL-13 продемонстрировала очень высокое содержание холестерина в цитоплазме, что расценивается как активный отток холестерина из ЕСМ в эту популяцию макрофагов, т.е. как эффективное удаление провоспалительных ОклПНП и уменьшение силы воспалительной реакции. Дефицит IL-13 у мышей приводит к существенному обострению атеросклероза с прогрессированием атеросклеротических бляшек, что проявляется в большем масштабе поражения аорты и повышенным объемом некротического ядра.

Интерлейкин-15 (IL-15)

IL-15 принадлежит семейству IL-2, секретируется фагоцитами и мононуклеарными клетками и индуцирует пролиферацию NK-клеток для оптимального высвобождения IFN- γ , проявляя иммунорегуляторную функцию [82]. Изоформа с длинным сигнальным пептидом секретируется, а изоформа, содержащая короткий сигнальный пептид, хранится внутриклеточно в цитоплазме. ИЛ-2 и ИЛ-15 имеют дополнительную общую цепь. Цепь β рецептора ИЛ-2/15 частично отвечает за пролиферативные эффекты на несколько подгрупп Т-клеток обоих цитокинов, оба цитокина имеют почти идентичные функции. Рецептор IL-15 (IL-15R α) главным образом обнаруживается на активированных моноцитах и дендритных клетках и связывается с IL-15 с гораздо более высокой аффинностью, чем с IL-2. Для связи с тучными клетками существует дополнительный рецептор IL-15 (IL-15R-X). Цепь IL-2R α в основном экспрессируется на активированных Т- и В-клетках. При прогрессировании атеросклероза уровень IL-15 повышается.

Интерлейкин-17 (IL-17)

IL-17 является представителем семейства в разной степени гомологичных протеинов (IL-17A-F). IL-17A оказывает провоспалительное действие и взаимодействует с такими медиаторами, как IL-1 β , IFN- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2, GM-CSF), IL-22, TNF- α . IL-17 действует самостоятельно или синергически с допол-

нительными провоспалительными медиаторами, стимулируя выработку хемокинов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF). IL-17A стимулирует высвобождение IL-2 из Th-клеток, что, в свою очередь, увеличивает количество регуляторных Т-клеток (Treg) [83]. Помимо этого IL-17 может индуцировать ряд антимикробных пептидов, включая индуцируемую синтазу оксида азота (nitric oxide synthase, inducible, iNOS) и COX-2. Действие IL-17 опосредовано пятью рецепторами (IL-17RA-E), среди которых IL-17RA является общим рецептором для различных форм. Установлено, что холестерин и ОклПНП стимулируют секрецию IL-17 как напрямую, так и опосредованно через другие цитокины, его экспрессия существенно увеличивается при прогрессировании атеросклероза. Активность клеток Th17, которые экспрессируют не только IL-17, но и ряд его структурных аналогов (IL-17A, IL-17F), а также TNF- α и IL-22, зависит от состояния клеточного и межклеточного липидного обмена [84]. Кроме того, получены результаты, в которых IL-17A способен подавлять экспрессию VCAM-1. Атеропротекторная роль IL-17 была продемонстрирована в работе на мышах с нокаутом гена *ApoE* (ApoE^{-/-}) [85]. Однако большинство работ указывает на синергическое провоспалительное действие IL-17, IFN- γ , секретируемых Т-клетками и VSMC с участием положительных регуляторов IL-21 и IL-23.

Клеточными источниками поврежденной экспрессии IL-17A являются Т-клетки, макрофаги, В-клетки и плазматические клетки. Иммуногистохимический анализ бляшек сонных артерий от пациентов, перенесших эндартерэктомию, показывает что повреждение бляшек достоверно связано с уровнями экспрессии IL-17A, при этом выявлена выраженная отрицательная корреляция с уровнем атеропротекторного цитокина IL-10. Ассоциация IL-17A с симптомами ишемии и характеристиками уязвимых бляшек предполагает, что провоспалительный цитокин IL-17A может способствовать прогрессированию атеросклероза и нестабильности бляшек [86].

Интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 способен детерминировать дисфункцию эндотелиальных клеток, усиливать миграцию и созревание моноцитов, вызывать пролиферацию VSMC, потенцировать синтез IL-1 α , IL-1 β , усиливать воспалительный процесс посредством сигнала IL-6, повышать производство MMP, и следовательно, способствовать созреванию атеросклеротических бляшек, усиливать секрецию TNF- α , IFN- γ макрофагами и VSMC. Экзогенное введение мышам IL-18 в течение

длительного времени приводит к образованию более крупных бляшек. Проатерогенный эффект опосредован экспрессией IFN- γ . Введение рекомбинантного IL-18 усиливает экспрессию CD36 и модулирует NF- κ B, индуцируя атеросклероз. Уровни цитокина в сыворотке крови проспективно предсказывают развитие сердечно-сосудистых осложнений у здоровых людей и в значительной степени предсказывают смерть от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС. Ингибирование экспрессии IL-18 предотвращает развитие жировых отложений и замедляет прогрессирование заболевания [87].

Интерлейкин-19 (IL-19)

IL-19 является членом подсемейства IL-10 и проявляет противовоспалительный эффект. Воспалительные цитокины индуцируют IL-19 в этих же клетках. Введение IL-19 снижает воспалительную реакцию в гладких мышцах сосудов за счет снижения стабильности видов мРНК, кодирующих провоспалительные белки. В отсутствие IL-19 происходит накопление в макрофагах провоспалительных TNF, IL-1 и IL-6 [88]. В стенке здоровых артерий экспрессия IL-19 практически отсутствует, но активно проявляется в атеросклеротической бляшке. Системное использование рекомбинантного IL-19 у мышей с нокаутом рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}) на фоне атерогенной диеты обладает антиатерогенным действием, ограничивает макрофагальную инфильтрацию в пораженных атеросклеротических участках кровеносных сосудов по сравнению с контрольной группой PBS, снижает взаимодействие лейкоцитов с сосудистым эндотелием, уменьшая площадь поражения магистральной артерии. Также рекомбинантный IL-19 значительно снижает адгезию предварительно стимулированных ОкЛПНП лейкоцитов и моноцитов посредством снижения экспрессии VCAM-1 к монослоям эндотелиальных клеток *in vitro*. У мышей с генетическим нокаутом рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}) IL-19 вызывает эффероцитоз апоптотических клеток и реполяризацию проатерогенных M1 макрофагов в репаративные макрофаги M2, что соответствует регрессии атерогенного воспаления [89]. Регрессия атеросклеротических бляшек является результатом модуляции транспорта холестерина [90] и поляризации M2 макрофагов [91]: избыток холестерина образует комплекс с аполипопротеином A1 (ApoA1) и ЛПВП, что обеспечивает обратный транспорт холестерина в печень. Уменьшение воспаления сопровождается снижением клеточной адгезии при уменьшении иммунореактивности VCAM-1, что показано на мышах с генетическим дефицитом ApoE (ApoE^{-/-}) [89, 92].

При этом снижается уровень мРНК провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-12p40, IFN- γ , IL-8 и MCP-1. Обнаруженная экспрессия IL-19 в эндотелиальных клетках, VSMC и макрофагах в атеросклеротической бляшке указывает на противовоспалительное действие на эти клетки. Обработка каждой из этих клеток IL-19 перед стимуляцией TNF α приводит к значительному снижению мРНК MCP-1, IL-8, IL-1 β , а также всех мощных хемоаттрактантов. Несмотря на то, что IL-19 значительно сокращает площадь локального поражения стенки сосуда атеросклеротическими бляшками, уровень липидов в плазме крови не изменяется. Это указывает на отсутствие гиполипидемического механизма действия IL-19, и антиатерогенный эффект IL-19 связан с реполяризацией Т-клеток, которые меняют фенотип Th1 на Th2. Кроме того, IL-19 может оказывать прямое атеропротекторное действие на неиммунные клетки, протеин обнаруживается в нескольких типах клеток атеросклеротической бляшки как в коронарных, так и в сонных артериях. При этом наблюдается доминирующая экспрессия цитокинов Th1, в отличие от цитокинов Th2. Уровни IL-19 активно реагируют на хирургические вмешательства по поводу нарушения кровотока. Например, аортокоронарное шунтирование повышает уровень IL-19 в 16 раз в течение первых 24 часов после операции АКШ. В эксперименте на мышах системное введение 10 нг/г/сут IL-19 почти полностью ингибирует образование бляшек в дуге аорты, а введение лишь 1 нг/г/сут IL-19 уменьшает площадь бляшек на 70 %, что свидетельствует о мощном противоатеросклеротическом эффекте.

Интерлейкины-20 (IL-20)

IL-20 — это семейство цитокинов IL-19, IL-20, IL-22, IL-24. Активация рецепторного комплекса в моноцитах IL-20R1/IL-20R2, IL-22R1/IL-20R2 запускает нисходящую сигнальную систему, представляющую собой янус-киназу (Janus kinase, JAK), и путь преобразования сигнала и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT) [93], которая реализуется в резидентных эндотелиальных клетках интимы и VSMC меди сосуда. Иммуногистохимический анализ показал экспрессию IL-20 и IL-20R1/IL-20R2 в эндотелии, выстилающем пораженные микрососуды интимы, *vasa vasorum*, и макрофагах атеросклеротической бляшки, однако цитокин не задействован в захвате макрофагами ОкЛПНП. В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) в условиях гипоксии наблюдается экспрессия IL-20R1 и IL-20R2. Экспрессия IL-

20 индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, специфические моноклональные антитела против человеческого IL-20 и растворимых рецепторов IL-20 блокируют экспрессию. Проатерогенный характер IL-20 связывают с активацией VEGF в сосудистых эндотелиальных клетках и ангиогенном эффекте, проявляющемся в морфологической реконструкции новых сосудов [94]. Этот факт подтверждается при инкубации IL-20 с HUVECs, который индуцировал транскрипты bFGF, VEGF, MMP-2, MMP-9 и IL-8. Таким образом, многими исследованиями подтверждается, что IL-20 является проатерогенным цитокином, который способствует прогрессированию атеросклероза.

Интерлейкин-22 (IL-22)

IL-22 является членом семейства цитокинов IL-10 и секретируется активированными Т-клетками, особенно Th22-, Th17- и NK-клетками, действуя через рецепторы IL-22R1/IL-10R2 [93]. Экспрессия IL-22 обнаружена в атеросклеротических бляшках сонных артерий человека, повышенные уровни отмечены у пациентов с нестабильными бляшками [95] в различных типах воспалительных клеток, включая макрофаги и клетки гладкой мускулатуры сосудов (VSMC), что указывает на проатерогенную роль при поражении сосудистой стенки. Регуляция IL-22 затрагивает пролиферацию и миграцию VSMC, ангиогенез, воспалительную реакцию и метаболизм холестерина. В эксперименте у мышей с двойным нокаутом apoE/IL-22 обнаруживается уменьшение размера бляшек как в корне аорты, так и в самой аорте по сравнению с контрольной группой, нокаутированной apoE [96].

Миграция VSMC из меди сосудистой стенки в интиму магистральной артерии сопровождается воспалительной реакцией, что проявляется в виде накопления макрофагов и нейтрофилов, стимулируя секрецию провоспалительных хемокинов. Действие цитокина направлено на дифференцировку макрофагов из противовоспалительного в провоспалительный фенотип и снижение способности клеток транслировать холестерин, что увеличивает образование клеток с пенистой цитоплазмой. Наряду с этими выводами существует мнение, что IL-22 способствует восстановлению сосудов во время образования бляшки и может играть роль в поддержании стабильности бляшки [97, 98]. IL-22 наряду с другими цитокинами, такими как IL1- β , IL-6, IL-22, TNF α , будучи активирован воспалительной реакцией со стороны эндотелиальных клеток при взаимодействии со своим рецептором,

регулирует экспрессию адгезивных молекул в сосудистом эндотелии ICAM-1 и VCAM-1 и стимулирует ранний атерогенез [99]. Блокада специфическими моноклональными антителами IL-22 у мышей приводит к уменьшению размера атеросклеротических бляшек. Также при содержании мышей с генетическим нокаутом ApoE (ApoE^{-/-}) на диете с высоким содержанием холестерина рекомбинантный мышинный IL-22 (rIL-22) способствует увеличению размеров атеросклеротических бляшек в корне аорты и в собственно аорте [100]. IL-22 стимулирует повышение содержания эластина и коллагена в ECM, что утолщает фиброзную шапочку атерогенного ядра и повышает стабильность атеросклеротической бляшки. Однако увеличение массы пенистых макрофагов в атеросклеротической бляшке, несмотря на ее фиброзное укрепление, указывает на прогрессирование атеросклероза [97]. Комплекс IL-22/IL-22R1 экспрессируется в атеросклеротических бляшках мышей, уровни их экспрессии значительно повышены у мышей с нокаутом apoE. Введение рекомбинантного мышинного IL-22 (rIL-22) существенно усугубляет развитие атеросклероза у apoE^{-/-} мышей, получающих диету с высоким содержанием жиров [100].

Интерлейкин-23 (IL-23)

IL-23 секретируется макрофагами и дендритными клетками, его клетками-мишенями служат главным образом Th17 лимфоциты. Введение мышам с генетическим нокаутом ApoE (ApoE^{-/-}) специфических антител к субъединице IL-23p19 белка IL-23 снижает выработку провоспалительных цитокинов, но не влияет на состояние атерогенных бляшек в аорте животных [101]. Однако другие исследования, проведенные на пациентах со стенозом каротидных артерий, указывают на проатерогенную функцию этого цитокина. Противоречивость результатов не исключает возможности того, что провоспалительное действие IL-23 опосредуется другими факторами роста, например GM-CSF [102], или цитокинами, например IL-22. Известно, что IL-23 является известным регулятором продукции IL-22, так как IL-22 подавляется в мышинной модели IL-23^{-/-} — ЛПНП^{-/-} и IL-22^{-/-} — ЛПНП^{-/-} при абляции IL-23 или его рецептора (IL-23R). Такое подавление экспрессии усиливает атеросклероз. Кратковременные инъекции IL-23 повышают количество апоптотических клеток в атеросклеротических бляшках и гладкомышечных клеток в аорте. Исследование оси IL-23—IL-22—микробиота в кишке мышей с атеросклерозом показало важность регуляции

функциональных и метаболических путей бактерий. При абляции IL-23 или IL-22 обнаруживается повышение системной концентрации бактериального липополисахарида, что означает активацию моноцитов и макрофагов аорты, усиление системного воспаления, а следовательно, прогрессирование атеросклероза [100, 103, 104].

