

Особенности воспалительного ответа моноцитов у пациентов с ранним развитием ИБС

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0006

© Т.В. Блохина¹, Т.В. Кириченко^{1,2}, Ю.В. Маркина², У.С. Хованцева², С.Г. Козлов¹, И.С. Мельников¹, С.А. Базанович¹

¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

² ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», Москва

Для цитирования: Блохина Татьяна Владимировна – ORCID 0009-0006-1870-0314, Кириченко Татьяна Владимировна – ORCID 0000-0002-2899-9202, Маркина Юлия Владимировна – ORCID 0000-0002-3781-6340, Хованцева Ульяна Сергеевна – ORCID 0000-0002-2875-6999, Козлов Сергей Геннадьевич – ORCID 0000-0001-8800-1670, Мельников Иван Сергеевич – ORCID 0000-0001-5241-3091, Базанович Сергей Александрович – ORCID 0000-0001-5504-8122. Особенности воспалительного ответа моноцитов у пациентов с ранним развитием ИБС. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;3(56):65–72. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0006.

Абстракт

Цель. Нарушение воспалительного ответа моноцитов/макрофагов является важным механизмом в патогенезе атеросклероза, лежащего в основе ИБС. Целью настоящего исследования явилось изучение секреции воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами у пациентов с ранним развитием ИБС.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента, в том числе 38 больных с рано возникшей ИБС и 35 пациентов без ИБС, сопоставимых по полу и возрасту. Первичную культуру CD14+ моноцитов получали методом иммуномагнитной сепарации. Для стимуляции воспалительного ответа добавляли в культуру клеток липополисахарид (ЛПС) на 24 ч на 1 и 6 сутки. Базальную и ЛПС-стимулированную секрецию цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1 оценивали методом иммуноферментного анализа на 2 и 7 сутки культивирования. Для определения показателей, независимо связанных с наличием ИБС, и оценки выраженности такой связи был выполнен логистический регрессионный анализ.

Результаты. Уровень базальной секреции ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, МСР-1 был выше у больных ИБС по сравнению с пациентами контрольной группы. Уровни повторно стимулированной секреции ФНО-α и уровни ЛПС-стимулированной и повторно стимулированной секреции ИЛ-1β на вторые и шестые сутки также были выше у больных ИБС. Уровни стимулированной секреции ИЛ-6 не имели различий у больных ИБС и у пациентов контрольной группы. Ни базальная, ни стимулированная секреция ИЛ-8 не отличалась у пациентов обеих групп. ЛПС-стимулированная секреция МСР-1 на вторые сутки также не отличалась у пациентов обеих групп. Повторно стимулированная секреция МСР-1 была выше у больных ИБС. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что уровни секреции ИЛ-1β и ИЛ-6 являются независимыми предикторами

наличия рано возникшей ИБС наряду с курением, индексом массы тела и уровнем холестерина ЛВП в сыворотке крови.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о провоспалительной активации моноцитов/макрофагов у больных с рано возникшей ИБС, что проявлялось в повышении базальной и индуцированной секреции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1 и в меньшей степени ИЛ-6.

Ключевые слова: ИБС, моноциты, воспалительные цитокины, иммунная толерантность.

Features of the inflammatory response of monocytes in patients with premature coronary artery disease

© T.V. Blokhina¹, T.V. Kirichenko^{1,2}, Yu.V. Markina², U.S. Khovantseva², S.G. Kozlov¹, I.S. Melnikov¹
S.A. Bazanovich¹

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

*For citation: Blokhina Tatyana Vladimirovna – ORCID 0009-0006-1870-0314, Kirichenko Tatyana Vladimirovna – ORCID 0000-0002-2899-9202, Markina Yulia Vladimirovna – ORCID 0000-0002-3781-6340, Khovantseva Ulyana Sergeevna – ORCID 0000-0002-2875-6999, Kozlov Sergey Gennadievich – ORCID 0000-0001-8800-1670, Melnikov Ivan Sergeevich – ORCID 0000-0001-5241-3091, Bazanovich Sergey Alexandrovich – ORCID 0000-0001-5504-8122. Features of the inflammatory response of monocytes in patients with premature coronary artery disease. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;3(56):65–72. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0006.*

Abstract

Objective. Impaired monocyte/macrophage inflammatory response is an important mechanism in the pathogenesis of atherosclerosis. The aim of the study was to investigate the secretion of inflammatory cytokines by cultured monocytes/macrophages from patients with premature coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. The study included 73 people: 38 patients with CAD, 35 patients without CAD, matched by gender and age. A primary culture of CD14+ monocytes was obtained by immunomagnetic separation. To stimulate the inflammatory response, LPS was added to the cell culture for 24 hours on days 1 and 6. Basal and LPS-stimulated secretion of the cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and MCP-1 was assessed by ELISA on days 2 and 7 of cultivation. Logistic regression analysis was performed to assess the role of the inflammatory response of monocytes along with traditional cardiovascular risk factors in the development of CAD.

