



УДК 616.13-004.6-036.1

Н.А. ЦИБУЛЬКИН¹, Г.В. ТУХВАТУЛЛИНА², В.Н. ЦИБУЛЬКИНА³, А.И. АБДРАХМАНОВА¹¹Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36²МСЧ МВД по РТ, Клинический госпиталь, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 132³Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза

Цибулькин Николай Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, тел. (843) 261-74-11, e-mail: kldkgma@mail.ru

Тухватуллина Галина Владимировна – заведующая клинико-диагностической лабораторией, тел. +7-917-904-41-28, e-mail: galatuhvatullina@mail.ru

Цибулькина Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, тел. (843) 231-20-87, e-mail: vera.tsybulkina@mail.ru

Абрахманова Алсу Ильдусовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечнососудистой хирургии, тел. +7-917-922-66-29, e-mail: alsuchaa@mail.ru

Атеросклероз является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах. Он характеризуется типичной картиной структурных изменений в стенках артерий, выявляемой морфологическими, ультразвуковыми и рентгеноконтрастными методами. Результаты последних экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что помимо характерной морфологической картины, атеросклероз демонстрирует важный компонент патогенеза, объединяющий все клинические формы и отражающийся в профиле лабораторных показателей. Таковым является воспалительный процесс, присутствующий в месте развития атеросклеротической бляшки, но также имеющий и системные проявления. Воспаление представляет собой ключевой патогенетический механизм, который опосредует трансформацию факторов риска в морфологические изменения и клиническую симптоматику. С современных позиций атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием, с течением времени приводящим к развитию ряда органоспецифических осложнений. Эти осложнения рассматриваются как самостоятельные нозологические формы.

Ключевые слова: атеросклероз, патогенез, воспаление, медиаторы воспаления.

N.A. TSIBULKIN¹, G.V. TUKHVATULLINA², V.N. TSIBULKINA^{3,4}, A.I. ABDRAKHMANOVA¹¹Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012²Occupational health facility of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation of the Republic of Tatarstan, Clinical hospital, 132 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064³Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

Inflammatory mechanisms in pathogenesis of atherosclerosis

Tsybulkin N.A. – Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery, tel. (843) 261-74-11, e-mail: kldkgma@mail.ru

Tukhavatullina G.V. – Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, tel. +7-917-904-41-28, e-mail: galatuhvatullina@mail.ru

Tsybulkina V.N. – D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of clinical immunology and allergology, tel. (843) 231-20-87, e-mail: vera.tsybulkina@mail.ru

Abdrakhmanova A.I. – Cand. Med.S c., Associate Professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery, tel. +7-917-922-6629, e-mail: alsuchaa@mail.ru

Atherosclerosis is one of the most widespread diseases in developed countries. It is characterised by a typical picture of structural changes in walls of arteries, which can be diagnosed by morphological, ultrasonic and roentgen contrast methods. The results of the last experimental and clinical studies show that except for characteristic morphological picture, atherosclerosis indicates an important component of pathogenesis that unites all the clinical forms and that is reflected in profile of laboratory parameters. This is the inflammatory process that is present on site of an atherosclerotic plaque and also has systemic symptoms. Inflammation represents the key pathogenetic mechanism which mediates realization of risk factors in morphological changes and clinical symptoms. As for contemporary situation, atherosclerosis is a chronic inflammatory disease that eventually leads to a variety of development of organo-specific complications. These complications are considered as independent nosological forms.

Key words: atherosclerosis, pathogenesis, inflammation, inflammatory mediators.