Интерлейкин-24 (IL-24)

IL-24 способен индуцировать секрецию TNF- α и IL-6 моноцитами и потенциально может проявлять проатеросклеротическое действие. Однако исследование, проведенное с использованием первичной культуры человеческих VSMC, указывает на то, что IL-24 ингибирует выработку активных форм кислорода, индуцированную H₂O₂, тем самым подавляет рост VSMC, что является одним из основных дезадаптивных механизмов, вовлеченных в патогенез атеросклероза [105]. Ингибирование выработки активных форм кислорода в культуре гладкомышечных клеток снижает их пролиферацию и, тем самым, подавляет атерогенное воспаление. В целом, IL-24 может оказывать как проатерогенное, так и атеропротекторное действие, что ставит задачи целенаправленного выяснения функции IL-24 с использованием адекватных моделей.

Интерлейкин-25 (IL-25)

IL-25 — член семейства цитокинов IL-17, который стимулирует экспрессию IL-4, IL-5 и IL-13, регулирует Th2-зависимый иммунный ответ, что подтверждает атеропротективный профиль иммунного ответа Th2 клеток в моделях экспериментального атеросклероза. IL-25 экспрессируется эндотелиальными клетками, макрофагами и Т-клетками интимы. Временная блокада или полный дефицит IL-25 с помощью антител при развитии атеросклероза у мышей с дефицитом как аполипопротеина Е, так и IL-25 (ApoE^{-/-}/IL-25^{-/-}) увеличивали число клеток Th1 в селезенке, повышали уровень IL-17 в плазме и способствовали высвобождению селезеночного интерферона- γ (INF- γ). В таких моделях обнаруживается раннее повышенное образование атеросклеротических бляшек в дуге аорты [106]. Таким образом, эндогенный ИЛ-25 играет атеропротективную роль. Дефицит IL-25 приводит к уменьшению количества антител IgM, связывающих ОхЛПНП в плазме крови [107].

Интерлейкин-27 (IL-27)

IL-27 представляет собой противовоспалительный цитокин с широким спектром активности [108]. Мишенями цитокина являются сосудистый эндотелий и все клетки гематопоеза.

IL-27 подавляет активацию Th-клеток, а дефицит рецептора IL-27R приводит к накоплению и активации Th-клеток, в частности Th1 и Th17, в стенке магистральной артерии, повышению уровня IL-17A в плазме крови, инфильтрации клеток воспалительного ответа [109]. IL-27 снижает содержание ЛПНП в макрофагах и подавляет формирование пенных клеток [110].

Интерлейкин-32 (IL-32)

IL-32 является провоспалительным цитокином, продуцируется и высвобождается как из иммунных (NK-клетки, макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты [111], включая Т-reg лимфоциты) [112], так и неиммунных клеток, включая эндотелиальные клетки [113]. В большинстве случаев IL-32 локализован внутриклеточно, однако может менять локализацию в зависимости от состояния клеток. IL-32 экспрессируется по меньшей мере в 10 различных изоформах (α , β , γ , δ , D, ϵ , θ , ζ , η и small/sm), обусловленных альтернативным сплайсингом [114, 115]. Замечено, что у людей с признаками ожирения повышен уровень циркулирующего IL-32. У людей с ишемической болезнью сердца эндотелий коронарных артерий активно экспрессирует IL-32 [116, 117]. Кроме того, высокая экспрессия мРНК IL-32 β и IL-32 γ обнаружена в атеросклеротической стенке артериальных сосудов человека, а точнее, в макрофагах M1/M2 [118]. Сверхэкспрессия IL-32 γ в макрофагах приводит к увеличению продукции ряда хемокинов, а также молекул растворимой формы VCAM-1, интерстициальной коллагеназы (MMP-1), желатиназы (MMP-9) и коллагеназы-3 (MMP-13), приводящих к рекрутированию сосудистого эндотелия, массы моноцитов и макрофагов, VSMC с существенным снижением синтеза коллагена и дестабилизацией атеросклеротических бляшек. Эндотелиальная адгезия и миграция моноцитов через эндотелий, опосредованные ICAM-1 и VCAM-1, регулируются IL-32. Нокдаун IL-32 приводит к снижению экспрессии как конститутивной, так и IL-1 β -индуцированной ICAM-1, а также IL-1 α , IL-6, IL-8 [113]. Усиление экспрессии IL-32 в макрофагах типа M2 обусловлено присутствием в системе *in vitro* не только IFN- γ , но и комбинации IFN- γ и TNF- α . IL-32, индуцированный ICAM-1, IL-6 и IL-8, провоцирует выработку ряда провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , что приводит к активному образованию атеросклеротических бляшек [113]. Помимо того, IL-32 изменяет уровень холестерина в плазме крови, влияя на его отток и транспорт частиц ЛПВП.

Интерлейкин-33 (IL-33)

Предполагается, что IL-33 обладает атеропротекторными свойствами, повышает проницаемость эндотелиального барьера и активирует ангиогенез [119]. IL-33 экспрессируют макрофаги, эндотелиальные клетки, дендритические клетки, фибробласты [81]. IL-33 активирует врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, сдвигает поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2, трансформирует поляризацию T-клеток с Th1 на Th2 и активирует функцию T-reg [53]. На примере эндотелиальных клеток мозга IL-33 стимулирует экспрессию молекул VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина в ответ на введение LPS мыши IL-33^{-/-} по сравнению с контролем. В результате происходит увеличение адгезии лейкоцитов [120]. Обнаружено, что атеропротекторный механизм IL-33 связан с опосредованным снижением экспрессии генов, вовлеченных в модифицированный захват липопротеинов низкой плотности, вовлеченных в отток холестерина, включая аполипопротеин E. Кроме того, IL-33 снижает экспрессию ключевых генов, вовлеченных в этерификацию холестерина и хранение триглицеридов, включая ацил-КоА-холестерин ацилтрансферазу-1 и белок, связанный с дифференцировкой адипоцитов. Рецептор IL-33 является неотъемлемой частью действия IL-33 на образование пенистых клеток макрофагов, снижая количество последних [121, 122]. Таким образом, следует отметить, что IL-33 играет защитную роль при атеросклерозе.

Интерлейкин-35 (IL-35)

Этот противовоспалительный цитокин продуцируется Treg и В-клетками, он оказывает противовоспалительное действие, защищает ткани от повреждения при воспалительной реакции [123]. Клетками-мишенями IL-35 являются собственно Treg, Th2, клетки эндотелия, моноциты, VSMC. Таким образом, IL-35 регулирует дифференцировку различных иммунных клеток, участвующих при прогрессировании атеросклеротического поражения сердечного заболевания, подавляя воспалительные реакции иммунных клеток. При ингибировании IL-35 у мышей после инфаркта миокарда наблюдалось нарушение заживления дефекта сердца, уменьшение толщины стенки и ухудшение сердечной функции по сравнению с контрольными мышами с инфарктом миокарда и, таким образом, усугубление ремоделирования сердца. В опытной серии животных значительно увеличивалась смертность из-за разрыва сердца. Экзогенное введение IL-35 позволяет уменьшить зону по-

ражения левого желудочка у мышей при окклюзионном моделировании инфаркта миокарда, а также снижает гибель макрофагов, провоцирует дифференцировку и активность M2-клеток [124].

Интерлейкин-37 (IL-37)

IL-37 играет антиатеросклеротическую роль, поскольку уменьшает воспаление, стимулируя дифференцировку противовоспалительного фенотипа Th-клеток, что повышает стабильность атеросклеротических бляшек за счет снижения количества и активности MMP-2, MMP-13 и ингибирования апоптоза VSMC [125]. Технология окрашивания внутриклеточных цитокинов показала, что, кроме макрофагов, инфильтрированные Th-клетки и VSMC в областях кальцифицированных бляшек являются основными источниками IL-37. Мыши со сверхэкспрессией IL-37 демонстрируют существенное снижение атеросклеротической нагрузки на сосудистую стенку, на что указывает уменьшение размера атеросклеротических бляшек, повышение уровня коллагена и понижение количества апоптотических клеток. При баллонной дилатации атеросклеротических сосудов у кроликов обнаружено, что IL-37 экспрессируется в пенистых клетках макрофагов атеросклеротических бляшек, что рассценивается как контроль чрезмерной воспалительной реакции [126]. При сверхэкспрессии IL-37 значительно снижается продукция воспалительных цитокинов, миграция макрофагов и поглощение ими липидов. Искусственное изменение уровня IL-37 подтвердило, что IL-37 участвует в регуляции поглощения холестерина макрофагами. Применение ОжЛПНП на фоне лечения IL-37 β подавляет воспалительную реакцию на уровне клеток, воспалительная реакция макрофагов на Ox-LDL ослабляется. Создание дефицита IL-37 с помощью специфических антител также способствует обратному развитию противовоспалительного эффекта. У мышей с генетически обусловленным дефицитом ApoE (ApoE^{-/-}) инъекции рекомбинантного IL-37 β приводят к уменьшению размера и повышению стабильности атеросклеротической бляшки, понижению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и снижению кальцификации сосудов [127]. Мыши линии IL-37-Tg, получавшие диету с высоким содержанием жиров в течение 16 недель, показали снижение уровня холестерина в плазме и тенденцию к снижению свободных жирных кислот и триглицеридов по сравнению с контрольными животными. Таким образом, исследования доказывают важную роль IL-37 в регуляции гомеостаза холестерина.

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α)

Суперсемейство TNF играет роль как в защите от атеросклероза, так и в его прогрессировании [128]. TNF- α экспрессируется макрофагами, Т-, В-, NK-клетками, тучными и эндотелиальными клетками, фибробластами и нейронами. Экспрессия значительно повышается посредством провоспалительных факторов, например, липополисахаридом или IL-1 β . Индукция проапоптотических и защитных для клеток общих сигнальных путей опосредована рецепторами TNF-R1 и TNF-R2. Открыты два типа рецепторов TNF: домен клеточного апоптоза, содержащий TNF-R1, известный как p55, который конститутивно экспрессируется на большинстве ядросодержащих клеток млекопитающих и активируется в виде трансмембранной и растворимой формы TNF, и рецептор TNFR2, известный как p75, который активируется только трансмембранной формой TNF [129, 130]. TNF- α представляет собой проатерогенный цитокин, достаточно высокий уровень TNF- α в плазме способен вызывать проангиогенный эффект, стимулируя экспрессию цитокинов, молекул клеточной адгезии [131], миграцию и митогенез эндотелиальных клеток и VSMC в стенке сосудов и вызывая экспрессию моноцитарного колониестимулирующего фактора (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) с последующей пролиферацией и дифференцировкой моноцитов, выживанием и созреванием макрофагов. При этом одновременно происходят два процесса: образование новых микрокапилляров и усиление формирования атеросклеротических бляшек. TNF- α продуцируется моноцитами и макрофагами, и его участие в патогенезе атеросклероза подтверждается присутствием в атеросклеротических бляшках человека. Блокирование TNF- α сопровождается повышением содержания холестерина ЛПВП. Наоборот, высокий уровень TNF- α нарушает механизм нормального обратного транспорта холестерина, усиливает эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, индуцирует трансмиграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство, увеличивает поглощение ОкЛПНП вновь образованными макрофагами типа M1 при активации экспрессии макрофагальных скавенджер-рецепторов класса A [132]. Эффект завершается удерживанием ЛПНП в субэндотелиальном пространстве и ростом числа апоптотирующих клеток, транслокацией VSMC в сторону скопления макрофагальной массы [53].

Интерферон-гамма (IFN- γ)

IFN- γ является проатерогенным цитокином, секретируемым активированными

Т-лимфоцитами в атеросклеротической бляшке. Передача сигнала от IFN- γ в клетку происходит через гетеродимерный рецептор клеточной поверхности, состоящий из двух отдельных субъединиц: IFNGR-1 и IFNGR-2 [133]. Цитокин способен увеличивать активность эндотелиальных клеток, усиливать мобилизацию гранулоцитов, индуцировать трансформацию макрофагов в сторону атерогенного фенотипа M1, стимулировать поляризацию Т-клеток в сторону фенотипа Th1, снижать синтез коллагена VSMC, тем самым нарушая стабильность бляшки [53, 133]. Процесс преобразования макрофагов в фенотип M1 сопровождается снижением в них синтеза холестерина, накоплением эфиров холестерина в липидных каплях и стимуляцией выработки производных холестерина [134]. В результате усиливается эндоцитоз липидов макрофагами. При этом происходит индуцирование секреции других атерогенных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-12, IL-18, которые усиливают секрецию IFN- γ макрофагами и Т-клетками и способствуют хронизации воспаления. Синергическое взаимодействие проатерогенных цитокинов существенно усиливает воспалительную реакцию без изменения уровня холестерина в сыворотке крови [135]. Проатерогенный эффект IFN- γ подтверждается у мышей с генетическим нокаутом гена аполипопротеина E (*ApoE^{-/-}*) и дефицитом рецептора IFN- γ . Низкий уровень IFN- γ сопровождается снижением в атеросклеротических бляшках массы липидов и угнетением воспалительной клеточной инфильтрации.

Трансформирующий фактор роста-альфа (TGF α)

TGF α имеет непосредственное отношение к индукции структур ECM. TGF α — член семейства эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF). Цитокин активирует трансмембранную тирозинкиназу рецептора EGF (EGF-R), повышает внутриклеточное содержание кальция, усиливает гликолиз и увеличивает уровень экспрессии гена рецептора EGFR. Взаимодействие TGF α и TGF β может быть как синергическим, так и антагонистическим.

