

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА СТАТИНОВ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МОНОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Кириченко Т.В.^{1,2}, Юдина И.Ю.³, Лукина М.В.³, Андрущишина Т.Б.³,
Живодерников И.В.¹, Маркина Ю.В.¹

¹ ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва,
Россия

Резюме. В настоящее время статины являются основными средствами антиатеросклеротической терапии, поскольку обладают, помимо гиполипидемического действия, рядом эффектов, замедляющих прогрессирование атеросклероза, в том числе противовоспалительной эффективностью. Целью настоящего исследования явилось изучение воспалительного ответа моноцитов у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом на фоне терапии гидрофильными и липофильными статинами, а также у пациентов с атеросклерозом, не получающих гиполипидемическую терапию. Всего в исследование включены 60 пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий, в три группы: 1) получающие терапию атовастатином в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование, n = 20; 2) получающие терапию розувастатином в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование, n = 20; 3) не получавшие терапию статинами в течение года до включения в исследование, n = 20. Первичную культуру моноцитов участников исследования получали методом градиентного центрифугирования с последующей иммуномагнитной сепарацией CD14⁺ моноцитов. Выделенные клетки культивировали в течение 7 суток без стимуляции и в условиях провоспалительной стимуляции с использованием липополисахарида (ЛПС). Методом иммуноферментного анализа определяли уровень базальной, ЛПС-стимулированной и повторно стимулированной секреции TNF α и IL-1 β . Базальная секреция TNF α и IL-1 β у пациентов, получающих статины, была ниже, чем у пациентов, которые не получали статины в течение года, секреция обоих цитокинов была достоверно ниже в группе розувастатина. ЛПС-стимулированная секреция TNF α была недостоверно ниже в группах пациентов, получающих статины, секреция IL-1 β была достоверно ниже в группах аторвастатина и розувастатина по сравнению с группой без статинов. Повторно стимулированная секреция IL-1 β не отличалась достоверно между группами, повторно стимулированная секреция TNF α была

Адрес для переписки:

Кириченко Татьяна Владимировна
ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»
119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., 2.
Тел.: 8 (910) 461-58-45.
E-mail: t-gorchakova@mail.ru

Address for correspondence:

Tatiana V. Kirichenko
Petrovsky National Research Centre of Surgery
2 Abrikosovsky Lane
Moscow
119435 Russian Federation
Phone: +7 (910) 461-58-45.
E-mail: t-gorchakova@mail.ru

Образец цитирования:

Т.В. Кириченко, И.Ю. Юдина, М.В. Лукина,
Т.Б. Андрущишина, И.В. Живодерников, Ю.В. Маркина
«Влияние приема статинов на воспалительный
ответ моноцитов у пациентов с атеросклерозом»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 2. С. 259-266.
doi: 10.46235/1028-7221-16757-EOS

© Кириченко Т.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

T.V. Kirichenko, I.Yu. Yudina, M.V. Lukina,
T.B. Andrushchishina, I.V. Zhivodernikov, Yu.V. Markina
“Effect of statin administration on the inflammatory response
of monocytes in patients with atherosclerosis”, *Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2024,
Vol. 27, no. 2, pp. 259-266.
doi: 10.46235/1028-7221-16757-EOS

© Kirichenko T.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16757-EOS

достоверно ниже в группе розувастатина по сравнению с группами аторвастатина и без статинов. Таким образом, результаты исследования демонстрируют противовоспалительную эффективность розувастатина, выражающуюся в снижении секреции провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, моноциты, макрофаги, воспаление, цитокины

EFFECT OF STATIN ADMINISTRATION ON THE INFLAMMATORY RESPONSE OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

Kirichenko T.V.^{a,b}, Yudina I.Yu.^c, Lukina M.V.^c, Andrushchishina T.B.^c, Zhivodernikov I.V.^a, Markina Yu.V.^a