Патогенетическая концепция

Атеросклероз, как нозологическая форма, не имеет, по существу, собственной симптоматики, а проявляется в виде органоспецифической картины острой или хронической артериальной недостаточности, которая приводит к ишемической дисфункции органа или некрозу тканей. Рассмотрение патогенеза атеросклероза нередко сводится к факторам сердечно-сосудистого риска, которые могут быть модифицированы образом жизни или профилактическим лечением. Однако современные данные указывают, что атеросклероз имеет более сложный патогенетический механизм, который объединяет и реализует факторы риска. Его основными, неразрывно связанными элементами являются гиперлипидемия и хроническое воспаление. По сути, атеросклероз это хроническое бессимптомное воспалительное заболевание, проявляющееся со временем клиникой органоспецифических ишемических осложнений. Его симптомы есть проявление не основного заболевания, а его осложнений. Эти осложнения привычно рассматриваются как самостоятельные нозологические формы (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь), тогда как их первопричина, сам атеросклероз, отходит на второй план. Примером может служить представление о том, что ИБС лечится статинами, хотя понятно, что ими осуществляется профилактика атеросклероза.

Воспаление при атеросклерозе представляет собой не сопутствующий феномен, а ключевой элемент патогенеза, без которого известные факторы риска во многом потеряли бы свое значение [1]. Лабораторная диагностика при атеросклерозе и его осложнениях включает выявление гиперлипидемии, которая в сочетании с относительной гиперкоагуляцией определяет повышение сердечно-сосудистого риска. Однако экспериментальные данные показали, что ключевым фактором в долгосрочной реализации этиологического потенциала гиперлипидемии является именно системный воспалительный компонент, тогда как уровень коагуляции определяет развитие острых форм осложнений атеросклероза [2]. Существенно, что аналогичная картина системного воспаления характерна и для состояний, являющихся признанными факторами риска атеросклеротических осложнений, как например, сахарный диабет II типа, ожирение, метаболический синдром. Если учесть ведущую роль системного воспаления в атерогенезе, то данные заболевания окажутся не столько факторами риска, сколько непосредственными элементами патогенеза атеросклероза. Помимо характерных биохимических нарушений (повышения липидов, глюкозы и пр.), которые прямо влияют на атерогенез, эти заболевания создают длительное и стойкое повышение воспалительного фона в масштабе всего организма.

Атерогенез и воспаление

Начальные явления атеросклероза включают локальные скопления липидов в стенке сосудов артериального русла под эндотелием [3]. Повреждение интимы, связанное с накоплением липидов, вызывает местную воспалительную реакцию и привлечение макрофагов. С течением воспаления, макрофаги занимают все большую долю среди клеточных компонентов стенки сосуда. Их привлечение способствует окислительное и ферментное модифицирование накопленных в интима липидов, которые являются объектом фагоцитоза и могут стимулировать воспалительную активность макрофагов [4]. Местное воспаление усиливается по мере накопления липидов и дальнейшего привлечения воспалительных клеток в очаг атерогенеза. Структура сосудистой стенки там становится менее плотной, а эндотелий заменяется соединительнотканной пластинкой (крышкой), которая вдаётся в просвет сосуда и становится нестабильной бляшкой [5]. Механические воздействия, гемодинамическая нагрузка, турбулентность тока крови могут способствовать разрушению крышки и вскрытию находящихся под ней липидных компонентов. Нарушение целостности сосудистой стенки и вскрытие липидного содержимого вызывает агрегацию тромбоцитов и тромбообразование на поврежденном участке. Быстро возникает тромб, закрывающий сосудистое повреждение, но нарушающий кровоток дистальнее места повреждения, что приводит к острой ишемии тканей по ходу данной артерии.

Однако воспаление инициирует и обратный процесс: в стенке поврежденного сосуда происходит накопление гладкомышечных клеток, что укрепляет структуру стенки, повышает ее плотность и стабилизирует бляшку. Также происходит накопление коллагена и изменение структуры межклеточного матрикса. Развивается ремоделирование сосудистой стенки. Это проявляется утолщением слоев, ближайших к просвету сосуда, интимы и меди, которые образуют комплекс, визуализируемый при ультразвуковом исследовании. Повышение плотности стенки и стабилизация бляшки приводят к более медленному, но неуклонно прогрессирующему перекрытию все большей площади просвета сосуда. В результате формируется выраженная стабильная бляшка, вызывающая стойкое ограничение кровотока (хроническую ишемию). Ремоделирование сосудистой стенки в виде утолщения комплекса «интима-медиа» также является результатом воспаления в зоне начального повреждения, но в патогенезе атеросклероза имеет иное значение. Стабильные бляшки, ограничивая кровоток, ускоряют движение крови в области стеноза, а структурой своей поверхности не способствуют агрегации тромбоцитов, что делает их участие в развитии острого тромбоза маловероятным. Таким образом,