Results. The levels of basal secretion of TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1 were higher in patients with CAD compared to participants in the control group. The level of re-stimulated secretion of TNF- α and levels of LPS-stimulated and re-stimulated secretion of IL-1 on the second and sixth days also were higher in the group with CAD. Levels of stimulated IL-6 secretion didn't differ between the groups. Neither basal nor stimulated secretion of IL-8 differed between the CAD and control groups. LPS-stimulated MCP-1 secretion on the second day did not differ in CAD and control group. Restimulated MCP-1 secretion was higher in the CAD group. The results of logistic regression analysis showed that the secretion of IL-1 β and IL-6 is independent predictor of the premature CAD, along with smoking, body mass index and serum HDL cholesterol levels.

Conclusion. Thus, the study revealed pro-inflammatory activation of monocytes/macrophages in patients with premature CAD, which consists of an increase in the basal and induced secretion of inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , MCP-1 and, to a lesser extent, IL-6.

Keywords: premature coronary artery disease, monocytes, inflammatory cytokines, immune tolerance.

Received/Поступила: 21.03.2024

Review received/Рецензия получена: 25.04.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Введение

Воспаление является одним из важнейших механизмов развития атеросклероза, лежащего в основе ишемической болезни сердца (ИБС). Моноциты – ключевые клетки воспаления, которые принимают участие на всех этапах его развития [1]. Ранее была продемонстрирована провоспалительная активация моноцитов при атеросклерозе [2]. Целью настоящего исследования явилась оценка секреции воспалительных цитокинов, культивируемых моноцитами/макрофагами, у пациентов с рано возникшей ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 73 пациента: 38 больных с рано возникшей стабильной ИБС, в том числе 30 мужчин в возрасте до 55 лет с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 8 женщин в возрасте до 65 лет с манифестацией ИБС до 60 лет, у которых при коронароангиографии (КАГ) или компьютерной томографической ангиографии (КТА) коронарных артерий было выявлено их гемодинамически значимое поражение; 35 пациентов контрольной группы, в том числе 19 мужчин в возрасте до 55 лет и 16 женщин в возрасте до 65 лет, у которых отсутствовали клинические проявления ИБС и не было выявлено стенозирующего коронарного атеросклероза при КАГ или КТА коронарных артерий. Показания для проведения КАГ или КТА коронарных артерий у пациентов контрольной группы определялись их лечащими врачами. Гемодинамически значимым считали поражение коронарных артерий, приводящее к уменьшению диаметра просвета ствола левой коронарной артерии и/или магистральной коронарной артерии (передней нисходящей, огибающей, правой) и/или ветви второго порядка диаметром >2 мм на 50% и более [3].

В исследование не включались мужчины старше 55 лет и женщины старше 65 лет; пациенты с семейной гиперхолестеринемией, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >4,9 ммоль/л, нестабильной стенокардией, в первые 2 месяца после инфаркта миокарда (ИМ), коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства; с наличием вируса иммунодефицита человека, гепатита, сифилиса; пациенты со злокачественными

новообразованиями; с клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания в течение двух предшествующих месяцев.

Всем участникам исследования было проведено обследование с оценкой традиционных факторов риска ИБС, КТА коронарных артерий или КАГ. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ 28.11.2022 г. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964 г. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование секреции провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов

Забор крови осуществляли из локтевой вены в вакуумные пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson, США), содержащие этилендиаминуксусную кислоту (1,6 мг на 1 мл крови) и ингибитор протеаз апротинин (50КМЕ на 1 мл крови). Все эксперименты проводились в течение 2 часов после забора крови.