Трансформирующий фактор роста-бета (TGF β)

TGF β представляет собой суперсемейство протеинов, в состав которых входит около 30 белков, играющих роль в поддержании гомеостаза тканей, в частности, в процессах ремоделирования сосудов. TGF β 1 обнаруживается в эндотелиальных клетках, макрофагах, VSMC, миофибробластах и играет важную роль в воспалительных процессах [136]. Помимо этого TGF β 1 детектируется в плазме крови и связы-

вается с белками ЕСМ, а также индуцирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, ремоделирует внеклеточный матрикс, стимулирует фиброгенез, регулирует рекрутирование лейкоцитов и фибробластов. Эндотелиальная сигнализация TGF β является одним из основных факторов сосудистого воспаления, связанного с атеросклерозом. Ингибирование эндотелиальной сигнализации TGF β у гиперлипидемических мышей снижает воспаление стенки сосуда и проницаемость сосудов и приводит к остановке прогрессирования заболевания и регрессии имеющихся поражений. С другой стороны, обнаруживаются провоспалительные эффекты эндотелиальной сигнализации TGF β , что резко контрастирует с ее эффектами в других типах клеток и идентифицирует ее как важный фактор роста атеросклеротических бляшек [137, 138]. Цитокин принимает участие в росте, развитии и пролиферации VSMC и фибробластов [139]. У мышей с нокаутом гена аполипопротеина E (*ApoE*^{-/-}) присутствие TGF β индуцирует рекрутирование M1 макрофагов в очаг воспаления. Однако в тесном взаимодействии с Treg-клетками с известной иммуномодулирующей активностью при опосредованной секреции противовоспалительных и атеропротекторных цитокинов, включая IL-10 и IL-33, TGF β играет важную роль в регрессии атеросклеротической бляшки [140]. Сверхэкспрессия цитокина уменьшает риск атеросклероза и, наоборот, ингибирование передачи сигналов TGF β способствует развитию атеросклероза. TGF- β 1, IL-10 и IL-33 ингибируют образование пенистых клеток макрофагов. Например, IL-33 уменьшает пенистые клетки у мышей *ApoE*^{-/-} *in vivo* и макрофагов *in vitro* за счет снижения модифицированного поглощения ЛПНП, снижения внутриклеточного содержания эфиров холестерина и стимуляции оттока холестерина [141].

В семейство TGF β входит фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), ингибирующий M1-активацию макрофагов. GDF-15 экспрессируется в эндотелиальных клетках и VSMC, макрофагах, в адипоцитах в норме и при воспалении [142]. Многие проатерогенные и антиатерогенные цитокины способны индуцировать экспрессию GDF-15 [143].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)

PDGF представляет собой семейство близкородственных белков с небольшой молекулярной массой, которые играют ключевые роли в процессах формирования кровеносных сосудов. PDGF состоит из четырех полипептидных цепей, а именно PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D, которые образуют четыре изоформы

гомодимера, включая PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC и PDGF-DD, и один гетеродимер, PDGF-AB [144]. Показано, что PDGF участвует в созревании и ремоделировании сосудов. Нейтрализация PDGF-BB в человеческой сыворотке моноклональным антителом против PDGF-BB снижает образование тяжелей и сосудистых трубок. И наоборот, в ответ на PDGF-BB синтез ДНК в клетках эндотелия увеличивается по мере развития тяжелей и трубок. Таким образом, PDGF-BB может способствовать ангиогенезу *in vitro*, а рецепторы PDGFR-бета специфичны для эндотелиальных клеток, формирующих микрососудистую сеть, и опосредуют эндотелиальную пролиферацию [145], воздействуя на клетки, прилежащие к ЕСМ. Перициты представляют собой гладкомышечные клетки, находящиеся в тесном контакте с эндотелием в капиллярах, где они регулируют морфологию и функцию сосудов. Во время формирования сосудов для набора и дифференциации перицитов требуется PDGF-BB. При этом совместное применение фактора роста эндотелия сосудов за пределами узкого окна дозировки с PDGF-BB, который рекрутирует перициты, может вызывать нормальный ангиогенез в скелетных мышцах независимо от уровней VEGF [146]. Рекрутирование перицитов и VSMC в результате адгезии PDGF в ЕСМ происходит за счет прочного связывания посредством карбоксиконцевого участка положительно заряженных аминокислот. Например, PDGF-B лиганд является единственным PDGF, который связывается почти со всеми комбинациями рецепторов с высокой аффинностью и требуется для нормальной пролиферации и рекрутирования перицитов и сосудистых VSMC [147]. Исследования выявили, что трансформирующая эффективность PDGF-D аналогична эффективности B и C, причем использование PDGF-C приводило к увеличению числа микрососудов, а PDGF-B и D стимулировали образование более крупных сосудов. Созревание эндотелиальных канальцев и кровенаполнение индуцирует выделение PDGF сосудистым эндотелием. Изоформы PDGF-B и PDGF-C участвуют в созревании сосудов и привлечении эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. Для укрепления стенки кровеносного сосуда эти изоформы привлекают перициты и сосудистые гладкомышечные клетки [148, 149]. PDGF рекрутирует клетки муральной зоны благодаря наличию у последних экспрессии рецептора PDGFR и индуцирует их дифференцировку в перициты и VSMC. Далее происходит опсонизация этими клетками эндотелиальных канальцев, что заканчивается образованием стабилизированных сосудов [150, 151]. Благодаря

формированию новых межклеточных контактов между эндотелиоцитами и перицитами окончательная стабилизация сосудистой сети и восстановление ECM сопровождаются экспрессией TGF β [152] с участием молекул адгезии эндотелиоцитов. Экспериментальная регуляция уровня активности PDGF подтверждала ангиогенное действие этого фактора роста. Однако высокие концентрации PDGF в сосудистой стенке означают избыточную пролиферацию клеток муральной системы с дезорганизацией гладкомышечного слоя и перицитов, что характерно, например, для атерогенеза. Исследования показывают, что PDGF высвобождается тромбоцитами и секретируется активированными макрофагами, стимулированными эндотелиальными клетками посредством тромбина, гладкомышечными клетками поврежденных артерий, активированными фибробластами. Раневые дефекты, обработанные PDGF, показали увеличение грануляционной ткани, богатой фибробластами и гликозаминогликанами, а также повышенную скорость неоваскуляризации [153]. Таким образом, локальное определение уровня PDGF важно при сравнительном анализе с активностью

других полипептидных субстанций. Ниже приводится схема развития атеросклеротического воспаления в артериальной стенке с участием клеточных факторов роста (рис. 1).

Экспериментальный атеросклероз у кроликов [154], вызванный холестериновой диетой на протяжении четырех месяцев, приводит к адгезии и миграции клеточной массы из просвета сосуда в интиму с формированием мягкой атеросклеротической бляшки под эндотелием. Процесс сопровождается пролиферацией сосудистого эндотелия, накоплением пенных макрофагов под эндотелием, пролиферацией VSMC и их миграцией в зону интимы (рис. 2–6).

Тонкие гистологические срезы (3–4 мкм) получены с использованием автоматизированной системы Leica (Германия). Микрофотографии получены с помощью микроскопа Axio Imager A1 с системой фотографирования AxioCam MRc5 и программным обеспечением Axio Vision (Carl Zeiss, Германия).

Экспрессия рецепторов адгезивных факторов резидуальных клеток крови под сосудистым эндотелием и собственно сосудистого эндотелия

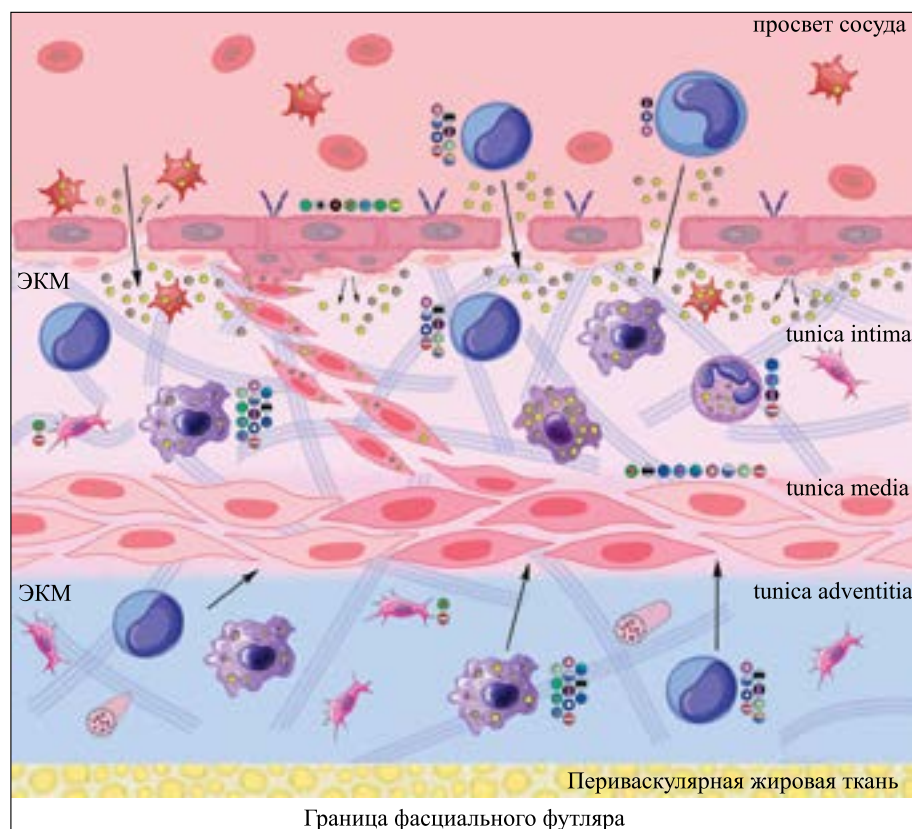


Рис. 1 (начало)

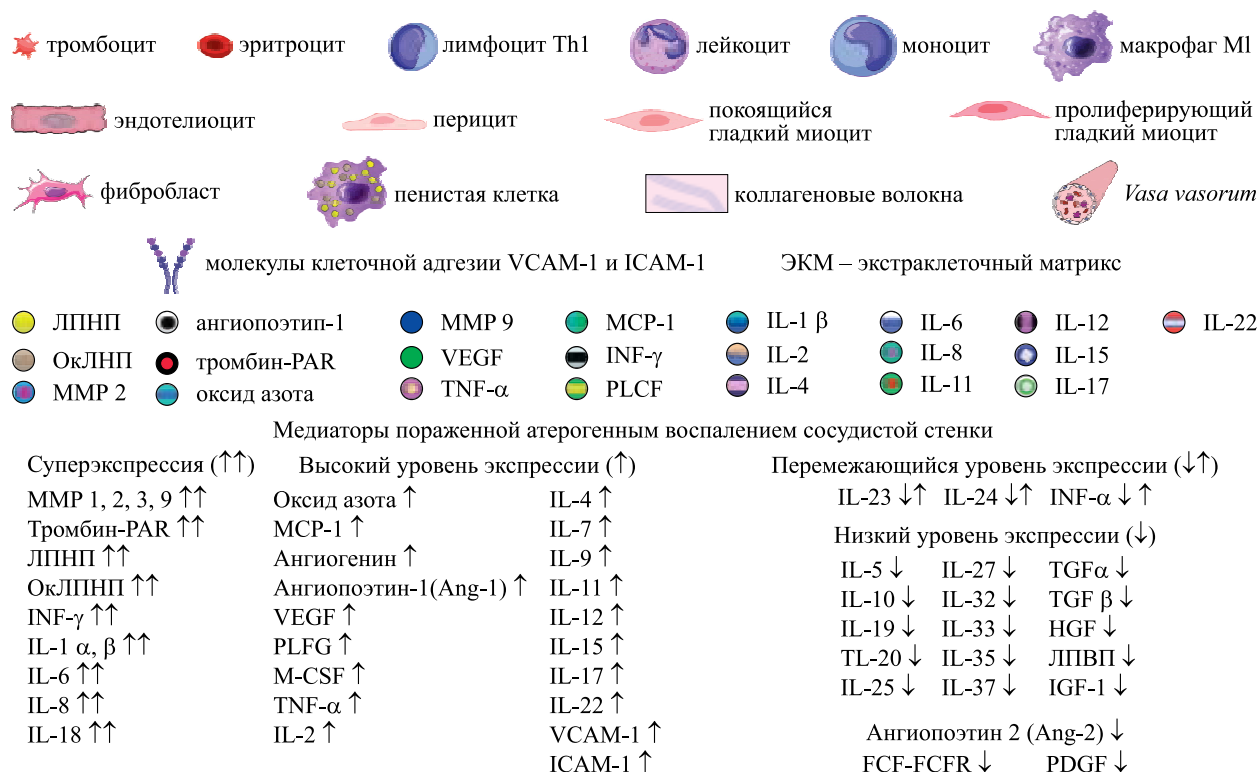


Рис. 1. Гипотетическая схема развития атеросклеротического воспаления в артериальной стенке. Уровень активности клеточных факторов роста в сосудистой стенке при атерогенном воспалении. При атерогенезе – массовая плотная адгезия лейкоцитов к сосудистому эндотелию с помощью кластеров: интегрин – ICAM-1 – VCAM-1. Изменение величины межклеточного контакта сосудистого эндотелия в результате сокращения цитоскелета белков цитоплазмы и сдавливания ядер лейкоцитов – эффект межэндотелиального транспорта лейкоцитов. Последующее проникновение массы моноцитов и молекул ЛПНП, содержащих нерастворимый в плазме холестерин. Активный захват моноцитами-макрофагами кристаллов холестерина с ЛПНП, включая окисленные формы, подавление реверса холестерина при высоком содержании ОкЛПНП в клетках, формирование пенистых клеток. Пролиферация и миграция в интимную зону VSMC с признаками холестеринизации цитоплазмы, утолщение интимы. Слабая клеточная реакция адвентициального и субадвентициального слоя. Активация ангиогенеза при детерминировании проатерогенными факторами роста, активное заполнение воспалительным инфильтратом интимальной зоны со слабыми признаками миграции макрофагов типа M1, богатых ЛПНП и кристаллами холестерина, в зону адвентиции и за ее границы. Активная клеточная адгезия эндотелия и ангиогенная реакция при атеросклерозе, массовая инфильтрация лейкоцитами и моноцитами стенки сосуда. Процесс рекрутирования клеток муральной зоны низкий, массовое формирование микрокапилляров с просветом и кровотоком отсутствует

Fig. 1. Hypothetical scheme of development of atherosclerotic inflammation in the arterial wall. The level of activity of cellular growth factors in the vascular wall during atherogenic inflammation. During atherogenesis – massive dense adhesion of leukocytes to the vascular endothelium with the help of clusters: integrin – ICAM-1 – VCAM-1. A change in the amount of intercellular contact of the vascular endothelium as a result of reduction of the cytoskeleton of cytoplasmic proteins and compression of leukocyte nuclei is the effect of inter-endothelial transport of leukocytes. Subsequent penetration of masses of monocytes and low-density lipid spheroids containing plasma-insoluble cholesterol. Active capture of cholesterol crystals from LDL by monocytes-macrophages, including oxidized forms, suppression of cholesterol reverse with a high content of oxLDL in cells, formation of “foam” cells. Proliferation and migration of smooth muscle cells into the intimate zone with signs of cholesterolization of the cytoplasm, thickening of the intima. Weak cellular reaction of the adventitial and sub-adventitial layers. Despite the activation of angiogenesis when determined by pro-atherogenic growth factors, there is an active filling of the intimate zone with inflammatory infiltrate with weak signs of migration of type M1 macrophages filled with LDL and cholesterol crystals into the adventitia zone and beyond its borders. Active cell adhesion of the endothelium and the angiogenic reaction in atherosclerosis is accompanied by massive infiltration of leukocytes and monocytes through the vascular wall. The process of recruitment of cells in the mural zone is low; there is no mass formation of microcapillaries with lumen and blood flow