^a Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

^b Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, statins are the main preparations of anti-atherosclerotic therapy due to a number of effects that reduce the progression of atherosclerosis, including anti-inflammatory effectiveness. The purpose of this study was to evaluate the inflammatory response of monocytes in patients with severe atherosclerosis during therapy with hydrophilic and lipophilic statins, as well as in patients with atherosclerosis not receiving lipid-lowering therapy. A total of 60 patients with severe atherosclerosis of the coronary arteries were included in the study in three groups: 1) receiving atorvastatin therapy for at least 12 months before inclusion in the study, n = 20; 2) receiving rosuvastatin therapy for at least 12 months before inclusion in the study, n = 20; and 3) those who had not received statin therapy within a year before inclusion in the study, n = 20. The primary culture of monocytes from study participants was obtained by gradient centrifugation followed by immunomagnetic separation of CD14⁺ monocytes. The isolated cells were cultured for 7 days without stimulation and with pro-inflammatory stimulation using lipopolysaccharide (LPS). The level of basal, LPS-stimulated and re-stimulated secretion of TNF α and IL-1 β was determined by enzyme immunoassay. Basal secretion of TNF α and IL-1 β in patients receiving statins was lower than in patients who did not receive statins for a year; the secretion of both cytokines was significantly lower in the rosuvastatin group. LPS-stimulated TNF α secretion was significantly lower in the groups of patients receiving statins; IL-1 β secretion was significantly lower in the atorvastatin and rosuvastatin groups compared to the group without statins. Re-stimulated IL-1 β secretion did not differ significantly between groups; re-stimulated TNF α secretion was significantly lower in the rosuvastatin group compared to the atorvastatin and non-statin groups. Thus, the results of the study demonstrate the anti-inflammatory effectiveness of rosuvastatin, expressed in a decrease in the secretion of pro-inflammatory cytokines by cultured monocytes/macrophages of patients with severe coronary atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, statins, monocytes, macrophages, inflammation, cytokines

Исследование выполнено в рамках государственного задания ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ 123030700024-4).

Введение

В настоящее время в многочисленных исследованиях доказана важная роль клеток врож-

денного иммунитета в контроле воспаления и аномального липидного обмена при атеросклерозе [11]. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь поляризации макрофагов с прогрессированием атеросклероза [1]. Провоспалительная активация циркулирующих моноцитов, которые дифференцируются в макрофаги в области атеросклеротических поражений, мо-

жет быть важным механизмом развития хронического воспаления в патогенезе атеросклероза. Показано, что макрофаги, полученные из ЛПС-стимулированных моноцитов у пациентов с субклиническим атеросклерозом, демонстрируют повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, ассоциированную с показателями атеросклероза сонных артерий [6].

Препараты группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазы (статины) являются основными средствами антиатеросклеротической терапии и обладают, помимо гиполлипидемического действия, рядом эффектов, замедляющих прогрессирование атеросклероза [7, 10]. В частности, в экспериментальных и клинических исследованиях были показаны антитромботические эффекты статинов, улучшение эндотелиальной функции, подавление поляризации макрофагов по воспалительному типу [8]. В животной модели у крыс с гиперхолестеринемией показано, что терапия статинами приводит к значимому снижению количества макрофагов, дифференцированных по воспалительному фенотипу [3]. Несмотря на то, что плеiotропный эффект статинов широко обсуждается в современной литературе, механизмы противовоспалительных эффектов статинов недостаточно изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение воспалительной активации и толерантности иммунного ответа моноцитов/макрофагов у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом на фоне терапии гидрофильными и липофильными статинами, а также у пациентов с атеросклерозом, не получающих гиполипидемическую терапию.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий, у которых по результатам КАГ выявлен атеросклеротический стеноз в коронарных артериях более 65%, в три группы:

- 1) получающие терапию атовастатином в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование, $n = 20$;
- 2) получающие терапию розувастатином в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование, $n = 20$;
- 3) не получавшие терапию статинами в течение года до включения в исследование, $n = 20$.

Критерии исключения: сахарный диабет 2-го типа, онкологические заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированные почечная или печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренной версией 2013 г. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ Кардиологии им. акад. Е.И. Чазова МЗ РФ 28 февраля 2022 г., протокол № 277. Все участники предоставили письменные информированные согласия до включения в исследование.

Для характеристики участников исследования оценивали следующие факторы сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия, повышение массы тела, наличие ССЗ у близких родственников в возрасте младше 60 лет. Показатели липидного профиля крови (концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) и триглицеридов) определяли стандартными лабораторными методами. Для определения каротидного атеросклероза проводили ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий.