при прогрессировании атеросклероза наблюдается сочетание двух противоположных процессов, являющихся следствием одной и той же причины, воспалительной реакции в стенке сосуда, но имеющих отчасти сонаправленное, а отчасти противоположное действие на морфологию бляшки и течение заболевания.

Роль инфекции в атерогенезе

Накопление липидов в сосудистой стенке вызывает активацию эндотелиальных клеток и экспрессию ими молекул адгезии, что способствует накоплению в субэндотелиальном пространстве активированных макрофагов. Генетическая модификация молекул адгезии, снижающая их функциональную активность, в лабораторных моделях атеросклероза снижала содержание макрофагов в зоне формирующейся бляшки и замедляла развитие атеросклероза, хотя и не предотвращала его полностью. Скопление липидов вызывает локальную активацию макрофагов, которые способны идентифицировать и фагоцитировать измененные формы липопротеидов низкой плотности, содержащиеся в первоначальных липидных депозитах. Обнаружение на макрофагах рецепторов к измененным формам липидов свидетельствует об активации этих клеток. Активированные макрофаги также экспрессируют рецепторы, способные связывать бактерии, которые могут оказаться в зоне атерогенеза. Этот феномен представляется важным с точки зрения возможного участия инфекционных заболеваний в прогрессировании атеросклероза [6]. Кандидатами на роль «атерогенной» флоры являются атипичные возбудители типа хламидий и микоплазм, а также хронические вирусные инфекции. В частности, атеросклероз ассоциирован с цитомегаловирусом, *Chlamydia pneumoniae*, микрофлорой периодонта (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*), а также с *Helicobacter pylori* [7]. Их присутствие способствует поддержанию активности макрофагов и длительной воспалительной реакции. Повышение активности и числа макрофагов приводит, в свою очередь, к дестабилизации бляшки, что способствует формированию в ней некротического ядра, снижению прочности крышки и развитию острых клинических состояний [8].

Хронические инфекции, вызванные атипичными возбудителями и персистирующими вирусами, не столько вызывают формирование и рост бляшки, сколько способствуют ее переводу в нестабильное состояние. Частота выявления хронической микоплазменной инфекции у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно выше, чем при стабильных формах ИБС. Данный феномен оказался актуален для пациентов, перенесших ангиопластику, вероятно, вследствие травматизации сосудистой стенки. Таким образом, ряд инфекционных заболеваний способствует не столько прогрессированию атеросклероза, сколько увеличению частоты и тяжести его острых осложнений, например, остро коронарного синдрома (ОКС). Однако профилактическая антибактериальная терапия при острых сердечно-сосудистых состояниях не показала эффективности.

Медиаторы воспаления при атеросклерозе

Высокая экспрессия медиаторов воспаления характерна для раннего этапа формирования бляшки и определяет интенсивность лейкоцитарной инфи-

трации сосудистой стенки [9]. Воспалительные медиаторы являются связующим звеном между гиперлипидемией (ключевым этиологическим фактором) и динамикой изменений стенки артерии (патогенетическим механизмом атеросклероза). Также они вызывают переход атеросклероза от хронического течения со стабильным ограничением кровотока к острым ишемическим синдромам и тромботическим осложнениям.

Воспалительные медиаторы многочисленны и разнообразны по своим эффектам. Молекулы адгезии не считаются воспалительными медиаторами, но их экспрессия повышается в процессе нарастания воспаления и, в целом, пропорциональна степени его интенсивности. К ним относятся молекулы межклеточной адгезии (ICAM) и сосудистые молекулы клеточной адгезии (VCAM), обеспечивающие накопление макрофагов в сосудистой стенке. Фактором экспрессии этих молекул является активация эндотелиальных клеток над участком первичного скопления липидов. Генетическая модификация молекул адгезии в эксперименте снижает выраженность атеросклеротических изменений, но нарушает способность организма противостоять инфекционным возбудителям.