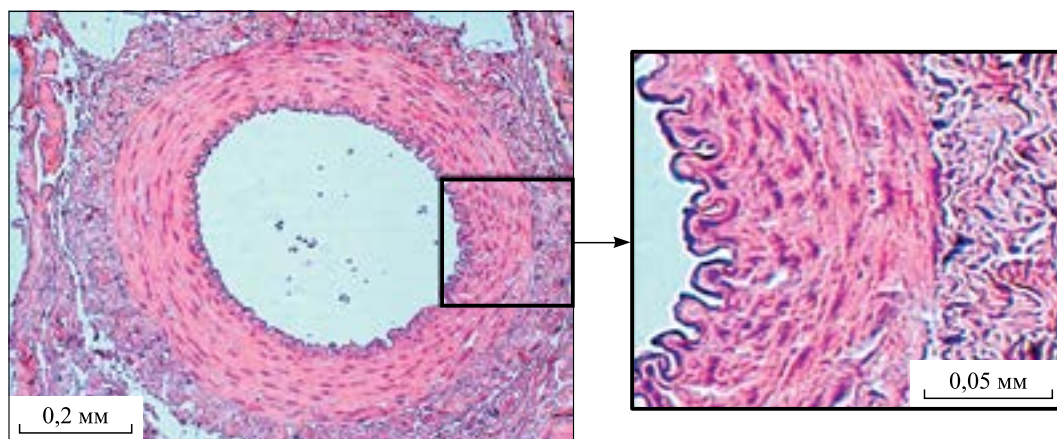


Рис.2. Нормальная структура стенки бедренной артерии кролика, отсутствие клеточной адгезии к эндотелиальному слою, отсутствие пролиферации эндотелиальных клеток, правильная ориентация VSMC в муральной зоне, низкая клеточная активность в адвентиции, заполнение адвентициальной зоны фибробластами и коллагеновыми волокнами. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 2. Normal structure of the femoral artery wall in a rabbit. absence of cellular adhesion to the endothelial layer, absence of endothelial cell proliferation, correct orientation of smooth muscle cells in mural zone, low cellular activity in the adventitia, filling of the adventitial zone with fibroblasts and collagen fibers. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 200$

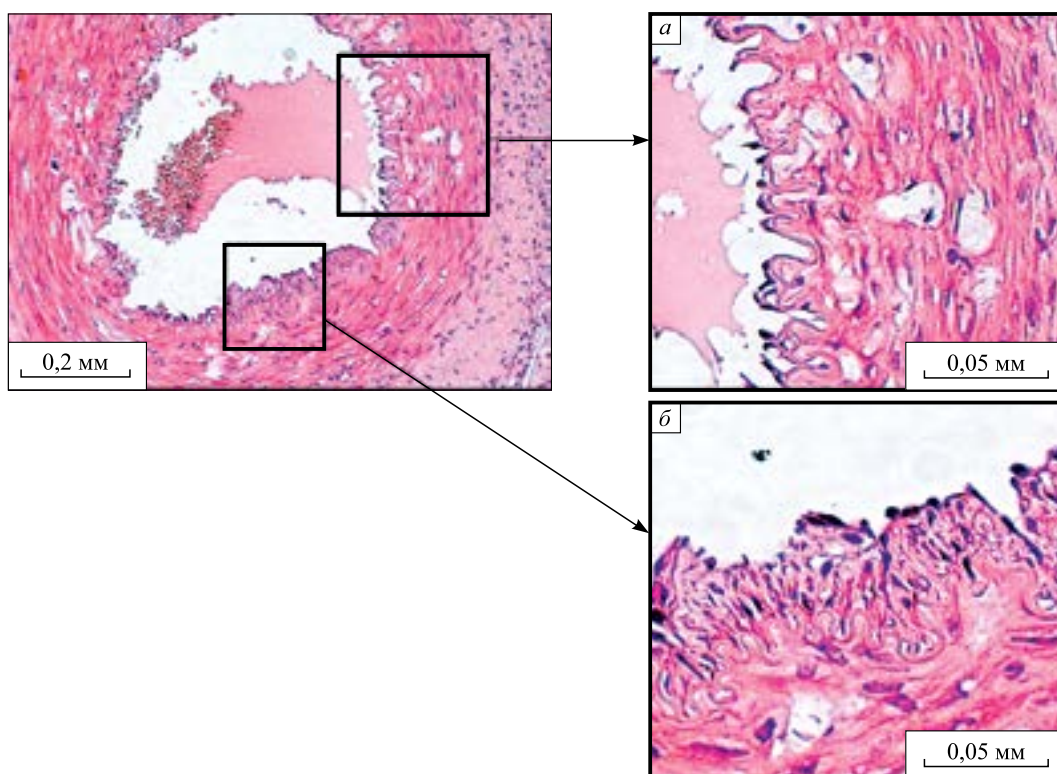


Рис. 3. *a* — активная пролиферация эндотелия сосудов; *б* — трансляция VSMC в эндотелиальный слой, образование пенистых макрофагов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 3. *a* — active proliferation of vascular endothelium; *б* — translation of smooth muscle cells in the endothelial layer, formation of foamy macrophages. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 400$

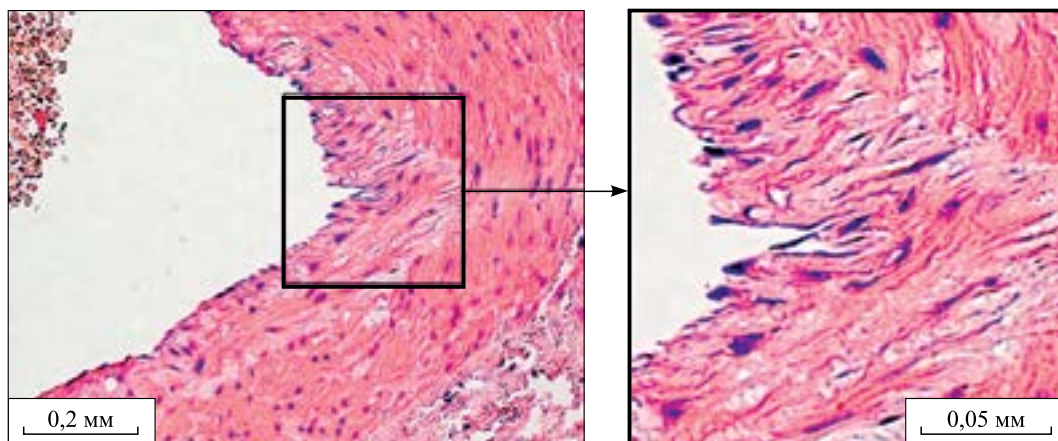


Рис. 4. Субэндотелиальная инфильтрация макрофагов с пенистой цитоплазмой, концентрация клеток под эндотелием. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Sub-endothelial infiltration of macrophages with foamy cytoplasm, concentration of cells under the endothelium. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 400$

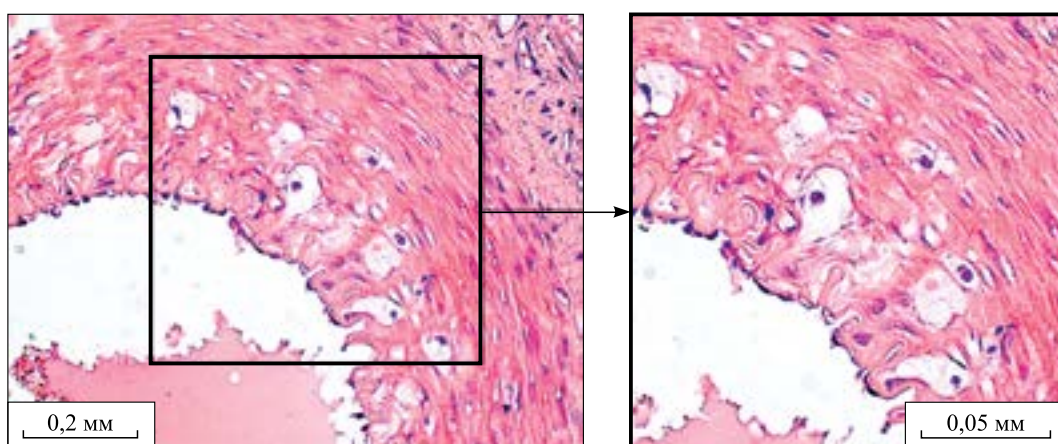


Рис. 5. Активная адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, трансляция и накопление пенистых макрофагов и VSMC с признаками заполнения цитоплазмы липидной массой вблизи эндотелиального слоя. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 5. Active adhesion of leukocytes to endothelial cells, translation and accumulation of foamy macrophages and smooth muscle cells with signs of filling the cytoplasm with lipid mass near the endothelial layer. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 400$

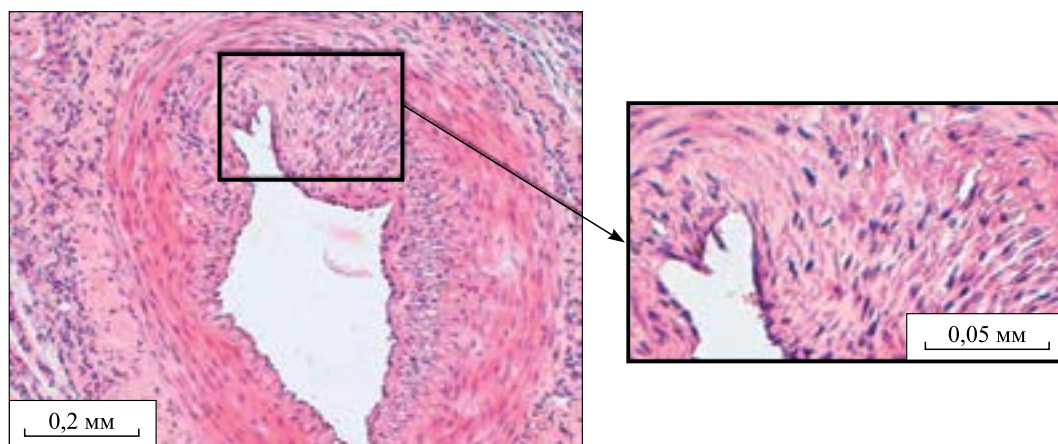


Рис. 6. Атерогенное повреждение артериальной стенки у кролика, находившегося на холестериневой диете в течение четырех месяцев [156]. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$. Поперечное сечение стенки артерии кролика — поражение атерогенным воспалением, утолщение интимы, миграция и пролиферация эндотелиальных клеток, образование «пенистых» фагов. Накопление ксантом и VSMC под эндотелием сосудов, образование мягких атеросклеротических бляшек. Миграция VSMC в сторону эндотелия сосудов, слабая клеточная реакция в адвентиции и за ее пределами

Fig. 6. Atherogenic damage to the arterial wall in a rabbit fed a cholesterol diet for 4 months [156]. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 200$. Cross section of the wall of a rabbit artery is affected by atherogenic inflammation, thickening of the intima, migration and proliferation of endothelial cells, formation of “foamy” phages. Accumulation of xanthoma and smooth muscle cells under the vascular endothelium, formation of soft atherogenic plaques. Translation of smooth muscle cells towards the vascular endothelium, weak cellular reaction in the adventitia and beyond

при прогрессировании ишемии: эндотелин-1 [155], кавеолы-1, 2, 3 [156], селектины Р- (CD62P), Е- (CD62E), L- (CD62L) и антитела к ним — на сосудистом эндотелии, лимфоцитах и тромбоцитах [157], ICAM-1 [158], VCAM-1 [159], MCP-1 [160], M-CSF [161], TNF- α [162], С-реактивный белок [163], PDGF [164], семейство IL при атеросклерозе на примере ИЛ-1 β [165], создают картину мультиклеточной деструкции, затрагивающую все слои магистрального сосуда, включая адвентициальный слой [168].

Исследование роли кавеолина-1 [158] доказало его клеточно-специфическую роль в развитии атеросклероза. В изучении роли кавеолина-1 в макрофагах при атеросклерозе были использованы мыши Cav-1 ($^{-/-}$) Apoe ($^{-/-}$), которым трансплантировали клетки костного мозга, полученные от мышей Cav-1 ($^{+/+}$) Apoe ($^{-/-}$) или Cav-1 ($^{-/-}$) Apoe ($^{-/-}$), и наоборот. Было обнаружено, что у мышей Cav-1 ($^{+/+}$), несущих макрофаги, полученные из костного мозга Cav-1 ($^{-/-}$), развивались более крупные поражения, чем у мышей Cav-1 ($^{+/+}$), несущих макрофаги, полученные из костного мозга Cav-1 ($^{+/+}$). Макрофаги от мышей Cav-1 ($^{-/-}$) были более восприимчивы к апоптозу и более склонны вызывать

воспаление. Таким образом, отсутствие кавеолина-1 в макрофагах является проатерогенным, тогда как его отсутствие в эндотелиальных клетках защищает от образования атеросклеротических поражений.

Исследования адгезивных молекул семейства селектинов [157], а именно селектинов L, Р и Е, при их экспрессии на поверхности эндотелия и на VSMC сосудов показали высокую активность под влиянием гипоксии. Молекулярные изменения в стенке сосудов с участием селектинов неизбежно приводит к развитию атеросклеротических изменений. Фиксирование адгезивных молекул на эндотелии, нейтрофилах и лимфоцитах приводит к повреждению эндотелиальных клеток в результате как немедленного выделения свободных радикалов кислорода, ферментов и цитотоксических веществ, так и опосредованного действия цитокинов, изменяющих активность эндотелия.

Установлено, что у пациентов с заболеванием периферических артерий на фоне прогрессирующей ишемии по сравнению со здоровыми лицами уровни VCAM-1 и ICAM-1 существенно выше ($p < 0,001$) [158, 159].

