**Статья «Оптимизация методов диагностики прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов с атеросклеротически значимым поражением магистральных артерий» (Обзор литературы)**

А.С. Вдовина, Ю.И. Казаков, А.Ю. Казаков, Д.С. Гаврилов, А.Ю. Герасин, Г.Р. Докшоков, Э.Э. Челебов, Р.О. Керимханов

Научный руководитель: проф., д.м.н. Казаков Ю.И.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра сердечно-сосудистой хирургии

**Исследование финансируется: нет**

**Аннотация**

В данной статье представлен литературный обзор, посвященный эффективности применения различных методов лабораторной диагностики атеросклероза, для определения степени прогрессии процесса.

**Актуальность:** Дислипидемия является одной из наиболее важных причин развития атеросклероза, поэтому их своевременная диагностика и правильное лечение могут замедлить процесс развития атеросклероза и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель работы:** оптимизировать диагностику прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов со значимым атеросклеротическим поражением магистральных артерий.

**Ключевые слова**: атеросклероз, прогрессирование атеросклероза, цитокины, сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия.

**Article "Optimization of methods for diagnosing the progression of the atherosclerotic process in patients with atherosclerotically significant lesion of the main arteries" (Literature review)**

A. S. Vdovina, Yu. I. Kazakov, A. Yu. Kazakov, D. S. Gavrilov, A. Yu. Gerasin, G. R. Dokshokov, E. E. Chelebov, R. O. Kerimkhanov

Scientific supervisor: Professor, Doctor of Medical Sciences Kazakov Yu. I.

FGBOU VO Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

Department of Cardiovascular Surgery

**The study is funded by: no**

**Annotation**

This article presents a literature review on the effectiveness of using various methods of laboratory diagnosis of atherosclerosis to determine the degree of progression of the process.

**Relevance:** Dyslipidemia is one of the most important causes of the development of atherosclerosis, so their timely diagnosis and proper treatment can slow down the development of atherosclerosis and reduce the risk of cardiovascular complications.

**Objective:** to optimize the diagnosis of the progression of the atherosclerotic process in patients with significant atherosclerotic lesion of the main arteries.

**Key words:** atherosclerosis, progression of atherosclerosis, cytokines, cardiovascular diseases, dyslipidemia.

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире, а облитерирующие заболевания магистральных артерий нижних конечностей занимают третье место, уступая инфарктам и инсультам [1]. По этой причине в 2012 году умерли 17,5 миллионов человек, что составляет 31% от всех случаев смерти в мире, из них 7,4 миллиона человек по причине ишемической болезни сердца и 6,7 млн ​​в результате инсульта. Число смертей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, также растет в развивающихся странах [2]. Атеросклероз играет предопределяющую роль в патогенезе ИБС и цереброваскулярных заболеваний [16]. В течение многих лет высокое артериальное давление и повышенный уровень холестерина в крови считались основными факторами, способствующими развитию атеросклероза. Однако недавние исследования убедительно продемонстрировали, что хроническое воспаление также играет ключевую роль в патогенезе атеросклеротического процесса [3,4].

**Основная часть**

Для оценки риска развития атеросклероза и его клинических проявлений (инфаркта миокарда и других форм ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических сосудов) используют несколько факторов. К ведущим факторам риска развития атеросклероза помимо возраста, артериальной гипертензии, курения, сахарного диабета относят повышение уровня холестерина крови (дислипидемия). В диагностике атеросклероза используют лабораторные методы, исследующие уровень холестерина в крови [14].

Для оценки концентрации общего холестерина в клинической практике используется энзиматический метод, который является референтным химическим методом диагностики [6]. Обычные нормальные показатели общего холестерина до 5.17 ммоль/л, пограничное значение 6.2 ммоль/л, а высокие – более 6.2 ммоль/л. Общий холестерин стабилен при хранении сыворотки 24 часа, уровень от времени приема пищи не зависит, в течение суток уровень стабилен. Целевое значение при лечении статинами составляет менее 4.5 ммоль/л.