Уровень базальной и стимулированной секреции воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) оценивали в первичной культуре моноцитов больных с ИБС и пациентов контрольной группы. Из цельной крови всех участников исследования была получена лейкоцитарная фракция клеток крови методом центрифугирования в градиенте фиколла с последующим выделением клеток CD14+ с использованием колонок для иммуномагнитной сепарации и парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec, США). Выделенные клетки культивировали в двух лунках культурального планшета в количестве 500 000 клеток на лунку в 0,5 мл культуральной среды X-VIVO (Lonza, Германия) в CO₂-инкубаторе при 37 °C в течение 24 часов. В первой лунке оценивали базальную секрецию воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами. Во вторую лунку добавляли бактериальный липополисахарид (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл для стимуляции воспалительного ответа. Образцы культуральной жидкости получали через 24 часа для определения спонтанной и ЛПС-стимулированной секреции воспалительных

цитокинов. После 5 суток «отдыха» проводили повторную ЛПС-стимуляцию клеток второй лунки в течение 24 часов для оценки толерантности иммунного ответа. Концентрацию воспалительных цитокинов в образцах культуральной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов DuoSet ELISA (R&D Systems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics v. 27.0 (SPSS Inc., США) и Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Собранные количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро-Уилка W (Shapiro-Wilk's W test). Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерий Манна-Уитни – при сравнении количественных признаков в двух независимых группах. Логистический регрессионный анализ использовался для обнаружения независимых факторов риска, связанных с повышенной вероятностью выявления ИБС у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин в возрасте до 65 лет. Включаемые в регрессионную модель показатели определяли при помощи критерия Вальда. Для оценки качества модели использовали критерий согласия Хосмера-Лемешева, R2 Нэйджелкерка и ROC-анализ. Результаты проведенного ROC-анализа, а также критерий Юдена использовали для вычисления оптимальной точки отсечения.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Пациенты с ранним развитием ИБС чаще страдали артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), чаще курили, чаще имели повышенный уровень ХС ЛНП и имели более высокий индекс массы тела (ИМТ).

В таблице 2 представлены результаты измерения концентрации цитокинов в первичной культуре моноцитов вошедших в исследование пациентов. Больные с ранним развитием ИБС по сравнению с пациентами контрольной группы имели более высокую базальную секрецию ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и MCP-1. Больные с ранним развитием ИБС также имели более высокую ЛПС-стимулированную секрецию ИЛ-1 β на вторые сутки и ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1 на шестые сутки. Ни базальная, ни стимулированная секреция ИЛ-8 не имели различий среди больных ИБС и пациентов контрольной группы.

Для определения показателей, независимо связанных с наличием рано возникшей ИБС, и оценки выраженности связи, был выполнен логистический регрессионный анализ. На основании данных корреляционной матрицы (дополнительные материалы) из анализа были исключены показатели, не влияющие на исход (отнесение в группу больных ИБС) или влияющие на исход опосредованно через другие показатели. В однофакторный логистический регрессионный анализ в качестве вероятных предикторов наличия рано возникшей ИБС вошли пол, курение, ИМТ, АГ, СД, уровень моноцитов, нейтрофилов, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, MCP-1, ХС ЛВП. В результате отбора, согласно критерию Вальда ($p < 0,05$), курение, ИМТ, уровни ХС ЛВП, ИЛ-1 β и ИЛ-6 включили в многофакторную регрессионную модель (табл. 3). Результат теста Хосмера-Лемешева для полученной модели

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатели	С ранним развитием ИБС (n=38)	Контрольная группа (n=35)	p
Возраст, годы	54 [50; 55]	52 [46; 59]	0,588
Мужчины/женщины	30 (79%)/8 (21%)	19 (54%)/16 (46%)	0,05
Артериальная гипертензия	34 (94%)	19 (54%)	<0,001
Сахарный диабет	15 (42%)	0	<0,001
Курение	24 (67%)	8 (23%)	<0,001
Неблагоприятная наследственность в отношении ИБС	11 (31%)	8 (23%)	0,427
ХС ЛНП >3 ммоль/л	35 (92%)	16 (46%)	<0,001
ХС ЛВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	21 (55%)	24 (69%)	0,168
Ожирение ИМТ, кг/м ²	8 (21%); 28 [27; 29]	5 (14%); 6 [24; 28]	0,66; 0,005

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХС – холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me [Q₁; Q₃]).

составил 0,129, R2 Нэйджелкерка – 0,557. Таким образом, тест Хосмера-Лемешева показывает, что наблюдаемая частота событий соответствует ожидаемой частоте событий в подгруппах модельной популяции, а R2 Нэйджелкерка показывает, что модель приемлема для использования.

ROC-анализ полученной модели продемонстрировал площадь под кривой (AUC) $0,88 \pm 0,045$ (95% ДИ: 0,79-0,97), $p < 0,001$. Модель верно классифицировала 85,3% пациентов с чувствительностью 90,3% и специфичностью 81,1% при пороге отсечения 0,61 (рис. 1).