MCP-1 своей хемотаксической активностью вызывает диапедез моноцитов из просвета в

субэндотелиальное пространство, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек [160].

Роль М-CSF в атерогенезе [161], вызванном кормлением мышей пищей с высоким содержанием жиров и холестерина, была установлена у мышей, у которых либо отсутствовал М-CSF из-за структурной генной мутации, либо у мышей, нокаутированных по аполипопротеину Е и при отсутствии также М-CSF. Как в диетической модели, так и в модели нокаута апо Е дефицит М-CSF привел к значительному снижению атерогенеза или полной отмене поражения аорты у мышей-самцов и уменьшению размера поражений на 97 % у мышей-самок.

В сосудистой системе TNF α [162] изменяет функцию эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, вызывая дисфункцию эндотелия, влияет на взаимодействие эндотелиальных клеток с клетками крови, приводит к возникновению и прогрессированию атеросклероза. В миокарде TNF α способствует обратимому и необратимому ишемическому/реперфузионному повреждению, ремоделированию после инфаркта миокарда и развитию сердечной недостаточности. Однако такой механизм может сочетаться с кардиопротекцией путем ишемического кондиционирования.

С-реактивный протеин (CRP) [163] является важным воспалительным биомаркером и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствует процессу развития атеросклероза. Этот плазменный белок, синтезируемый гепатоцитами в ответ на воспаление и повреждение тканей, вызывает экспрессию провоспалительных молекул эндотелиальными клетками. Сверхиндукция синтеза CRP посредством рекомбинантного CRP (rCRP) в эндотелии вызывает экспрессию провоспалительных молекул IL-8, VCAM-1 и ICAM-1, которые, в свою очередь, индуцируют и участвуют в рекрутинге лейкоцитов.

PDGF [164] хранится и высвобождается α -гранулами активированных тромбоцитов, а также широко секретируется макрофагами, VSMC и эндотелиальными клетками. Присутствие PDGF обнаружено в атеросклеротической стенке сосуда, особенно PDGF-A и PDGF-B. Рецепторы PDGF (PDGFR- α и PDGFR- β) также экспрессируются и активируются макрофагами и VSMC. Твердо установлено, что система PDGF/PDGFR регулирует развитие атеросклеротических поражений, вызывая миграцию и пролиферацию VSMC. У мышей ApoE $^{-/-}$ блокирование пути PDGF-PDGFR- β нейтрализующими антителами или лекарственными ингибиторами предотвращало накопление VSMC в стенке

сосудов и задерживало образование фиброзной капсулы. У мышей ApoE $^{-/-}$ усиление сигнализации PDGF приводило к более сильному воспалению и способствовало прогрессированию атеросклероза. В настоящее время исследования механизмов влияния PDGF, полученного из тромбоцитов, на экспрессию PDGFR в эндотелии, VSMC и инфильтрирующих макрофагах, участвующих в воспалении и ремоделировании сосудов, не выполнены в достаточном объеме и требуют детального анализа.

Гипоксия активно влияет на функциональное семейство интерлейкинов, в первую очередь усиливая экспрессию белка pro-IL-1 β [165] в стимулированных макрофагах человека. При этом ограничивается селективное воздействие pro-IL-1 β на аутофагическую деградацию, тем самым способствуя его внутриклеточному накоплению. Гипоксические макрофаги человека секретируют большое количество зрелого IL-1 β после обработки кристаллическим холестерином, что соответствует прогрессированию атеросклероза. В атеросклеротических бляшках человека ИЛ-1 β локализуется преимущественно в областях, богатых макрофагами, которые экспрессируют активированную каспазу-1 и маркеры гипоксии, например фактор, индуцируемый гипоксией 1 α , и COX-2.

Повреждение эндотелиальной выстилки артериальной стенки, вызванное окислительным стрессом, считается начальным этапом атеросклероза. Сравнительный анализ показал, что уровень провоспалительных цитокинов, циркулирующих в плазме крови, коррелирует с уровнем цитокинов в атеросклеротической бляшке [169]. Активированный эндотелий экспрессирует IFN- γ , который является важнейшим среди цитокинов фактором в патогенезе атеросклероза, поскольку этот маркер играет полифункциональную роль как на ранних (факторы VCAM-1, ICAM-1, Е-селектин и Р-селектин, цитокины, хемокины, антигены индукции экспрессии класса I и II МНС на макрофагах, Т-лимфоцитах, NK-клетках), так и на поздних стадиях атерогенного воспаления, включая формирование пула макрофагов, насыщенных окисленными фракциями ОхЛПНП, аккумуляцию холестерина в атеросклеротической бляшке с активацией цитокинов, NO-синтазы, MCP-1, увеличение синтеза белков класса MMPs [168]. Поляризация первичных макрофагов с помощью IFN- γ увеличивает уровень экспрессии воспалительного цитокина IL-1 β , тем самым индуцирует ангиогенез путем активации транскрипции VEGF-A. Эти молекулы вызывают привлечение моноцитов/лимфоцитов и их инфильтрацию в субэндотелий.

Заключение

Таким образом, баланс уровня проатерогенных и антиатерогенных молекул в сосудистой стенке у животных, получающих и не получающих холестериную диету, показывает высокую активность проатерогенных молекул при формировании атеросклероза. При этом роль и влияние ангиогенеза в развитии атеросклероза остаются нерешенной проблемой. Обратное развитие атерогенного воспаления и формирование здоровой неоинтимы связаны с неоваскуляризацией. Образование новых микрососудов под фиброзным куполом мягкой атеросклеротической бляшки является естественной реакцией на возрастающую ишемию. Существует предположение, что неоваскуляризация является одним из механизмов роста и разрыва атеросклеротических бляшек. Процесс неоваскуляризации в виде образования микрососудов затрагивает все три слоя сосудистой стенки. Взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием при формировании бляшки происходит не столько в капиллярах и артериолах, сколько в венах поражения, концентрирующихся в адвентиции. Это указывает на наличие прогрессирующей экстравазации из венул в ткань бляшки [169, 170]. И тем не менее, убедительных доказательств того, что ангиогенная реакция вызывает образование атеросклеротических бляшек, их рост и прогрессирование стадий атеросклероза, до сих пор нет. При этом как активное образование микрососудов с поддержкой bFGF; HGF; PDGF-A, -B, -C; TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3; VEGF-A, -B, -C, -D, PlGF, так и стабилизация готовой сосудистой сети с помощью ингибиторов ангиогенеза (Ang1, Ang2; IFN) не могут с определенностью указывать на прогрессирование атеросклеротического воспаления с формированием и ростом бляшек. Вероятно, актуальным направлением исследования будет определение факторов роста в динамике прогрессирования и обратного развития локальных нарушений в сосудистой стенке при атеросклерозе. Рассмотренные в обзоре механизмы атерогенеза предполагают наличие множества молекул-мишеней, позволяющих эффективно регулировать прогрессирование воспаления. Терапевтические подходы к снижению экспрессии проатерогенных протеинов и, наоборот, совместное усиление активности атеропротекторных и ангиогенных факторов роста позволяют ставить задачи обратного развития атеросклероза. Важно обратить внимание на адвентициальный и периваскулярный слои сосудистой оболочки, поскольку они являются самыми наружными слоями, на которые можно воздействовать прямым способом, используя

современные технологии получения систем доставки регуляторных молекул в стенки сосудов.

Современные исследования показывают, что адвентициальная оболочка ответственна за регуляцию сосудистой структуры, функции, реакции на атерогенное воспаление [171, 172]. Адвентиция представляет собой активный динамический слой, который, помимо прочих функций, выполняет метаболическую, регуляторную и защитную роль, что имеет решающее значение для артериального гомеостаза и атеросклероза [173–175] через механизм «снаружи-внутри» [176]. Важность этих выводов подтверждается тем, что удаление только собственно периваскулярной жировой ткани или только адвентиции приводит к дегенерации всей средней оболочки и разрушению интимы [177]. В случаях увеличения толщины адвентиции, клеточной инвазии, пролиферации ангиогенных структур, включая образование новых *vasa vasorum* и лимфатической дренирующей сети, задачи исследователей состоят в объяснении структурных событий при старте и прогрессировании атерогенного воспаления. В настоящее время утолщение адвентиции указывает на соответствие механизму атерогенеза, при котором воспаление на ранней стадии процесса заболевания первично инициируется в адвентициальной оболочке и прогрессирует внутрь по направлению к интиме [178]. При этом замечено, что клеточный анализ адвентиции указывает на большее распространение клеток воспаления, чем в интиме. С другой стороны, воспаление адвентиции и периваскулярной жировой ткани может возникать в результате первичного заболевания интимы и, таким образом, служить маркером атеросклероза. На основе открытых механизмов участия адвентиции в воспалительном процессе ставятся задачи прицельного терапевтического воздействия на адвентицию [179], а именно на *vasa vasorum*, а следовательно, на выполнение прецизионных исследований этих структур при лечении атеросклероза. Основанием научного направления служит то обстоятельство, при котором атеросклероз обычно поражает сегменты стенки сосуда, снабжаемые *vasa vasorum*. В ходе исследований важны вопросы роли адвентициальных факторов роста в регуляции среднего и интимного слоя основного магистрального сосуда, а также выяснение отличий фенотипа и функций макрофагов и гладкомышечных клеток адвентициального слоя от макрофагов и гладкомышечных клеток основной муральной зоны.

Не менее важным открытием являются результаты исследований, посвященные периваскулярной жировой ткани (PVAT). PVAT, расположенная в самом внешнем слое артериаль-

ной стенки, прилегает к адвентиции и играет, по мнению исследователей, решающую роль в регуляции сосудистой функции. Такая ткань способна регулировать развитие атеросклероза сосудов посредством механизма «снаружи-внутри» при условии нарушения ее функции по причине изменений физических и химических характеристик внешней среды [180]. При развитии атеросклероза PVAT становится дисфункциональной, теряет термогенную способность и секретирует провоспалительные адипокины, вызывающие дисфункцию эндотелия и инфильтрацию воспалительных клеток. Повреждающие сосудистый эндотелий факторы PVAT поступают в кровообращение прежде всего в зоне адвентиции [181]. Эти результаты позволяют рассчитывать на разработку и использование современных малоинвазивных технологий непосредственного подведения к наружным слоям пораженных сосудов специфических антител, гормонов, аффинных к ЛПНП природных и синтетических биополимеров, атеропротекторных факторов роста, фармацевтических средств.

Список литературы / References

1. Abu Dabrh A.M., Steffen M.W., Undavalli C., Asi N., Wang Z., Elamin M.B., Conte M.S., Murad M.H. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 2015; 62 (6): 1642–1651. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
2. Han J., Luo L., Marcelina O., Kasim V., Wu S. Therapeutic angiogenesis-based strategy for peripheral artery disease. *Theranostics*, 2022; 12 (11): 5015–5033. doi: 10.7150/thno.74785
3. Riley C.M., Fugy P.W., Firpo M.A., Shu X.Z., Prestwich G.D., Peattie R.A. Stimulation of *in vivo* angiogenesis using dual growth factor-loaded cross-linked glycosaminoglycan hydrogels. *Biomaterials*, 2006; 27 (35): 5935–5943. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.029
4. Chiu L.L., Radisic M. Scaffolds with covalently immobilized VEGF and Angiopoietin-1 for vascularization of engineered tissues. *Biomaterials*, 2010; 31 (2): 226–241. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.039
5. Layman H., Li X., Nagar E., Vial X., Pham S.M., Andreopoulos F.M. Enhanced angiogenic efficacy through controlled and sustained delivery of FGF-2 and G-CSF from fibrin hydrogels containing ionic-albumin microspheres. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2012; 23 (1-4): 185–206. doi: 10.1163/092050610X546417
6. Roberts J.J., Farrugia B.L., Green R.A., Rnjak-Kovacina J., Martens P.J. In situ formation of poly(vinyl alcohol)-heparin hydrogels for mild encapsulation and prolonged release of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor. *J. Tissue Eng.*, 2016; 7: 2041731416677132. doi: 10.1177/2041731416677132
7. Zieris A., Chwalek K., Prokoph S., Levental K.R., Welzel P.B., Freudenberg U., Werner C. Dual independent delivery of pro-angiogenic growth factors from starPEG-heparin hydrogels. *J. Control. Release*, 2011; 156 (1): 28–36. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.06.042
8. Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W., Rudge J.S., Wiegand S.J., Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 2000; 407 (6801): 242–248. doi: 10.1038/35025215
9. Li B., Xiu R. Angiogenesis: from molecular mechanisms to translational implications. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2013; 54 (4): 345–355. doi: 10.3233/CH-121647
10. Jansen P.L., Rosch R., Jansen M., Binnebösel M., Junge K., Alfonso-Jaume A., Klinge U., Lovett D.H., Mertens P.R. Regulation of MMP-2 gene transcription in dermal wounds. *J. Invest. Dermatol.*, 2007; 127 (7): 1762–1767. doi: 10.1038/sj.jid.5700765
11. Zhang J., Kasim V., Xie Y.D., Huang C., Sis-jayawan J., Dwi Ariyanti A., Yan X.S., Wu X.Y., Liu C.P., Yang L., Miyagishi M., Wu S.R. Inhibition of PHD3 by salidroside promotes neovascularization through cell-cell communications mediated by muscle-secreted angiogenic factors. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 43935. doi: 10.1038/srep43935
12. Luo L.L., Han J.X., Wu S.R., Kasim V. Intramuscular injection of sotagliflozin promotes neovascularization in diabetic mice through enhancing skeletal muscle cells paracrine function. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2022; 43 (10): 2636–2650. doi: 10.1038/s41401-022-00889-4
13. Liu C., Han J., Marcelina O., Nugrahaningrum D.A., Huang S., Zou M., Wang G., Miyagishi M., He Y., Wu S., Kasim V. Discovery of salidroside-derived glycoside analogues as novel angiogenesis agents to treat diabetic hind limb ischemia. *J. Med. Chem.*, 2022; 65 (1): 135–162. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00947
14. Davidson S.M. FAM3A – A mitochondrial route to the stimulation of angiogenesis? *EBioMedicine*, 2019; 43: 3–4. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.033
15. Chapanian R., Amsden B.G. Combined and sequential delivery of bioactive VEGF165 and HGF from poly(trimethylene carbonate) based photo-cross-linked elastomers. *J. Control. Release*, 2010; 143 (1): 53–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.11.025
16. Fagiani E., Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett.*, 2013, 328 (1): 18–26. doi: 10.1016/j.canlet.2012.08.018
17. Sakurai T., Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis. *Oncology*, 2011; 81, Suppl 1: 24–29. doi: 10.1159/000333256
18. Payne L.B., Tewari B.P., Dunkenberg L., Bond S., Savelli A., Darden J., Zhao H., Willi C., Kanodia R., Gude R., Powell M.D., Oestreich K.J., Sontheimer H., Dal-Pra S., Chappell J.C. Pericyte progenitor coupling to the emerging endothelium during vasculogenesis via connexin 43. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2022; 42 (4): 96–114. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.317324
19. Kruse K., Lee Q.S., Sun Y., Klomp J., Yang X., Huang F., Sun M.Y., Zhao S., Hong Z., Vogel S.M., Shin J.W., Leckband D.E., Tai L.M., Malik A.B., Komarova Y.A. N-cadherin signaling via Trio assembles adherens junctions to restrict endothelial permeability. *J. Cell. Biol.*, 2019; 218 (1): 299–316. doi: 10.1083/jcb.201802076
20. Moccia F., Negri S., Shekha M., Faris P., Guerra G. Endothelial Ca²⁺ signaling, angiogenesis