Оценка уровня триглицеридов так же производится энзиматическим методом [7,16]. Нормальные его показатели составляют концентрацию, равную 2,3 ммоль/л. Пограничному уровню соответствуют значения до 4,5 ммоль/л, а высокое определяется значениями выше 4,5. Хранение сыворотки крови возможно в замороженном виде. Перед взятием крови на анализ выполняется требование – обязательное 12-ти часовое голодание во избежание ложного завышения показателя, которое возможно из-за длительной циркуляции хиломикронов в крови. Существует циркадные ритмы, которые тоже необходимо учитывать при проведении анализа. Минимальный и максимальный уровни триглицеридов определяются в 3 и в 15 часов соответственно.

Для оценки уровня фракций липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности используются референтные методы, такие как ультрацентрифугирование, иммуноферментный анализ [8]. На практике классы липопротеидов определяют по количеству содержащегося в них холестерина, так как это быстрые, сравнительно недорогие и легко автоматизируемые методы для широкого клинического применения.

Аполипопротеин А1 – основной белок липопротеинов высокой плотности –определяется в норме у женщин в концентрации 106 - 228 мг/дл, у мужчин 109 - 184 мг/дл. Уровень выше 125 мг/дл классически считается “фактором защиты” от ИБС [9].

Аполипопротеин В100 используется для синтеза липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Нормальные значения соответствуют 56-182 мг/дл для женщин и 63-188 для мужчин [10]. Превышение пограничного уровня требует обязательной коррекции диетой и препаратами, блокирующими синтез липидов. Это связано с резко возрастающим риском развития ИБС, так как аполипопротеин В100 количественно соответствует уровню липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Липопротеин (а) – надежный показатель для выявления наследственных форм ИБС [11]. В норме его содержание колеблется от 0 до 30 мг/дл. Его уровень не меняется под действием статинов. Данные за повышение при диабете и нефротическом синдроме не имеют доказательной базы. Данный показатель применяется для ранней диагностики семейной ИБС у молодых людей. Массовое обследование бессимптомных пациентов экономически не обоснованно, поэтому не рекомендуется для исследований.

Гомоцистеин является независимым фактором риска поражения сосудов. Повышение его уровня резко увеличивает риск развития ИБС и ИБМ во всех группах, даже при нормальном уровне холестерина. В норме его уровень составляет 5-12 мкмоль/л, умеренное повышение соответствует 15-30 мкмоль/л, а тяжелое – 30-100 мкмоль/л. Повышение свыше 22 мкмоль/л считается высоким фактором риска тромбоза глубоких вен. Уровень гомоцистеина более 13 мкмоль/л увеличивает риск сердечного приступа у мужчин в 3 раза, а также резко усиливает повреждение сосудов у пациентов с сахарным диабетом [11,15].

На данный момент — это основные методы лабораторный диагностики, применяемые в большинстве случаев ведения пациента с атеросклеротическим поражением сосудов (коронарные сосуды сердца, периферические артерии нижних конечностей и т.д.). Исследование липидного профиля и в стационаре, и при профилактических осмотрах не дает полноценного представления о дальнейших темпах и степени прогрессирования поражения артериального русла.

Медицина - это развивающаяся наука. Каждый год разрабатываются сотни методов лечения и диагностики различных патологий, в том числе и диагностики сердечно сосудистых заболеваний. Опираясь на данные зарубежных исследований, можно с уверенность сказать, что есть новые, более эффективные методы лабораторной диагностики атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из таких методов является исследование уровня цитокинов в крови у пациентов с риском атеросклероза и его клинических проявлений (инфаркта миокарда и других форм ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических артерий).

Цитокины - это белковые медиаторы, которые участвуют во многих физиологических процессах и играют ключевую роль в воспалении [4,5]. Цитокины представляют собой очень разнообразную группу молекул, которая включает более 100 секретируемых факторов, которые можно подразделить на несколько классов: интерлейкины (IL), факторы некроза опухоли (TNF), интерфероны (IFN), трансформирующие факторы роста (TGF), колониестимулирующие факторы (CSF) и различные хемокины. Цитокины производятся Т-клетками, моноцитами, макрофагами и тромбоцитами, а также эндотелиальными клетками и адипоцитами в ответ на воспаление и другие стимулы. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов связана с прогрессированием заболевания и способствует развитию атеросклероза [17]. Активация эндотелиальных клеток, индуцированная цитокинами, может вызывать дисфункцию эндотелия, сопровождающуюся повышением активности молекул адгезии и хемокинов, что способствует миграции иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) в участок атеросклероза [12,13]. Цитокины также влияют на функцию SMC, способствуя их росту, пролиферации и миграции. На более поздних стадиях атеросклероза провоспалительные цитокины способствуют дестабилизации атеросклеротических бляшек, апоптозу различных клеток и деградации матрикса, тем самым ускоряя разрушение бляшек и образование тромбов.