Причины раннего возникновения ИБС остаются невыясненными и не обусловлены только наличием

традиционных факторов риска. Воспаление играет важную роль на всех стадиях развития атеросклероза. В связи с этим в последние годы интенсивно изучаются процессы, происходящие при развитии воспалительной реакции, в попытке прогнозирования и поиска новых способов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В результате настоящего исследования выявлена провоспалительная активация моноцитов/макрофагов у пациентов с рано возникшей ИБС, которая заключается в повышении базальной и индуцированной секреции воспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , MCP-1 и в меньшей степени – ИЛ-6. Результаты логистического регрессионного анализа показали,

Таблица 2. Секреция воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами

Секреция цитокина, пг/мл		С ранним развитием ИБС (n=38)	Контрольная группа (n=35)	p
ФНО- α	Базальная секреция	228 [216; 239]	192 [138; 213]	<0,001
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	3780 [2801; 5882]	3578 [2376; 4694]	0,25
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	239 [215; 289]	186 [151; 206]	<0,001
ИЛ-1 β	Базальная секреция	181 [134; 194]	110 [104; 154]	<0,001
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	1536 [968; 1890]	858 [724; 1070]	<0,001
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	108 [93; 118]	87 [71; 101]	0,001
ИЛ-6	Базальная секреция	327 [303; 451]	301 [271; 370]	0,006
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	27879 [8674; 40646]	33397 [26839; 37803]	0,136
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	1213 [1101; 2114]	1542 [1070; 2077]	0,833
ИЛ-8	Базальная секреция	7057 [4840; 9102]	5910 [4555; 7805]	0,200
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	202035 [182065; 212726]	162656 [147135; 212360]	0,09
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	20111 [12130; 23951]	20217 [12769; 28073]	0,649
MCP-1	Базальная секреция	3092 [2103; 4771]	1923 [1486; 2539]	<0,001
	1 стимуляция ЛПС (2-е сут)	39240 [16253; 70233]	31526 [20192; 55952]	0,624
	2 стимуляция ЛПС (6-е сут)	10173 [2813; 23221]	2910 [1764; 4097]	0,003

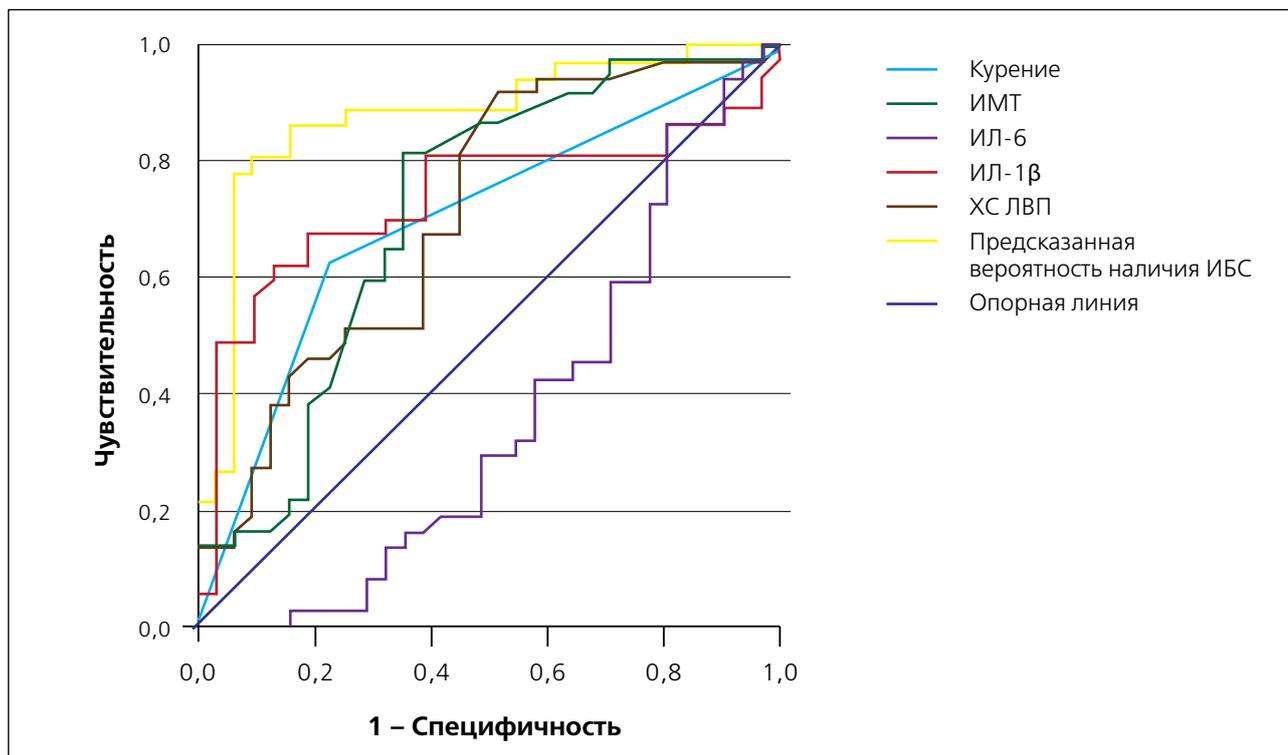
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1 β – интерлейкин-1 β , ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-8 – интерлейкин-8, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1. Данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me [Q₁; Q₃]).