- and vasculogenesis: just what it takes to make a blood vessel. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (16): 3962. doi: 10.3390/ijms20163962
21. Annex B.H. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischaemia. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2013; 10 (7): 387–396. doi: 10.1038/nrcardio.2013.0
22. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., van Oosterom A.T., de Bruijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56 (4): 549–580. doi: 10.1124/pr.56.4.3
23. Braghirolli D.I., Helfer V.E., Chagastelles P.C., Dalberto T.P., Gamba D., Pranke P. Electrospun scaffolds functionalized with heparin and vascular endothelial growth factor increase the proliferation of endothelial progenitor cells. *Biomed. Mater.*, 2017; 12 (2): 025003. doi: 10.1088/1748-605X/aa5bbc
24. Chung A.S., Lee J., Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 2010; 10 (7): 505–514. doi: 10.1038/nrc2868
25. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018; 117: 76–89. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024
26. Kivelä R., Bry M., Robciuc M.R., Räsänen M., Taavitsainen M., Silvola J.M., Saraste A., Hulmi J.J., Anisimov A., Mäyränpää M.I., Lindeman J.H., Eklund L., Hellberg S., Hlushchuk R., Zhuang Z.W., Simons M., Djonov V., Knuuti J., Mervaala E., Alitalo K. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart. *EMBO Mol. Med.*, 2014; 6 (3): 307–321. doi: 10.1002/emmm.201303147
27. Groppa E., Brkic S., Bovo E., Reginato S., Sacchi V., di Maggio N., Muraro M.G., Calabrese D., Heberer M., Gianni-Barrera R., Banfi A. VEGF dose regulates vascular stabilization through Semaphorin3A and the Neuropilin-1+ monocyte/TGFβ1 paracrine axis. *EMBO Mol. Med.*, 2015; 7 (10): 1366–1384. doi: 10.15252/emmm.201405003
28. Grunewald M., Kumar S., Sharife H., Volinsky E., Gileles-Hillel A., Licht T., Permyakova A., Hinden L., Azar S., Friedmann Y., Kupetz P., Tzuberi R., Anisimov A., Alitalo K., Horwitz M., Leebhoff S., Khoma O.Z., Hlushchuk R., Djonov V., Abramovitch R., Tam J., Keshet E. Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span. *Science*, 2021; 373 (6554): eabc8479. doi: 10.1126/science.abc8479
29. Rissanen T.T., Markkanen J.E., Gruchala M., Heikura T., Puranen A., Kettunen M.I., Kholová I., Kauppinen R.A., Achen M.G., Stacker S.A., Alitalo K., Ylä-Herttuala S. VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses. *Circ. Res.*, 2003; 92 (10): 1098–1106. doi: 10.1161/01.RES.0000073584.46059.E3
30. Wu M., Pokreisz P., Swinnen M., Caluwe E., Gilijns H., Vanden Driessche N., Casazza A., Verbeken E., Collen D., Janssens S. Sustained placental growth factor-2 treatment does not aggravate advanced atherosclerosis in ischemic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2017; 10 (4): 348–358. doi: 10.1007/s12265-017-9742-4
31. Goonoo N., Bhaw-Luximon A. Mimicking growth factors: role of small molecule scaffold additives in promoting tissue regeneration and repair. *RSC Adv.*, 2019; 9 (32): 18124–18146. doi: 10.1039/c9ra02765c
32. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog. Growth. Factor Res.*, 1990; 2 (1): 71–79. doi: 10.1016/0955-2235(90)90010-h
33. Chung J.C., Shum-Tim D. Neovascularization in tissue engineering. *Cells*, 2012; 1 (4): 1246–1260. doi: 10.3390/cells1041246
34. Nikol S., Baumgartner I., van Belle E., Diehm C., Visoná A., Capogrossi M.C., Ferreira-Maldent N., Gallino A., Graham Wyatt M., Dinesh Wijesinghe L., Fusari M., Stephan D., Emmerich J., Pompilio G., Vermassen F., Pham E., Grek V., Coleman M., Meyer F. Therapeutic angiogenesis with intramuscular nvlfgf improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol. Ther.*, 2008; 16 (5): 972–978. doi: 10.1038/mt.2008.33
35. Mukherjee S., Patra C.R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. *Nanoscale*, 2016; 8 (25): 12444–12470. doi: 10.1039/c5nr07887c
36. Morishita R., Shimamura M., Takeya Y., Nakagami H., Chujo M., Ishihama T., Yamada E., Rakugi H. Combined analysis of clinical data on HGF gene therapy to treat critical limb ischemia in Japan. *Curr. Gene Ther.*, 2020; 20 (1): 25–35. doi: 10.2174/1566523220666200516171447
37. Sanada F., Fujikawa T., Shibata K., Taniyama Y., Rakugi H., Morishita R. Therapeutic angiogenesis using HGF plasmid. *Ann. Vasc. Dis.*, 2020; 13 (2): 109–115. doi: 10.3400/avd.ra.20-00035.
38. Wu J., Heemskerk J.W.M., Baaten C.C.F.M.J. Platelet membrane receptor proteolysis: implications for platelet function. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 7: 608391. doi: 10.3389/fcvm.2020.608391
39. Burzynski L.C., Humphry M., Pyrrillou K., Wiggins K.A., Chan J.N.E., Figg N., Kitt L.L., Summers C., Tatham K.C., Martin P.B., Bennett M.R., Clarke M.C.H. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1α by thrombin. *Immunity*, 2019; 50 (4): 1033–1042.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
40. Fang X., Liao R., Yu Y., Li J., Guo Z., Zhu T. Thrombin induces secretion of multiple cytokines and expression of protease-activated receptors in mouse mast cell line. *Mediators Inflamm.*, 2019; 2019: 4952131. doi: 10.1155/2019/4952131
41. Jaber N., Soleimani A., Pashirzad M., Abdeahad H., Mohammadi F., Khoshakhlagh M., Khazaei M., Ferns G.A., Avan A., Hassanian S.M. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Cell. Biochem.*, 2019; 120 (4): 4757–4765. doi: 10.1002/jcb.27771
42. Bea F., Kreuzer J., Preusch M., Schaab S., Isermann B., Rosenfeld M.E., Katus H., Blessing E. Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26 (12): 2787–2792. doi: 10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad
43. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ. Res.*,

- 2018; 122 (12): 1722–1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362
44. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13 (6): 397–411. doi: 10.1038/nri3452
45. Galea J., Armstrong J., Gadsdon P., Holden H., Francis S.E., Holt C.M. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996; 16 (8): 1000–1006. doi: 10.1161/01.atv.16.8.1000
46. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci. Signal*, 2010; 3 (105): cm2. doi: 10.1126/scisignal.3105cm2
47. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci. Signal*, 2010; 3 (105): cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1
48. Beltrami-Moreira M., Vromman A., Sukhova G.K., Folco E.J., Libby P. Redundancy of IL-1 isoform signaling and its implications for arterial remodeling. *PLoS One*, 2016; 11 (3): e0152474. doi: 10.1371/journal.pone.0152474
49. Libby P. Collagenases and cracks in the plaque. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123 (8): 3201–3203. doi: 10.1172/JCI67526
50. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (18): 2278–2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
51. Vromman A., Ruvkun V., Shvartz E., Wojtkiewicz G., Santos Masson G., Tesmenitsky Y., Folco E., Gram H., Nahrendorf M., Swirski F.K., Sukhova G.K., Libby P. Stage-dependent differential effects of interleukin-1 isoforms on experimental atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 2019; 40 (30): 2482–2491. doi: 10.1093/eurheartj/ehz008
52. Kamari Y., Shaish A., Shemesh S., Vax E., Grosskopf I., Dotan S., White M., Voronov E., Dinarello C.A., Apte R.N., Harats D. Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E-deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1α. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 405 (2): 197–203. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.008
53. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (24): 15937. doi: 10.3390/ijms232415937
54. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.*, 2018; 281 (1): 8–27. doi: 10.1111/immr.12621
55. Herder C., de Las Heras Gala T., Carstensen-Kirberg M., Huth C., Zierer A., Wahl S., Sudduth-Klinger J., Kuulasmaa K., Peretz D., Ligthart S., Bongaerts B.W.C., Dehghan A., Ikram M.A., Jula A., Kee F., Pietilä A., Saarela O., Zeller T., Blankenberg S., Meisinger C., Peters A., Roden M., Salomaa V., Koenig W., Thorand B. Circulating levels of interleukin-1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of six population-based cohorts. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37 (6): 1222–1227. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309307
56. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1β in the treatment of atherosclerosis. *Front. Immunol.*, 2020; 11: 589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654
57. Lee Y.W., Hirani A.A. Role of interleukin-4 in atherosclerosis. *Arch. Pharm. Res.*, 2006; 29 (1): 1–15. doi: 10.1007/BF02977462
58. Ali M., Girgis S., Hassan A., Rudick S., Becker R.C. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coron. Artery Dis.*, 2018; 29 (5): 429–437. doi: 10.1097/MCA.0000000000000625
59. Silveira A., McLeod O., Strawbridge R.J., Gertow K., Sennblad B., Baldassarre D., Veglia F., Deleskog A., Persson J., Leander K., Gigante B., Kauhanen J., Rauramaa R., Smit A.J., Mannarino E., Giral P., Gustafsson S., Söderberg S., Öhrvik J., Humphries S.E., Tremoli E., de Faire U., Hamsten A. Plasma IL-5 concentration and subclinical carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2015; 239 (1): 125–130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.046
60. Ishigami T., Abe K., Aoki I., Minegishi S., Ryo A., Matsunaga S., Matsuoka K., Takeda H., Sawasaki T., Umemura S., Endo Y. Anti-interleukin-5 and multiple autoantibodies are associated with human atherosclerotic diseases and serum interleukin-5 levels. *FASEB J.*, 2013; 27 (9): 3437–3445. doi: 10.1096/fj.12-222653
61. Zhao W., Lei T., Li H., Sun D., Mo X., Wang Z., Zhang K., Ou H. Macrophage-specific overexpression of interleukin-5 attenuates atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Gene Ther.*, 2015; 22 (8): 645–652. doi: 10.1038/gt.2015.33
62. Ren W., Wang Z., Wang J., Wu Z., Ren Q., Yu A., Ruan Y. IL-5 overexpression attenuates aortic dissection by reducing inflammation and smooth muscle cell apoptosis. *Life Sci.*, 2020; 241: 117144. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117144
63. Reiss A.B., Siegert N.M., de Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: Atherogenic or atheroprotective? *Clin. Lipidol.*, 2017; 12: 14–23. doi: 10.1080/17584299.2017.1319787
64. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth. Factor Rev.*, 2015; 26 (5): 475–487. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
65. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012; 8 (9): 1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989
66. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G.D.O., Fowkes F.G.R. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 2005; 112: 976–983. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.513085
67. Li R., Paul A., Ko K.W., Sheldon M., Rich B.E., Terashima T., Dieker C., Cormier S., Li L., Nour E.A., Chan L., Oka K. Interleukin-7 induces recruitment of monocytes/macrophages to endothelium. *Eur. Heart J.*, 2012; 33 (24): 3114–3123. doi: 10.1093/eurheartj/ehz245
68. Standiford T.J., Strieter R.M., Allen R.M., Burdick M.D., Kunkel S.L. IL-7 up-regulates the expression of IL-8 from resting and stimulated human blood monocytes. *J. Immunol.*, 1992; 149: 2035–2039.