На протяжении многих лет цитокины, продуцируемые Т-хелперами, подразделялись на две группы: цитокины, продуцируемые Т-хелперами типа I (Th1), и цитокины, продуцируемые Т-хелперами типа II (Th2). Недавние исследования показали важность Т-клеток 17-го типа (клетки Th17) и регуляторных Т (Treg) - клеток в патогенезе различных иммунных нарушений. Цитокины типа I продуцируются Th1-клетками и включают гамма-интерферон (IFN-γ) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α). Основная роль цитокинов Th1 - активация макрофагов и Т-клеток [17,18].

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается повышенный уровень гамма-интерферона (IFN-γ) в крови [19]. Продукция IFN-γ особенно повышена в атеросклеротической бляшке, где IFN-γ продуцируется Th1-клетками, цитотоксическими T-клетками и естественными киллерами клетками. Было обнаружено, что IFN-γ действует как патогенетический фактор при атеросклерозе, он способствует воспалительному ответу путем активации макрофагов, Т-лимфоцитов, NK-клеток, B-клеток и SMC сосудов. В частности, было показано, что IFN-γ увеличивает экспрессию рецептор-скавенджер-A (SR-A) на макрофагах, таким образом, облегчая накопление окисленных липопроинов низкой плотности (oxLDL) и образование пенистых клеток. Генетический нокаут рецептора IFN-γ или IFN-γ значительно подавлял воспаление и увеличивал содержание коллагена в бляшках. В то же время введение экзогенного IFN-γ способствовало развитию атеросклероза. Ингибирование передачи сигналов IFN-γ путем введения растворимого мутантного рецептора IFN-γ (sIFN-γR) подавляло воспаление и стабилизировало атеросклеротические бляшки у мышей Apoe [20].

Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) - провоспалительный цитокин, участвующий в клеточном гомеостазе и регуляции иммунного ответа. Было также обнаружено, что TNF-α играет ключевую роль в развитии атеросклероза. Он продуцируется CD4 + Т-клетками и миелоидными клетками аорты. Прогрессирование атеросклероза всегда напрямую коррелирует с локальным увеличением продукции TNF-α в атеросклеротической бляшке и с его уровнем в крови.  
Эксперименты на мышах с двойным нокаутом генов TNF-α (TNF-α - / -) и ApoE (Apoe - / -) выявили значительное уменьшение размера бляшек в синусе аорты у мышей Tnf-α - / - Apoe - / - по сравнению с контрольной группой Apoe - / - из-за снижения экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и хемотаксического белка моноцитов-1 (MCP-1). Обратите внимание, что у пациентов с ревматоидным артритом, предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям, терапия анти-TNF-α уменьшала частоту сердечно-сосудистых событий [21].

Цитокины плазмы крови были изучены у 108 пациентов (в двух разных группах) с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом с острым коронарным синдромом или хронической стабильной стенокардии. Экспериментальные данные, полученные на животных моделях, и анализ атеросклероза у человека убедительно доказывают патогенную роль цитокинов I типа (IFN-γ и TNF-α) [20].

**Заключение**

Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что необходимо вводить новые методики исследования оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза в клиническую практику для более ранней и эффективной диагностики данного заболевания, а также правильной и своевременной интерпретации его клинических проявлений.