Первичную культуру моноцитов участников исследования получали из цельной крови методом градиентного центрифугирования в градиенте фиколла с последующей иммуномагнитной сепарацией CD14⁺ моноцитов и использованием колонок и парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec Inc., США). Выделенные клетки культивировали в двух лунках культурального планшета в количестве 500 тыс. клеток в лунке в среде X-VIVO (Lonza Inc., Германия). В лунке 1 не проводили провоспалительную стимуляцию, оценивали базальную секрецию воспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β в течение 24 ч после посадки. В лунке 2 проводили провоспалительную стимуляцию клеток с добавлением липополисахарида (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл в течение 24 ч после посадки для оценки ЛПС-стимулированной секреции, далее клетки культивировали в течение 5 суток без воспалительной стимуляции и повторно добавляли ЛПС в концентрации 1 мкг/мл на 24 ч для оценки воспалительного ответа макрофагов на повторную стимуляцию и характеристики толерантности иммунного ответа макрофагов. Концентрацию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β в образцах культуральной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов (R&D Systems Inc., США).

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программного обеспечения SPSS 27.0 (SPSS, США). Для оценки различий между группами был использован U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного от-

клонения, Mean (SD). Корреляционный анализ проводили для оценки взаимосвязи воспалительного ответа моноцитов/макрофагов с факторами риска ССЗ.

Результаты и обсуждение

Группы участников исследования с атеросклерозом коронарных артерий, принимавших аторвастатин или розувастатин более года, а также не получавших гиполипидемическую терапию в течение года до включения в исследование, не отличались достоверно по основным исследованным клиническим и лабораторным показателям. У всех участников исследования выявлен атеросклероз коронарных артерий со степенью

стеноза не менее 65% по данным КАГ. Клинико-лабораторные характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Для характеристики провоспалительной активности и толерантности иммунного ответа макрофагов была измерена базальная, ЛПС-стимулированная и повторно стимулированная секреция цитокинов TNF α и IL-1 β , результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Базальная секреция TNF α и IL-1 β у пациентов, получающих статины, была ниже, чем у пациентов, которые не получали гиполипидемическую терапию в течение последнего года, при этом в группе пациентов, получающих розувастатин, секреция обоих цитокинов была достоверно

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, MEAN (SD)

TABLE 1. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF STUDY PARTICIPANTS, MEAN (SD)

	Аторвастатин Atorvastatin n = 20	Розувастатин Rosuvastatin n = 20	Без статинов Without statins n = 20
Возраст, годы Age, years	59,9 (6,6) p = 0,155	63,7 (5,5) p = 0,798	63,1 (7,8)
Пол, м/ж Gender, m/f	9/11 p = 0,355	17/3 p = 0,001	9/11
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,7 (2,4) p = 0,078	26,6 (2,9) p = 0,860	26,8 (3,9)
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic BP, mmHg	130 (17) p = 0,569	116 (23) p = 0,248	126 (31)
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic BP, mmHg	80 (11) p = 0,950	76 (7) p = 0,144	80 (11)
Курение, % Smoking, %	25 p = 0,731	20 p = 0,478	30
Семейный анамнез ССЗ, % Family history of CHD, %	40 p = 0,753	45 p = 1,0	45
ТИМС ОСА, мм cIMT, mm	0,798 (0,197) p = 0,263	0,810 (0,156) p = 0,758	0,825 (0,157)
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,2 (0,7) p = 0,117	5,1 (0,8) p = 0,555	4,0 (1,1)
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,1 (0,6) p = 0,291	1,4 (0,5) p = 0,884	1,3 (0,9)
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2,9 (0,8) p = 0,026	3,0 (0,8) p = 0,510	3,1 (0,8)
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,5 (0,4) p = 0,535	1,3 (0,4) p = 0,408	1,4 (0,3)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean (SD)). АД – артериальное давление; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТИМС ОСА – толщина интимо-медиаляльного слоя общих сонных артерий; p – уровень значимости по отношению к контрольной группе.

Note. Data are presented as mean and standard deviation (Mean (SD)). BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; cIMT, carotid intima-media thickness; HDL, high density lipoproteins; LDL, low density lipoproteins; p, significance level in comparison with the control group.

ТАБЛИЦА 2. СЕКРЕЦИЯ TNF α В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 2. TNF α SECRETION IN PRIMARY CULTURE OF MONOCYTES/MACROPHAGES OF STUDY PARTICIPANTS

TNF α , пг/мл TNF α , pg/mL	Аторвастатин Atorvastatin n = 20	Розувастатин Rosuvastatin n = 20	Без статинов Without statins n = 20
Базальная секреция Basal secretion	143 (142) p = 0,396	64 (32) p = 0,031	200 (257)
ЛПС-стимулированная секреция LPS-stimulated secretion	3939 (1717) p = 0,460	3680 (2391) p = 0,345	4611 (3625)
Повторно стимулированная секреция Re-stimulated secretion	113 (52) p = 0,845	82 (42) p = 0,031	117 (56)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean (SD)). ЛПС – липополисахарид, p – уровень значимости по отношению к группе без статинов.