Основными воспалительными медиаторами атерогенеза являются интерферон-гамма (ИФН-гамма), фактор некроза опухоли-бета (ФНО-бета) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Они синтезируются преимущественно макрофагами, хотя другие типы клеток в очаге атерогенеза также способны к этому. У животных с гиперлипидемией повышенные уровни медиаторов ускоряли рост бляшек и повышали содержание макрофагов в сосудистой стенке. Напротив, снижение синтеза медиаторов приводило к снижению содержания макрофагов в зоне бляшки, но повышало в ней плотность соединительной ткани и отложение коллагена. В первом случае имела дестабилизация бляшки, а во втором вероятность надрыва снижалась.

Роль хемотактических факторов

Одним из типов медиаторов являются факторы хемотаксиса, привлекающие в очаг атерогенеза воспалительные клетки. Идентификация этих факторов позволяет если не блокировать воспаление в стенке сосуда, то минимизировать накопление в ней лейкоцитов, что может замедлить скорость роста бляшки и объем атеросклеротического поражения. Однако в большей степени это ведет к снижению риска дестабилизации бляшки и развития острых тромботических осложнений. С точки зрения патогенеза атеросклероза можно выделить факторы, инициирующие первичное привлечение макрофагов, как например моноцитарный хемотактический протеин-1 (MCP-1). Другие факторы в дальнейшем поддерживают и увеличивают число активированных макрофагов в очаге атерогенеза, как например интерферон-индуцируемый протеин-10 и фракталкин. Последний является представителем трансмембранных хемотактических факторов и определяется в уже сформированных бляшках. Он экспрессируется гладкомышечными клетками сосудистой стенки, пролиферация которых наблюдается в более глубоких слоях бляшки под слоем макрофагов, и направляет атерогенез к стабилизации бляшки.

Воспаление при атерогенезе является комплексным и неоднородным процессом. Его результатом может быть как стабилизация постепенный рост бляшки, так и дестабилизация с последующим раз-

рушением. Оба направления оказываются разделенными на различных этапах атерогенеза, хотя и могут переходить один в другой. Для каждого из этих направлений есть свои доминирующие клеточные элементы и молекулярные механизмы активации и прогрессирования. Комплексный характер межклеточных взаимодействий объясняет тот факт, что устранение одного фактора риска не гарантирует прекращения или обратного развития атерогенеза. В то же время, подавление воспаления на молекулярном уровне разрывает порочный круг патогенеза и может стать ключевым моментом в разработке нового подхода к профилактике и лечению атеросклероза, как основного заболевания, в отличие от лечебных тактик, направленных на купирование его отдельных осложнений.

Роль других типов клеток

Помимо медиаторов, производимых макрофагами, в атерогенезе также играют роль цитокины, синтезируемые лимфоцитами. В частности, интерлейкин-18 (ИЛ-18), относящийся к индукторам интерферона, ускоряют рост бляшек. Функция ИЛ-18 опосредуется через рецептор, и обнаружение экспрессии клеткой этого рецептора, его отдельных элементов или его матричной РНК может свидетельствовать об участии данного типа клеток в воспалительном механизме атерогенеза. Таким образом, было показано, что в генерацию воспаления включены не только макрофаги, но и эндотелиальные, и гладкомышечные клетки стенки сосуда. Широкий спектр клеток, формирующих воспаление или реагирующих на его наличие, говорит о многокомпонентности атерогенеза, системности этого процесса и взаимозаменяемости отдельных его элементов [10].