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа независимых предикторов наличия рано возникшей ИБС

Показатель	β	MSE	Вальд	ОШ (95% ДИ)	p
Курение	1,427	0,763	3,495	4,166 (0,933-18,594)	0,062
ИМТ	0,225	0,099	5,15	1,252 (1,031-1,52)	0,023
ХС ЛВП	-1,233	0,589	4,383	0,291 (0,092-0,924)	0,036
ИЛ-1 β	0,020	0,009	5,471	1,021 (1,003-1,038)	0,019
ИЛ-6	0,006	0,003	3,698	1,006 (1,001-1,011)	0,054
Константа	-9,835	3,575	7,569	0,000	0,006

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИЛ – интерлейкин; β – коэффициент; MSE – среднеквадратичная ошибка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. ROC-анализ многофакторной логистической регрессионной модели. Приведены кривые для каждого из включенных в модель показателей в отдельности и для всей модели (предсказанная вероятность наличия рано возникшей ИБС)



что уровни секреции ИЛ-1 β и ИЛ-6 являются независимыми предикторами наличия рано возникшей ИБС, наряду с курением, индексом массы тела и уровнем ХС ЛВП.

Исследования, касающиеся связи между рано возникшей ИБС и интерлейкинами, немногочисленны и оценивали связь их уровня с рано возникшей ИБС. В экспериментах на клеточных культурах показано, что стимуляция ЛПС приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами/макрофагами и способствует образованию пенистых клеток [4]. ИЛ-1 β играет важную роль в патогенезе ИБС. Наблюдается увеличение синтеза этого цитокина в атеросклеротических бляшках в дополнение к высоким концентрациям ИЛ-1 β в сыворотке крови больных ИБС [5]. Кроме того, ИЛ-1 β принимает участие в атерогенезе посредством влияния на метаболизм липидов, активации пролиферации гладкомышечных клеток и усиления прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток [5, 6]. Показана связь ИЛ-1 β с ИМ [7, 8] и ИБС [9, 10]. Исследование CANTOS продемонстрировало, что моноклональные антитела к ИЛ-1 β снижают риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, перенесших ИМ [11]. Показано, что ИЛ-6 является независимым фактором риска развития острого ИМ [12]. Высокие значения циркулирующего ИЛ-6 являются прогностическим маркером увеличения летальности у лиц с нестабильной ИБС независимо от других факторов,

таких как тропонин Т и С-реактивный белок (СРБ) [13]. ФНО- α участвует в атерогенезе посредством синтеза белков острой фазы воспаления, таких как СРБ, и воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также способствует рекрутированию и инфильтрации макрофагов/моноцитов в субэндотелий артерий и снижению активности липопротеидлипазы [14].

При инициации и прогрессировании атеросклероза МСР-1 активирует транспорт моноцитов через эндотелий [15]. После связывания со своим рецептором, экспрессируемым на моноцитах, он направляет эти клетки в субэндотелиальное пространство, что считается одним из самых ранних этапов атерогенеза [16]. Дефицит МСР-1 приводит к резкому замедлению роста бляшек. Наоборот, избыточной экспрессии МСР-1 миелоидным компартментом достаточно, чтобы усугубить прогрессирование атеросклероза [5]. При анализе атеросклеротических бляшек у 1199 пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, была выявлена связь между уровнями МСР-1 в бляшках и нестабильностью бляшек. Высокие уровни МСР-1 были связаны с более высоким содержанием макрофагов, более крупным липидным ядром, внутрибляшечным кровоизлиянием, более низким содержанием гладкомышечных клеток и коллагена, т.е. множеством характеристик, которые делают бляшки более уязвимыми к разрыву [17]. В недавнем исследовании, включавшем 8293 человека, среди всех протестированного 41 цитокина