Note. Data are presented as mean and standard deviation (Mean (SD)). LPS, lipopolysaccharide; p, significance level in comparison with the group without statins.

ТАБЛИЦА 3. СЕКРЕЦИЯ IL-1 β В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 3. IL-1 β SECRETION IN PRIMARY CULTURE OF MONOCYTES/MACROPHAGES OF STUDY PARTICIPANTS

IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/mL	Аторвастатин Atorvastatin n = 20	Розувастатин Rosuvastatin n = 20	Без статинов Without statins n = 20
Базальная секреция Basal secretion	107 (55) p = 0,302	72 (37) p = 0,020*	136 (108)
ЛПС-стимулированная секреция LPS-stimulated secretion	1061 (736) p = 0,002*	1004 (743) p = 0,001*	1841 (720)
Повторно стимулированная секреция Re-stimulated secretion	113 (58) p = 0,468	81 (21) p = 0,416	96 (77)

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ниже. ЛПС-стимулированная секреция TNF α и IL-1 β после 24 инкубации культивируемых клеток с ЛПС также была ниже в группах пациентов, получающих статины, но только секреция IL-1 β была достоверно ниже в группах аторвастатина и розувастатина по сравнению с группой без статинов. Повторно стимулированная секреция IL-1 β не отличалась достоверно между группами, повторно стимулированная секреция TNF α была достоверно ниже в группе розувастатина по сравнению с группами аторвастатина и без статинов.

Для оценки взаимосвязи воспалительного ответа моноцитов и традиционных факторов риска ССЗ на фоне терапии статинами был проведен корреляционный анализ. В группе аторвастатина выявлена корреляция базальной секреции TNF α с уровнем общего холестерина и ЛПНП, R = 0,589, p = 0,006 и R = 0,489, p = 0,034 соответственно. В группе розувастатина выявлена отри-

цательная корреляция секреции IL-1 β с уровнем ЛПВП в сыворотке крови, R = 0,464, p = 0,039.

Результаты настоящего исследования демонстрируют противовоспалительную эффективность статинов, которая выражается в подавлении секреции противовоспалительных цитокинов, культивируемыми макрофагами пациентов с атеросклерозом, причем в группе розувастатина показано статистически значимое снижение секреции в отличие от группы аторвастатина, в которой результаты не достигли статистической достоверности. В другом исследовании, направленном на сравнение эффективности липофильных и гидрофильных статинов, также показано значимое снижение секреции провоспалительных цитокинов в модели *in vitro*, при этом аторвастатин был достоверно более эффективен [9]. Однако исследование проводилось на первичной культуре моноцитов-макрофагов, полученных от здоровых доноров. Секреция цитокинов, инду-

цированная ЛПС, определялась после инкубации клеток со статинами, т. е. данный метод не учитывает особенностей воспалительной активации моноцитов у пациентов с атеросклерозом.

Ранее было показано, что статины вызывают различные провоспалительные реакции на клеточных и животных моделях. Липофильные статины, в частности аторвастатин, влияют на регуляторные пути в моноцитах, которые контролируют продукцию воспалительных цитокинов [2, 5]. Одним из механизмов противовоспалительного действия аторвастатина является ингибирование функции инфламмосом NLRP3, которые являются источником медиаторов воспаления, в частности провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β [4]. В других исследованиях показано, что в моноцитах пациентов с атеросклерозом на фоне терапии розувастатином значимо повышена экспрессия маркеров поляризации макрофагов по M2-фенотипу, в частности противовоспалительных медиаторов CCL18 и IL-10 [12].

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют противовоспалительную эффективность статинов, выражающуюся в снижении секреции провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β культивируемыми моноцитами/макрофагами пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, получающих терапию аторвастатином и розувастатином, по сравнению с пациентами с атеросклерозом, не получавшими терапию статинами. При этом наиболее выраженное и статистически достоверное снижение секреции TNF α и IL-1 β наблюдалось в группе пациентов, получающих розувастатин. Таким образом, розувастатин можно рассматривать как препарат выбора для патогенетической терапии и профилактики атеросклероза и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, однако требуются дополнительные исследования с большим количеством участников, более длительным сроком терапии и более широким спектром исследуемых цитокинов.