Особое значение имеют гладкомышечные клетки (ГМК) артериальной стенки. Их роль двояка. С одной стороны, они являются компонентом бляшки, вносят вклад в ее рост и стенозирование сосуда. С другой стороны, пролиферация ГМК ведет к укреплению бляшки, ее стабилизации и снижению риска тромботических осложнений. Разрастание ГМК является одним из следствий продукции медиаторов воспаления и возникает, как правило, на более позднем этапе атерогенеза, после формирования макрофагальной инфильтрации. Они экспрессируют рецепторы к нескольким воспалительным медиаторам и могут реагировать на них пролиферативным ответом даже в отсутствие лейкоцитов, что указывает на самостоятельную роль ГМК в развитии атеросклероза. Помимо способности отвечать на внешнюю воспалительную стимуляцию, ГМК из области бляшки могут сами быть источником медиаторов для окружающих клеток, синтезируя ФНО-бета и фракталкин.

Способностью к экспрессии факторов воспаления обладают и эндотелиальные клетки артерий. Помимо реагирования на медиаторы в процессе текущего атерогенеза, эндотелиоциты играют ключевую роль и на этапе его инициирования. Модифицированные формы липопротеидов низкой плотности активируют их, что вызывает экспрессию молекул адгезии и накопление макрофагов в стенке. Активированные клетки эндотелия экспрессируют факторы хемотаксиса, включая фракталкин и хемотактический фактор кератиноцитов. Эндотелиальные клетки активируются как под действием медиаторов, так и вследствие повреждения сосуда, что актуально при эндоваскулярных вмешательствах. Изменение

функционального состояния эндотелиоцитов вследствие их воспалительной активации является одним из компонентов эндотелиальной дисфункции.

Системное воспаление и апоптоз

Атеросклероз является системным процессом, и сопутствующее ему воспаление также носит системный характер. Состояния с длительным системным воспалением также играют роль в атерогенезе. Сюда относятся коллагенозы, системные васкулиты, аутоиммунные заболевания. Показана ассоциация между системной красной волчанкой и сердечно-сосудистой патологией, хотя эти данные противоречивы. В этой связи, патогенетическую роль в атерогенезе имеют антифосфолипидные антитела, в частности, антитела к кардиолипину, содержащийся в мембране митохондрий. Возможна связь атерогенеза с хронической активацией клеток эндотелия и при системных васкулитах. Экспрессия воспалительных медиаторов, факторов хемотаксиса и молекул адгезии, типичная для этих состояний, характерна для ранних стадий атерогенеза.

Длительное существование бляшки, накопление клеточных элементов и измененных липидов приводит к постепенной инициации гибели содержащихся в ней клеток. Этот процесс связан с состоянием бляшки и интенсивностью воспаления. Нестабильная бляшка содержит значительный компонент некротизированных тканей, которые, в сочетании с липидами, имеющими невысокую вязкость, снижают устойчивость внутренней структуры бляшки. Нарушение апоптоза и удаления его продуктов является дополнительным фактором поддержания воспаления в зоне бляшки, прямо не связанным с функциональным состоянием клеток лейкоцитарного инфильтрата. Фрагменты апоптотических клеток содержат компоненты, способствующие активации воспалительных клеток, находящихся в области бляшки [11]. Усиление воспаления возможно при наличии в апоптотических фрагментах кардиолипина, антитела к которому имеют самостоятельное значение в генезе атеросклероза. Это может служить одной из причин дестабилизации бляшки на поздних этапах, когда преобладание склероза способствует затуханию интенсивности воспаления. Эндотелиальная дисфункция в этом случае может быть фактором локального тромбообразования и развития острых клинических осложнений.

Маркеры воспаления при атеросклерозе

Маркерами могут быть лабораторные показатели, характерные для системного воспаления, однако, с практической точки зрения интерес представляют маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска. Известные факторы риска атеросклероза и ИБС носят эпидемиологический характер и представляют собой либо генетически детерминированные свойства (пол, возраст, наследственные гиперлипидемии), либо заболевания (артериальная гипертензия, почечная патология), либо элементы образа жизни (курение, гиподинамия). Востребованными являются маркеры высокого риска, имеющие прямое патогенетическое значение, такие как лабораторные показатели дислипидемии и системного воспаления. Большая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), повышенные уровни которого являются фактором риска как атеросклероза, так и его клинических проявлений. Сюда относится сыровоточная концентрация интерлейкина-6 как одного из ведущих воспалительных медиаторов атерогенеза.