**Список литературы**

1. Харченко, В.И. Место болезней системы кровообращения в структуре смертности населения в современной России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата и Минздрава России) / В.И. Харченко, А.С. Акопян, В.Г. Мишиев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 1998.- Т4, N3-4.- С.131-142.
2. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия - 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова// Москва : НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 196 с.
3. Ranjbaran Hooman. An Inflammatory Pathway of IFN-γ Production in Coronary Atherosclerosis/ Hooman Ranjbaran [et al.]//J Immunol.- 2007. Vol. 178,#1.- p. 592-604.
4. [Фатхуллина](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fatkhullina%20AR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27914461), А. Р. Роль цитокинов в развитии атеросклероза/[А. Р. Фатхуллина](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fatkhullina%20AR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27914461), [И.О. Пешкова](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peshkova%20IO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27914461), [Е. К. Кольцова](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koltsova%20EK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27914461)/ Биохимия//.- 2016.- Т.81, №11.- с. 1614–1627.
5. [Legein](https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-013-1289-1#auth-Bart-Legein) Bart. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. /[Bart Legein](https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-013-1289-1#auth-Bart-Legein), [et al.]// Cell Mol Life Sci.- 2013.- Vol. 70,#20.- p. 3847-3869.
6. [Didac Mauricio](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mauricio+D&cauthor_id=32823869). Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis An Immune-Metabolic Hypothesis / Mauricio [Didac, [et al.]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mauricio+D&cauthor_id=32823869) //[Nutrients.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468975/) - 2020 .- Vol. 12, #8.- p.2444.
7. Budoff Matthew. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. /Matthew Budoff//Am J Cardiol. – 2016.- Vol. 118, #1.- p.138-145.
8. Arnao [Valentina](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Arnao+V&cauthor_id=31096892). Lipoproteins in Atherosclerosis Process. / [Valentina Arnao](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Arnao+V&cauthor_id=31096892), [et al] // Curr Med Chem. – 2019.- Vol.26,#9.- p.1525-1543.
9. [EmielPC van der Vorst](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=van+der+Vorst+EPC&cauthor_id=32189309). High-Density Lipoproteins and Apolipoprotein A1. / [Emiel PC van der Vorst](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=van+der+Vorst+EPC&cauthor_id=32189309) //Subcell Biochem. – 2020.- Vol. 94.- p.399-420.
10. Stock Jane. Triglycerides and cardiovascular risk: Apolipoprotein B holds the key/Jane stock // Atherosclerosis. – 2019. - Vol.284.- p.221-222.
11. McCully Kilmer S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis/Kilmer S McCully// Expert Rev Clin Pharmacol. – 2015. - Vol. 8, #2.- p. 211-219.
12. Bahrami A, Sathyapalan T, Sahebkar A.Curr Med Chem.  [Role of Interleukin-18 in the Development and Progression of Atherosclerosis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338205/) // Curr Med Chem. - 2021; 28(9):1757-1774.
13. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K.Cytokine.  [Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198385/) // Cytokine. - 2019 Oct; 122:154157.
14. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, Kontush A, Tall AR, Webb NR.Nat Rev Cardiol. [Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323267/) // Nat Rev Cardiol. - 2016 Jan; 13(1):48-60.
15. Chrysant SG, Chrysant GS. Expert Rev Cardiovasc Ther. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2018 Aug; 16(8):559-565.
16. Rahman MS, Woollard K.Adv Exp Med Biol. [Atherosclerosis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667557/) // Adv Exp Med Biol. - 2017; 1003:121-144.
17. Geovanini GR, Libby P.Clin Sci (Lond). [Atherosclerosis and inflammation: overview and updates.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930142/) // Clin Sci (Lond). - 2018 Jun 21; 132(12):1243-1252.
18. Ahotupa M.Free Radic Res. [Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412863/) // Free Radic Res. - 2017 Apr; 51(4):439-447.
19. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Curr Opin Lipidol. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. // Curr Opin Lipidol. - 2016 Jun; 27(3):209-15.
20. Pirillo A, Bonacina F, Norata GD, Catapano AL. Curr Atheroscler Rep. The Interplay of Lipids, Lipoproteins, and Immunity in Atherosclerosis. ///Curr Atheroscler Rep. - 2018 Feb 14; 20(3):12.
21. Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, Sahebkar A.J Cell Physiol. [Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076716/) // J Cell Physiol. - 2018 Dec; 233(12):9237-9246.

**Благодарности**

Выражаю благодарность своему научному руководителю Ю.И. Казакову, соавторам работы: А.Ю. Казакову, Д.С. Гаврилову, А.Ю. Герасину, Г.Р. Докшокову, Э.Э. Челебову, Р.О. Керимханову за их опыт, помощь во всех аспектах нашего исследования, за ценные советы при планировании, написании и оформлении статьи.

У всех авторов отсутствие конфликта интересов.