генетически детерминированные уровни МСР-1 показали наиболее сильную связь с ишемическим инсультом, ИБС и ИМ [18]. В серии метаанализов семи популяционных когорт, включающих 21 401 человека среднего возраста, не страдавшего сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), повышенные уровни МСР-1 были ассоциированы с возникновением ишемического инсульта и ИБС, а также с летальностью от ССЗ даже после поправки на традиционные факторы риска и уровни ИЛ-6 и СРБ [19, 20].

Результаты настоящего исследования демонстрируют ключевую роль клеток врожденного иммунитета в развитии хронического воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС и позволяют рассматривать факторы, вызванные нарушением функции макрофагов, в частности хемотаксис воспалительных клеток в область развития атеросклеротических поражений, секрецию воспалительных цитокинов, окислительный стресс, как важные терапевтические мишени для разработки новых стратегий патогенетической терапии и профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, Грант № 22-15-00134.

Financing

The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, Grant No. 22-15-00134.

Список литературы / References

1. Dash SP, Gupta S, Sarangi PP. Monocytes and macrophages: Origin, homing, differentiation, and functionality during inflammation. *Heliyon*. 2024;10(8):e29686. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29686.
2. Nikiforov NG, Wetzker R, Kubekina MV, Petukhova AV, Kirichenko TV, Orekhov AN. Trained Circulating Monocytes in Atherosclerosis: Ex Vivo Model Approach. *Front Pharmacol*. 2019;10:725. doi: 10.3389/fphar.2019.00725.
3. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164:547-552.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.007.
4. Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG, Riksen NP. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1731-1738. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303887.
5. Kim KW, Ivanov S, Williams JW. Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis. *Cells*. 2020;10:15. doi: 10.3390/cells10010015.
6. Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1986;78:1432-1438.
7. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gattone M, Pezzini A, Assanelli D, Lorenzet R, et al.; IGIGI Investigators. Polymorphisms of the interleukin-1beta gene affect the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age and the response of mononuclear cells to stimulation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:222-227. doi: 10.1161/01.ATV.0000150039.60906.02.
8. de Gaetano M, Quacquarello G, Di Castelnuovo A, Nowak N, Dorn J, Donati MB, et al. Haplotypes and haplotype-pairs of IL-1 beta and IL-6 genes and risk of non fatal myocardial infarction in the Western New York Acute MI Study. *Thromb Haemost*. 2011;106:1231-1233. doi: 10.1160/TH11-06-0377.
9. Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, Rogus J, Huttner K, Clopton P, et al. Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a). *JACC*. 2014;63:1724-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.030.
10. Waebre T, Yndestad A, Smith C, Haug T, Tunheim SH, Gullestad L, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 2004;109:1966-1972. doi: 10.1161/01.CIR.0000125700.33637.B1.

11. Crossman D, Rothman A. The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study trial. *J Thor Dis.* 2017;9(12):4922-4925. doi: 10.21037/jtd.2017.11.96.
12. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-1772. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1767.
13. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351:2599-2610. doi: 10.1056/NEJMoa040967.
14. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12906. doi: 10.3390/ijms232112906.
15. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interf Cytokine Res.* 2009;29:313-326. doi: 10.1089/jir.2008.0027.
16. Amasyali B, Kose S, Kursaklioglu H, Barcin C, Kilic A. Monocyte chemoattractant protein-1 in acute coronary syndromes: complex vicious interaction. *Int J Cardiol.* 2009;136:356-357. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.080.
17. Georgakis MK, van der Laan SW, Asare Y, Mekke JM, Haitjema S, Schoneveld AH, et al. Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41:2038-2048. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316091.
18. Georgakis MK, Gill D, Rannikmäe K, Traylor M, Anderson CD, Lee JM, et al. Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke. *Circulation.* 2019;139:256-268. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905.
19. Georgakis MK, Malik R, Björkbacka H, Pana TA, Demissie S, Ayers C, et al. Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Risk of Stroke: Meta-Analysis of Population-Based Studies Involving 17180 Individuals. *Circ Res.* 2019;125:773-782. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315380.
20. Georgakis MK, de Lemos JA, Ayers C, Wang B, Björkbacka H, Pana TA, et al. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels With Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Cardiol.* 2021;6:587-592. doi: 10.1001/jamacardio.2020.5392.