Перспективным маркером воспаления и повышенного сердечно-сосудистого риска является миелоид-зависимый протеин (МЗП), воспалительный фактор, синтезируемый активированными тромбоцитами. Он связывает два патогенетических компонента сердечно-сосудистых заболеваний: системное воспаление и склонность к тромбообразованию. Он также играет роль в повреждении поверхности эндотелия в области бляшки и является одной из причин развития острых клинических синдромов. Данный маркер показал эффективность в прогнозировании клинических осложнений у лиц как с ИБС, так и с доклиническими формами атеросклероза. Другие медиаторы системного воспаления имеют трудности в клинической оценке в связи с индивидуальной вариабельностью их уровней и зависимостью от заболеваний, имеющих воспалительную и инфекционную природу.

Заключение

Практическое значение воспалительного механизма в атерогенезе определяется возможностью

консервативного лечения атеросклероза и его клинических проявлений, а также перспективой первичной профилактики у лиц с предрасположенностью к атеросклерозу. Высокая эффективность статинов показала возможность медикаментозного контроля за гиперлипидемией как одним из ключевых этиологических факторов атерогенеза. В то же время, экспериментальные модели атеросклероза выявили, что патогенный эффект даже наследственной гиперлипидемии может быть существенно ограничен снижением активности воспаления при атерогенезе. Совместное использование гиполипидемической терапии и точечной супрессии воспаления на уровне медиаторов и их рецепторов может открыть новое направление в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Двойное блокирование патогенетического механизма может снизить потребность в эндоваскулярных вмешательствах и способствовать переводу большого числа пациентов от перспективы неизбежного оперативного лечения на путь долговременной неинвазивной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raieian-Kopaie M., Setorki M., Douidi M. et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes // *International Journal of Preventive Medicine*. — 2014. — №8 (5). — P. 927-946.
2. Campbell K., Lipinski M., Doran A., Skafien M. et al. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis // *Circ Res*. — 2012. — №110. — P. 889-900.
3. Fogelstrand P., Boren J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. — 2012. — №22. — P. 1-7.
4. Throne R., Mhaidat N., Ralston K., Burns J. CD36 is a receptor for oxidized high density lipoprotein: implications for the development of atherosclerosis // *FEBS Lett*. — 2007. — №581. — P. 1227-1232.
5. Redgrave J., Gallagher P., Lovett J., Rothwell P. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaque: the oxford plaque study // *Stroke*. — 2008. — №39. — P. 1722-1729.
6. Agmon-Levin N., Bat-sheva P., Barzilai O. et al. Antitreponemal antibodies leading to autoantibody production and protection from

- atherosclerosis in Kitavans from Papua New Guinea // *Ann N Y Acad. Sci*. — 2009. — №1173. — P. 675-682.
7. Rosenfeld M., Campbell L. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb Haemost*. — 2011. — №106. — P. 858-867.
8. Campbell L., Lee A., Rosenfeld M., Kuo C. Chlamydia pneumoniae induces expression of pro-atherogenic factors through activation of the lectin-like oxidized LDL receptor-1 // *Pathogens and Disease*. — 2013. — №1 (69). — P. 1-6.
9. Kamei M., Carman C. New observations on the trafficking and diapedesis of monocytes // *Curr. Opin. Hematol*. — 2010. — №17. — P. 43-52.
10. Pant S., Deshmukh A., Gurumurthy G. et al. Inflammation and atherosclerosis — revisited // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and therapeutics*. — 2014. — №2 (19). — P. 170-178.
11. Zheng Y., Gardner S., Clarke M. Cell death, damage-associated molecular patterns, and sterile inflammation in cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. — 2011. — №31. — P. 2781-2786.