Список литературы / References

1. Hutton M., Frazer M., Lin A., Patel S., Misra A. New targets in atherosclerosis: vascular smooth muscle cell plasticity and macrophage polarity. *Clin. Ther.* 2023, Vol. 45, no. 11, pp. 1047-1054.
2. Jinnouchi H., Guo L., Sakamoto A., Torii S., Sato Y., Cornelissen A., Kuntz S., Paek K.H., Fernandez R., Fuller D., Gadhoke N., Surve D., Romero M., Kolodgie F.D., Virmani R., Finn A.V. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2020, Vol. 77, no. 10, pp. 1919-1932.
3. Kauerova S., Bartuskova H., Muffova B., Janousek L., Froncek J., Petras M., Poledne R., Kralova Lesna I. Statins directly influence the polarization of adipose tissue macrophages: a role in chronic inflammation. *Biomedicines*. 2021, Vol. 9, no. 2, 211. doi: 10.33
4. Koushki K., Shahbaz S.K., Mashayekhi K., Sadeghi M., Zayeri Z.D., Taba M.Y., Banach M., Al-Rasadi K., Johnston T.P., Sahebkar A. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2021, Vol. 60, no. 2, pp. 175-199.
5. Lin P., Ji H.H., Li Y.J., Guo S.D. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy. *Front. Mol. Biosci.*, 2021, Vol. 8, 679797. doi: 10.3389/fmolb.2021.679797.
6. Nikiforov N.G., Kirichenko T.V., Kubekina M.V., Chegodaev Y.S., Zhuravlev A.D., Ilchuk L.A., Nikolaeva M.A., Arefieva A.S., Popov M.A., Verkhova S.S., Bagheri Ekta M., Orekhov A.N. Macrophages derived from LPS-stimulated monocytes from individuals with subclinical atherosclerosis were characterized by increased pro-inflammatory activity. *Cytokine*, 2023, Vol. 172, 156411. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156411.
7. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ. Res.*, 2017, Vol. 120, no. 1, pp. 229-243.
8. Pedersen T.R. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2010, Vol. 10, no. 1, pp. 10-17.
9. Ruleva N.Y., Radyukhina N.V., Zubkova E.S., Filatova A.Y., Aref'eva T.I. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase (statins) suppress differentiation and reduce LPS/IFN γ -induced cytokine production in human monocyte/macrophage culture. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2020, Vol. 170, no. 2, p. 236-240.
10. Singh M., McEvoy J.W., Khan S.U., Wood D.A., Graham I.M., Blumenthal R.S., Mishra A.K., Michos E.D. Comparison of transatlantic approaches to lipid management: The AHA/ACC/multisociety guidelines vs the ESC/EAS Guidelines. *Mayo Clin. Proc.*, 2020, Vol. 95, no. 5, pp. 998-1014.

11. Zhang T., Pang C., Xu M., Zhao Q., Hu Z., Jiang X., Guo M. The role of immune system in atherosclerosis: Molecular mechanisms, controversies, and future possibilities. *Hum. Immunol.*, 2024, Vol. 85, no. 2, 110765. doi: 10.1016/j.humimm.2024.110765.
12. Zhang X., Qin Y., Wan X., Liu H., Lv C., Ruan W., He L., Lu L., Guo X. Rosuvastatin exerts anti-atherosclerotic effects by improving macrophage-related foam cell formation and polarization conversion via mediating autophagic activities. *J. Transl. Med.*, 2021, Vol. 19, no. 1, 62. doi: 10.1186/s12967-021-02727-3.

Авторы:

Кириченко Т.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Юдина И.Ю. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

Лукина М.В. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач — клинический фармаколог Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

Authors:

Kirichenko T.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Research Associate, Laboratory of Medical Genetics, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Yudina I.Yu., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Lukina M.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, clinical pharmacologist of the University Clinical Hospital No. 1, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Андрущишина Т.Б. — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач — клинический фармаколог Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

Живодерников И.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Маркина Ю.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Andrushchishina T.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, clinical pharmacologist of the University Clinical Hospital No. 1, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Zhivodernikov I.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Markina Yu.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.03.2024
Принята к печати 01.04.2024

Received 29.03.2024
Accepted 01.04.2024