69. An Z., Li J., Yu J., Wang X., Gao H., Zhang W., Wei Z., Zhang J., Zhang Y., Zhao J., Liang X. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF- κ B signaling in macrophages. *Cell. Cycle*, 2019; 18: 2928–2938. doi: 10.1080/15384101.2019.1662678
70. Zhang W., Tang T., Nie D., Wen S., Jia C., Zhu Z., Xia N., Nie S., Zhou S., Jiao J., Dong W., Lv B., Xu T., Sun B., Lu Y., Li Y., Cheng L., Liao Y., Cheng X. IL-9 aggravates the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc. Res.*, 2015; 106 (3): 453–464. doi: 10.1093/cvr/cvv110
71. Mittal S.K., Cho K.J., Ishido S., Roche P.A. Interleukin 10 (IL-10)-mediated immunosuppression: march-I induction regulates antigen presentation by macrophages but not dendritic cells. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290 (45): 27158–27167. doi: 10.1074/jbc.M115.682708
72. Han X., Boisvert W.A. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb. Haemost.*, 2015; 113 (3): 505–512. doi: 10.1160/TH14-06-0509
73. Abu El-Asrar A.M., Ahmad A., Allegaert E., Siddiquei M.M., Gikandi P.W., de Hertogh G., Opdenakker G. Interleukin-11 overexpression and M2 macrophage density are associated with angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2020; 28 (4): 575–588. doi: 10.1080/09273948.2019.1616772
74. Roger I., Estornut C., Ballester B., Milara J., Cortijo J. Role of IL-11 in vascular function of pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2019; 54 (suppl 63): PA1424. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA1424
75. Elshabrawy H.A., Volin M.V., Essani A.B., Chen Z., McInnes I.B., van Raemdonck K., Palasiewicz K., Arami S., Gonzalez M., Ashour H.M., Kim S.J., Zhou G., Fox D.A., Shahrara S. IL-11 facilitates a novel connection between RA joint fibroblasts and endothelial cells. *Angiogenesis*, 2018; 21 (2): 215–228. doi: 10.1007/s10456-017-9589-y
76. Guo Y.T., Lu Y.Y., Lu X., He S., Li S.J., Shao S., Zhou H.D., Wang R.Q., Li X.D., Gao P.J. Krüppel-like factor 15/interleukin 11 axis-mediated adventitial remodeling depends on extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 activation in angiotensin II-induced hypertension. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021; 10 (16): e020554. doi: 10.1161/JAHA.120.020554
77. Widjaja A.A., Viswanathan S., Jinrui D., Singh B.K., Tan J., Wei Ting J.G., Lamb D., Shekeran S.G., George B.L., Schafer S., Carling D., Adami E., Cook S.A. Molecular dissection of pro-fibrotic IL11 signaling in cardiac and pulmonary fibroblasts. *Front. Mol. Biosci.*, 2021; 8: 740650. doi: 10.3389/fmolb.2021.740650
78. Ye J., Wang Y., Wang Z., Liu L., Yang Z., Wang M., Xu Y., Ye D., Zhang J., Lin Y., Ji Q., Wan J. Roles and mechanisms of interleukin-12 family members in cardiovascular diseases: opportunities and challenges. *Front. Pharmacol.*, 2020; 11: 129. doi: 10.3389/fphar.2020.00129
79. Bobryshev Y.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Chistiakov D.A. Novel anti-inflammatory interleukin-35 as an emerging target for antiatherosclerotic therapy. *Curr. Pharm. Des.*, 2015 ;21: 1147–1151. doi: 10.2174/1381612820666141014123810
80. Kan X., Wu Y., Ma Y., Zhang C., Li P., Wu L., Zhang S., Li Y., Du J. Deficiency of IL-12p35 improves cardiac repair after myocardial infarction by promoting angiogenesis. *Cardiovasc. Res.*, 2016; 109 (2): 249–259. doi: 10.1093/cvr/cvv255
81. Фатхуллина А.Р., Пешкова Ю.О., Кольцова Е.К. Роль цитокинов в развитии атеросклероза. *Биохимия*, 2016; 81 (11): 1614–1627. doi: 10.1134/S0006297916110134 [Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biohimia (Mosc.)*, 2016; 81 (11): 1358–1370. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0006297916110134
82. Rossol M., Heine H., Meusch U., Quandt D., Klein C., Sweet M.J., Hauschildt S. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. *Crit. Rev. Immunol.*, 2011; 31 (5): 379–446. doi: 10.1615/critrevimmunol.v31.i5.20
83. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*, 2019; 50 (4): 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
84. Kidani Y., Bensinger S.J. Reviewing the impact of lipid synthetic flux on Th17 function. *Curr. Opin. Immunol.*, 2017; 46: 121–126. doi: 10.1016/j.coi.2017.03.012
85. Danzaki K., Matsui Y., Ikesue M., Ohta D., Ito K., Kanayama M., Kurotaki D., Morimoto J., Iwakura Y., Yagita H., Tsutsui H., Uede T. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012; 32 (2): 273–280. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.229997
86. Erbel C., Dengler T.J., Wangler S., Lasitschka F., Bea F., Wambsganss N., Hakimi M., Böckler D., Katus H.A., Gleissner C.A. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res. Cardiol.*, 2011; 106 (1): 125–134. doi: 10.1007/s00395-010-0135-y
87. González L., Rivera K., Andia M.E., Rodríguez G.M. The IL-1 family and its role in atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 24 (1): 17. doi: 10.3390/ijms24010017
88. Gallagher G. Interleukin-19: multiple roles in immune regulation and disease. *Cytokine Growth. Factor Rev.*, 2010; 21 (5): 345–352. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.08.005
89. Gabunia K., Ellison S., Kelemen S., Kako F., Cornwell W.D., Rogers T.J., Datta P.K., Quimet M., Moore K.J., Autieri M.V. IL-19 halts progression of atherosclerotic plaque, polarizes, and increases cholesterol uptake and efflux in macrophages. *Am. J. Pathol.*, 2016; 186 (5): 1361–1374. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.023
90. Francis A.A., Pierce G.N. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp. Clin. Cardiol.*, 2011; 16 (3): 77–86.
91. Khallou-Laschet J., Varthaman A., Fornasa G., Compain C., Gaston A.T., Clement M., Dussiot M., Levillain O., Graff-Dubois S., Nicoletti A., Caligiuri G. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis. *PLoS One*, 2010; 5 (1): e8852. doi: 10.1371/journal.pone.0008852

92. Ellison S., Gabunia K., Kelemen S.E., England R.N., Scalia R., Richards J.M., Orr A.W., Traylor J.G. Jr, Rogers T., Cornwell W., Berglund L.M., Goncalves I., Gomez M.F., Autieri M.V. Attenuation of experimental atherosclerosis by interleukin-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013; 33 (10): 2316–2324. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301521
93. Commings S., Steinke J.W., Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121 (5): 1108–1111. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.026
94. Hsieh M.Y., Chen W.Y., Jiang M.J., Cheng B.C., Huang T.Y., Chang M.S. Interleukin-20 promotes angiogenesis in a direct and indirect manner. *Genes Immun.*, 2006; 7 (3): 234–242. doi: 10.1038/sj.gene.6364291
95. Xia Q., Xiang X., Patel S., Puranik R., Xie Q., Bao S. Characterisation of IL-22 and interferon-gamma-inducible chemokines in human carotid plaque. *Int. J. Cardiol.*, 2012; 154 (2): 187–189. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.093
96. Rattik S., Hultman K., Rauch U., Söderberg I., Sundius L., Ljungcrantz I., Hultgerdh-Nilsson A., Wigren M., Björkbacka H., Fredrikson G.N., Nilsson J. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*, 2015; 242 (2): 506–514. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.006
97. Luo J.W., Hu Y., Liu J., Yang H., Huang P. Interleukin-22: a potential therapeutic target in atherosclerosis. *Mol. Med.*, 2021; 27: 88. doi: 10.1186/s10020-021-00353-9
98. Che Y., Su Z., Xia L. Effects of IL-22 on cardiovascular diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2020; 81: 106277. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106277
99. Evans B.R., Yerly A., van der Vorst E.P.C., Baumgartner I., Schindewolf S.M.B., Döring Y. Inflammatory mediators in atherosclerotic vascular remodeling. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022; 9: 868934. doi: 10.3389/fcvm.2022.868934
100. Shi L., Ji Qi., Liu L., Shi Y., Lu Z., Ye J., Zeng T., Xue Y., Yang Z., Liu Y., Lu J., Huang Xi., Qin Qi., Li T., Lin Y.-Z. IL-22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice by enhancing DC-induced Th17 cell proliferation. *J. Cell. Mol. Med.*, 2020; 24: 3064–3078. doi: 10.1111/jcmm.14967
101. Wang J., Zhao P., Gao Y., Zhang F., Yuan X., Jiao Y., Gong K. The effects of anti-IL-23p19 therapy on atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019; 39 (9): 564–571. doi: 10.1089/jir.2019.0050
102. Subramanian M., Thorp E., Tabas I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necrosis through IL-23 signaling. *Circ. Res.*, 2015; 116 (2): e13–e24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304794
103. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Dzutsev A., Aghayev T., McCulloch J.A., Thovarai V., Badger J.H., Vats R., Sundd P., Tang H.Y., Kossenkova A.V., Hazen S.L., Trinchieri G., Grivennikov S.I., Koltsova E.K. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis. *Immunity*, 2018; 49 (5): 943–957.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2018.09.011
104. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., Hu Y., Sa S.M., Gong Q., Abbas A.R., Modrusan Z., Ghilardi N., de Sauvage F.J., Ouyang W. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.*, 2008; 14: 282–289.
105. Lee K.-M., Kang H.A., Park M., Lee H.Y., Song M.J., Ko K., Oh J.W., Kang H.S. Interleukin-24 suppresses the growth of vascular smooth muscle cells by inhibiting H₂O₂-induced reactive oxygen species production. *Pharmacology*, 2012; 90 (5-6): 332–341. doi: 10.1159/000343242
106. Mantani P.T., Dunér P., Bengtsson E., Ljungcrantz I., Sundius L., To F., Nilsson J., Björkbacka H., Fredrikson G.N. Interleukin-25 (IL-25) has a protective role in atherosclerosis development in the aortic arch in mice. *J. Biol. Chem.*, 2018; 293 (18): 6791–6801. doi: 10.1074/jbc.RA117.000292
107. Mantani P.T., Dunér P., Bengtsson E., Alm R., Ljungcrantz I., Söderberg I., Sundius L., To F., Nilsson J., Björkbacka H., Fredrikson G.N. IL-25 inhibits atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient mice. *PLoS One*, 2015; 10 (1): e0117255. doi: 10.1371/journal.pone.0117255
108. Yoshida H., Hunter C.A. The immunobiology of interleukin-27. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015; 33: 417–443. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112134
109. Koltsova E.K., Kim G., Lloyd K.M., Saris C.J., von Vietinghoff S., Kronenberg M., Ley K. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice. *Circ. Res.*, 2012; 111 (10): 1274–1285. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.277525
110. Hirase T., Hara H., Miyazaki Y., Ide N., Nishimoto-Hazuku A., Fujimoto H., Saris C.J., Yoshida H., Node K. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013; 305 (3): H420–H429. doi: 10.1152/ajpheart.00198.2013
111. Park M.H., Song M.J., Cho M.C., Moon D.C., Yoon D.Y., Han S.B., Hong J.T. Interleukin-32 enhances cytotoxic effect of natural killer cells to cancer cells via activation of death receptor 3. *Immunology*, 2012; 135 (1): 63–72. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03513.x
112. Zheng C., Zheng L., Yoo J.K., Guo H., Zhang Y., Guo X., Kang B., Hu R., Huang J.Y., Zhang Q., Liu Z., Dong M., Hu X., Ouyang W., Peng J., Zhang Z. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell*, 2017; 169 (7): 1342–1356. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.035
113. Nold-Petry C.A., Nold M.F., Zepp J.A., Kim S.H., Voelkel N.F., Dinarello C.A. IL-32-dependent effects of IL-1β on endothelial cell functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106 (10): 3883–3888. doi: 10.1073/pnas.0813334106
114. Hong J.T., Son D.J., Lee C.K., Yoon D.Y., Lee D.H., Park M.H. Interleukin 32, inflammation and cancer. *Pharmacol. Ther.*, 2017; 174: 127–137. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.025
115. Zaidan S.M., Leyre L., Bunet R., Larouche-Anctil E., Turcotte I., Sylla M., Chamberland A., Chartrand-Lefebvre C., Ancuta P., Routy J.P., Baril J.G.,

- Trottier B., MacPherson P., Trottier S., Harris M., Walmsley S., Conway B., Wong A., Thomas R., Kaplan R.C., Landay A.L., Durand M., Chomont N., Tremblay C.L., El-Far M.; Canadian HIV and Aging Cohort Study. Upregulation of IL-32 isoforms in virologically suppressed HIV-infected individuals: potential role in persistent inflammation and transcription from stable HIV-1 reservoirs. *J. Acquir. Immune Defic Syndr.*, 2019; 82 (5): 503–513. doi: 10.1097/QAI.0000000000002185
116. Mohammad-Rezaei M., Ahmadi R., Rafiei A., Khaledifar A., Fattahi S., Samiei-Sefat A., Emami S., Bagheri N. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α . *Mol. Biol. Rep.*, 2021; 48 (5): 4263–4271. doi: 10.1007/s11033-021-06441-7
117. Yang Z., Shi L., Xue Y., Zeng T., Shi Y., Lin Y., Liu L. Interleukin-32 increases in coronary arteries and plasma from patients with coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta*, 2019; 497: 104–109. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.019
118. Heinhuis B., Popa C.D., van Tits B.L., Kim S.H., Zeeuwen P.L., van den Berg W.B., van der Meer J.W., van der Vliet J.A., Stalenhoef A.F., Dinarello C.A., Netea M.G., Joosten L.A. Towards a role of interleukin-32 in atherosclerosis. *Cytokine*, 2013; 64 (1): 433–440. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.002
119. Choi Y.S., Choi H.J., Min J.K., Pyun B.J., Maeng Y.S., Park H., Kim J., Kim Y.M., Kwon Y.G. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood*, 2009; 114 (14): 3117–3126. doi: 10.1182/blood-2009-02-203372
120. Cao K., Liao X., Lu J., Yao S., Wu F., Zhu X., Shi D., Wen S., Liu L., Zhou H. IL-33/ST2 plays a critical role in endothelial cell activation and microglia-mediated neuroinflammation modulation. *J. Neuroinflammation*, 2018; 15 (1): 136. doi: 10.1186/s12974-018-1169-6
121. McLaren J.E., Michael D.R., Salter R.C., Ashlin T.G., Calder C.J., Miller A.M., Liew F.Y., Ramji D.P. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J. Immunol.*, 2010; 185 (2): 1222–1229. doi: 10.4049/jimmunol.1000520
122. Zhang H.F., Wu M.X., Lin Y.Q., Xie S.L., Huang T.C., Liu P.M., Nie R.Q., Meng Q.Q., Luo N.S., Chen Y.X., Wang J.F. IL-33 promotes IL-10 production in macrophages: a role for IL-33 in macrophage foam cell formation. *Exp. Mol. Med.*, 2017; 49 (11): e388. doi: 10.1038/emmm.2017.183
123. Zheng X., Gong L., Zhang S., Wu W. Epicardial adipose tissue thickness and plasma interleukin-35 predict acute myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2018; 11: 13456–13467.
124. Jia D., Jiang H., Weng X., Wu J., Bai P., Yang W., Wang Z., Hu K., Sun A., Ge J. Interleukin-35 promotes macrophage survival and improves wound healing after myocardial infarction in mice. *Circ. Res.*, 2019; 124 (9): 1323–1336. doi: 10.1161/CIRCRESAHA
125. Liu J., Lin J., He S., Wu C., Wang B., Liu J., Duan Y., Liu T., Shan S., Yang K., Dong N., Ji Q., Huang K., Li D. Transgenic overexpression of IL-37 protects against atherosclerosis and strengthens plaque stability. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018; 45 (3): 1034–1050. doi: 10.1159/000487344
126. McCurdy S., Liu C.A., Yap J., Boisvert W.A. Potential role of IL-37 in atherosclerosis. *Cytokine*, 2017; 122: 154169. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.025
127. Chai M., Ji Q., Zhang H., Zhou Y., Yang Q., Zhou Y., Guo G., Liu W., Han W., Yang L., Zhang L., Liang J., Liu Y., Shi D., Zhao Y. The protective effect of interleukin-37 on vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with diabetes. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2015; 35 (7): 530–539. doi: 10.1089/jir.2014.0212
128. Flusberg D.A., Sorger P.K. Surviving apoptosis: life-death signaling in single cells. *Trends Cell. Biol.*, 2015; 25 (8): 446–458. doi: 10.1016/j.tcb.2015.03.003
129. Ślebioda T.J., Kmiec Z. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.*, 2014; 2014: 325129. doi: 10.1155/2014/325129
130. Nash M., McGrath J.P., Cartland S.P., Patel S., Kavurma M.M. Tumour necrosis factor superfamily members in ischaemic vascular diseases. *Cardiovasc. Res.*, 2019; 115 (4): 713–720. doi: 10.1093/cvr/cvz042
131. Mackesy D.Z., Goalstone M.L. Extracellular signal-regulated kinase-5: Novel mediator of insulin and tumor necrosis factor α -stimulated vascular cell adhesion molecule-1 expression in vascular cells. *J. Diabetes*, 2014; 6 (6): 595–602. doi: 10.1111/1753-0407.12132
132. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF- α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine*, 2012; 58 (3): 424–430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010
133. Boshuizen M.C., de Winther M.P. Interferons as essential modulators of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35 (7): 1579–1588. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305464
134. Zhou Q.D., Chi X., Lee M.S., Hsieh W.Y., Mkrtchyan J.J., Feng A.C., He C., York A.G., Bui V.L., Kronenberger E.B., Ferrari A., Xiao X., Daly A.E., Tarling E.J., Damoiseaux R., Scumpia P.O., Smale S.T., Williams K.J., Tontonoz P., Bensinger S.J. Interferon-mediated reprogramming of membrane cholesterol to evade bacterial toxins. *Nat. Immunol.*, 2020; 21 (7): 746–755. doi: 10.1038/s41590-020-0695-4
135. Ranjbaran H., Sokol S.I., Gallo A., Eid R.E., Iakimov A.O., D'Alessio A., Kapoor J.R., Akhtar S., Howes C.J., Aslan M., Pfau S., Pober J.S., Tellides G. An inflammatory pathway of IFN- γ production in coronary atherosclerosis. *J. Immunol.*, 2007; 178: 592–604. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.592
136. Serralheiro P., Soares A., Costa Almeida C.M., Verde I. TGF- β 1 in vascular wall pathology: unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (12): 2534. doi: 10.3390/ijms18122534
137. Chen P.Y., Qin L., Li G., Wang Z., Dahlman J.E., Malagon-Lopez J., Gujja S., Cifone N.A., Kauffman K.J., Sun L., Sun H., Zhang X., Aryal B., Canfran-Duque A., Liu R., Kusters P., Sehgal A., Jiao Y., Anderson D.G., Gulcher J., Fernandez-Hernando C., Lutgens E., Schwartz M.A., Pober J.S., Chittenden T.W., Tellides G., Simons M. Endothelial TGF- β signalling drives vascular inflammation and