**List of literature**

1. Kharchenko V. I., Akopyan A. S., Mishiev V. G., etc. The place of diseases of the circulatory system in the structure of population mortality in modern Russia (Analytical review of official data of the State Statistics Committee and the Ministry of Health of Russia) // Angiology and vascular surgery.- 1998. - T4, N3-4. - pp. 131-142. (1)

2. Bokeria, L. A. Cardiovascular surgery-2011. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system / L. A. Bokeria, R. G. Gudkova. - Moscow: A. N. Bakulev Scientific Research Center of the Ussr Academy of Medical Sciences, 2012. - 196 p. (2)

3. An Inflammatory Pathway of IFN-γ Production in Coronary Atherosclerosis/ Hooman Ranjbaran. - [et al.]//J Immunol 2007. - 1; 178(1):592-604. (3)

4. Fatkhullin, A. R. the Role of cytokines in the development of atherosclerosis/R. A. Fatkhullin, O. I. Peshkov, E. K. Koltsov//Biochemistry//.- 2016, Vol. 81, No. 11, pp. 1614-1627. (4)

5. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis/Bart Legein .- [et al.]// Cell Mol Life Sci. 2013 Oct; 70(20):3847-69. (5)

6. Didac Mauricio. Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis An Immune-Metabolic Hypothesis / Mauricio Didac. - [et al.] //Nutrients. - 2020 Aug; 12(8): 2444. (6)

7. Budoff Matthew. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. /Matthew Budoff//Am J Cardiol. - 2016 Jul 1; 118(1):138-45. (7)

8. Arnao Valentina. Lipoproteins in Atherosclerosis Process. / Valentina Arnao. - [et al] // Curr Med Chem. - 2019; 26(9):1525-1543. (8)

9. Emiel PC van der Vorst. High-Density Lipoproteins and Apolipoprotein A1. / Emiel PC van der Vorst //Subcell Biochem. - 2020; 94:399-420. (9)

10. Stock Jane. Triglycerides and cardiovascular risk: Apolipoprotein B holds the key/Jane stock // Atherosclerosis. - 2019 May; 284:221-222. (10)

11. McCully Kilmer S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis/Kilmer S McCully// Expert Rev Clin Pharmacol. - 2015 Mar; 8(2):211-9. (11)

12. Bahrami A, Sathyapalan T, Sahebkar A.Curr Med Chem. Role of Interleukin-18 in the Development and Progression of Atherosclerosis. // Curr Med Chem. - 2021; 28(9):1757-1774. (12)

13. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K.Cytokine. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. // Cytokine. - 2019 Oct; 122:154157. (13)

14. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, Kontush A, Tall AR, Webb NR.Nat Rev Cardiol. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. // Nat Rev Cardiol. - 2016 Jan; 13(1):48-60. (14)

15. Chrysant SG, Chrysant GS. Expert Rev Cardiovasc Ther. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2018 Aug; 16(8):559-565. (15)

16. Rahman MS, Woollard K.Adv Exp Med Biol. Atherosclerosis. // Adv Exp Med Biol. - 2017; 1003:121-144. (16)

17. Geovanini GR, Libby P.Clin Sci (Lond). Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. // Clin Sci (Lond). - 2018 Jun 21; 132(12):1243-1252. (17)

18. Ahotupa M.Free Radic Res. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. // Free Radic Res. - 2017 Apr; 51(4):439-447. (18)

19. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Curr Opin Lipidol. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. // Curr Opin Lipidol. - 2016 Jun; 27(3):209-15. (19)

20. Pirillo A, Bonacina F, Norata GD, Catapano AL. Curr Atheroscler Rep. The Interplay of Lipids, Lipoproteins, and Immunity in Atherosclerosis. //Curr Atheroscler Rep. - 2018 Feb 14; 20(3):12. (20)

21. Ganjali S, Gotto AM Jr, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, Sahebkar A.J Cell Physiol. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. // J Cell Physiol. - 2018 Dec; 233(12):9237-9246. (21)

**Thanks**

I express my gratitude to my scientific supervisor Yu. I. Kazakov, co-authors of the work: A. Yu. Kazakov, D. S. Gavrilov, A. Yu. Gerasin, G. R. Dokshokov, E. E. Chelebov, R. O. Kerimkhanov for their experience, assistance in all aspects of our research, for valuable advice when planning, writing and formatting the article.

All authors have no conflict of interest.