- atherosclerosis. *Nat. Metab.*, 2019; 1: 912–926. doi: 10.1038/s42255-019-0102-3
138. Ligi D., Croce L., Mosti G., Raffetto J.D., Mannello F. chronic venous insufficiency: transforming growth factor- β isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (10): 2206. doi: 10.3390/ijms18102206
139. Serralheiro P., Soares A., Costa Almeida C.M., Verde I. TGF- β 1 in vascular wall pathology: unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 2534. doi: 10.3390/ijms18122534
140. Gong D., Shi W., Yi S.-ju, Chen H., Groffen J., Heisterkamp N. TGF β signaling plays a critical role in promoting alternative macrophage activation BMC. *Immunology*, 2012; 13: 31. doi: 10.1186/1471-2172-13-31
141. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2015; 26 (6): 673–685. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003
142. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational perspective. *J. Diabetes Res.*, 2015; 2015: 490842. doi: 10.1155/2015/490842
143. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint. *Front. Immunol.*, 2020; 11: 951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951
144. Fredriksson L., Li H., Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2004; 115: 97–204. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.007
145. Bategay E. J., Rupp J., Iruela-Arispe L., Sage E.H., Pech M. PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis *in vitro* via PDGF beta-receptors. *J. Cell. Biol.*, 1994; 125: 917–928. doi: 10.1083/jcb.125.4.917
146. Hellberg C., Ostman A., Heldin C.H. PDGF and vessel maturation. *Recent Results Cancer Res.*, 2010; 180: 103–114. doi: 10.1007/978-3-540-78281-0_7
147. Martino M.M., Brkic S., Bovo E., Burger M., Schaefer D.J., Wolff T., Gürke L., Briquez P.S., Larsson H.M., Gianni-Barrera R., Hubbell J.A., Banfi A. Extracellular matrix and growth factor engineering for controlled angiogenesis in regenerative medicine. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2015; 3: 45. doi: 10.3389/fbioe.2015.00045
148. Kalra K., Eberhard J., Farbehi N., Chong J.J., Xaymardan M. Role of PDGF-A/B ligands in cardiac repair after myocardial infarction. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021; 9: 669188. doi: 10.3389/fcell.2021.669188
149. Martínez C.E., Smith C., Palma Alvarado V.A. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: A concise update. *Front. Physiol.*, 2015; 6: 159973. doi: 10.3389/fphys.2015.00290
150. Kemp S.S., Lin P.K., Sun Z., Castaco M.A., Yrigoin K., Penn M.R., Davis G.E. Molecular basis for pericyte-induced capillary tube network assembly and maturation. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2022; 10: 943533. doi: 10.3389/fcell.2022.943533
151. Stratman A.N., Davis G.E. Endothelial cell-pericyte interactions stimulate basement membrane matrix assembly: influence on vascular tube remodeling, maturation, and stabilization. *Microsc. Microanal.*, 2012; 18 (1): 68–80. doi: 10.1017/S1431927611012402
152. Goumans M.J., Ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.*, 2018; 10 (2): a022210. doi: 10.1101/cshperspect.a022210
153. Shah P., Keppler L., Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J. Oral Implantol.*, 2014; 40 (3): 330–340. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173
154. Bolshakov I.N., Gornostaev L.M., Fominykh O.I., Svetlakov A.V. Synthesis, chemical and biomedical aspects of the use of sulfated chitosan. *Polymers (Basel)*, 2022; 14 (16): 3431. doi: 10.3390/polym14163431
155. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никифоров А.А., Камаев А.А., Швальб А.П., Слепнев А.А. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 2015; 16 (4): 97–102. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015497-102 [Kalinin R.E., Gryaznov S.V., Nikiforov A.A., Kamaev A.A., Shvalb A.P., Slepnev A.A. Nitric oxide synthase and endothelin-1 gene polymorphism in lower limb chronic venous insufficiency. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2015; 16 (4): 97–102. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015497-102
156. Pavlides S., Gutierrez-Pajares J.L., Katiyar S., Jamin J.F., Mercier I., Walters R., Pavlides C., Pestell R.G., Lisanti M.P., Frank P.G. Caveolin-1 regulates the anti-atherogenic properties of macrophages. *Cell. Tissue Res.*, 2014; 358 (3): 821–831. doi: 10.1007/s00441-014-2008-4
157. Bednarska-Chabowska D., Adamiec R., Pawlikowski A., Adamiec J. Selected problems of endothelial functions. II. The role of the selectins in the damage of vascular endothelium. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2002; 12: 329–332.
158. Signorelli S.S., Anzaldi M., Libra M., Navolanic P.M., Malaponte G., Mangano K., Quattrocchi C., di Marco R., Fiore V., Neri S. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: results of a cohort study. *Angiology*, 2016; 67 (9): 870–874. doi: 10.1177/0003319716633339
159. Al-Ghurabi M.E., Muhi A.A., Al-Mudhafar D.H. Vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as markers of atherosclerosis of NIDDM. *Amer. J. Life Sci.*, 2015; 3 (1): 22–26. doi: 10.11648/j.ajls.20150301.15
160. Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Lee M.S., Huang M.Y., Kuo C.H., Hung C.H. Effect of prostaglandin I₂ analogs on monocyte chemoattractant protein-1 in human monocyte and macrophage. *Clin. Exp. Med.*, 2015; 15 (3): 245–253. doi: 10.1007/s10238-014-0304-7
161. Qiao J.H., Tripathi J., Mishra N.K., Cai Y., Tripathi S., Wang X.P., Imes S., Fishbein M.C., Clinton S.K., Libby P., Lusis A.J., Rajavashisth T.B. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am. J. Pathol.*, 1997; 150: 1687–1699.
162. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and

- heart failure. *Pharmacol. Ther.*, 2010; 127: 295–314. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002
163. Cossette É., Cloutier I., Tardif K., DonPierre G., Tanguay J.F. Estradiol inhibits vascular endothelial cells pro-inflammatory activation induced by C-reactive protein. *Mol. Cell. Biochem.*, 2013; 373 (1-2): 137–147. doi: 10.1007/s11010-012-1482-9.
164. Wang L., Tang C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: current knowledge and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 9760. doi: 10.3390/ijms21249760
165. Folco E.J., Sukhova G.K., Quillard T., Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 β production in activated human macrophages. *Circ. Res.*, 2014; 115 (10): 875–883. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437
166. Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: the outs and ins of vascular disease. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 75 (4): 636–639. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.07.006
167. Edsfieldt A., Grufman H., Asciutto G., Nitulescu M., Persson A., Nilsson M., Nilsson J., Gonzalves I. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 2015; 241 (2): 443–449. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019
168. Voloshyna I., Littlefield M.J., Reiss A.B. Atherosclerosis and interferon- γ : new insights and therapeutic targets. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2014; 24 (1): 45–51. doi: 10.1016/j.tcm.2013.06.003
169. Eriksson E.E. Intravital microscopy on atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice establishes microvessels as major entry pathways for leukocytes to advanced lesions. *Circulation*, 2011; 124 (19): 2129–2138. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030627
170. Fallah A., Sadeghinia A., Kahroba H., Samadi A., Heidari H.R., Bradaran B., Zeinali S., Molavi O. Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis-dependent diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 110: 775–785. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.022
171. Stenmark K., Yeager M., Kasmi K.C., Nozik-Grayck E., Gerasimovskaya E.V., Li M. The adventitia: essential regulator of vascular structure and function. *Ann. Rev. Physiol.*, 2013; 75: 23–47. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802
172. Tang W., Liu Z., Si Y. Tunica arterial adventitia: a new exploration in intimal hyperplasia. *J. Vasc. Med. Surg.*, 2013; 1: 108. doi:10.4172/2329-6925.1000108
173. Campbell K.A., Lipinski M.J., Doran A.C., Skaf-len M.D., Fuster V., McNamara C.A. Lymphocytes and adventitial immune response in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2012; 110: 889–890. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.263186
174. Ogeng'o J., Ominde B.S., Ongeti K., Olabu B., Obimbo M., Mwachaka P. Reappraisal of the structure of arterial tunica adventitia and its involvement in atherosclerosis. *Anatomy Journal of Africa*, 2020; 6: 824–833. doi: 10.4314/aja.v6i1.150685
175. Ogeng'o J.A., Maseghe P., Ongeti K., Obimbo M., Olabu B. Tunica adventitia of the aorta in an active vascular compartment. *Anat. J. Afr.*, 2015; 4: 617–623
176. Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasora in normal and diseased arteries. *Circulation*, 2014; 129: 2557–2566. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189
177. Fugundes A., Pereira A.H., Correa K., de Oliveira M.T., Rodriguez R. Effects of removal of the adventitia of the descending aorta and structural alterations in the tunica media in pigs. *Rev. Col. Bras. Circ.*, 2012; 39: 133–138.
178. Wang J.L., Ma S.Q., Li L., Liu G.Q., Hu W.C., Ma R. Correlation of inflammatory cells in adventitia and formation and extending of atherosclerotic lesions in coronary artery of apolipoprotein E Knockout mice. *Chin. J. Physiol.*, 2013; 56: 77–82. doi: 10.4077/CJP.2013.BAA080
179. Tian J., Hu S., Sun Y., Yu H., Han X., Cheng W., Ban X., Zhang S., Yu B., Jang I.K. Vasa vasorum and plaque progression, and responses to atorvastatin in a rabbit model of atherosclerosis: contrast enhanced ultrasound imaging and intravascular ultrasound study. *Heart*, 2013; 99: 48–54. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302775
180. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014; 3: e000582. doi: 10.1161/jaha.113.000582
181. Huh J.Y., Park Y.J., Ham M., Kim J.B. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol. Cells*, 2014; 37: 365–371. doi: 10.14348/molcells.2014.0074

Сведения об авторах:

Игорь Николаевич Большаков, д-р мед. наук, проф. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-1221-6373, e-mail: bol.bol@mail.ru

Дмитрий Васильевич Шиндякин, студент педиатрического факультета, Красноярск, Россия, e-mail: shindyakin.d@gmail.com

Андрей Константинович Кириченко, д-р мед. наук, проф. кафедры патологической анатомии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0001-5416-7904, e-mail: 0000-0001-5416-7904

Валентина Артуровна Бахшян, студент лечебного факультета, Красноярск, Россия, e-mail: v.bahshyan@mail.ru

Сергей Викторович Архипкин, старший преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-5839-1732, e-mail: sergey1510@ya.ru

Information about the authors:

Igor N. Bolshakov, doctor of medical sciences, professor of the operative surgery and topographic anatomy department, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1221-6373, e-mail: bol.bol@mail.ru

Dmitry V. Shindyakin, student of the pediatric faculty, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: shindyakin.d@gmail.com

Andrey K. Kirichenko, doctor of medical sciences, professor of the pathological anatomy department, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5416-7904, e-mail: krasak.07@mail.ru

Valentina A. Bahshyan, student of the faculty of medicine, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: bahshyan@mail.ru

Sergey V. Arkhipkin, senior lecturer of operative surgery and topographic anatomy department, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5839-1732, e-mail: sergey1510@ya.ru

Статья поступила 25.10.1024

После доработки 16.01.2025

Принята к печати 27.01.2025

Received 25.10.1024

Revision received 16.01.2025

Accepted 27.01.2025

