

## **ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ НМГВ1 И СУБПОПУЛЯЦИОННЫМ СОСТАВОМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

**Генкель В.В., Долгушин И.И., Батурина И.Л., Савочкина А.Ю.,  
Никושкина К.В., Минасова А.А., Пыхова Л.Р., Кузнецова А.С.,  
Шапошник И.И.**

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
РФ, г. Челябинск, Россия*

**Резюме.** Хроническое стерильное низкоинтенсивное воспаление является важнейшим механизмом развития и прогрессирования атеросклероза. В условиях персистирующего неразрешающегося (non-resolving) воспаления, наблюдающегося в сосудистой стенке и атеросклеротической бляшке (АСБ), происходит постоянное повреждение тканей, приводящее к повышенному образованию эндогенных молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью (danger associated molecular patterns, DAMP). Один из прототипических DAMP является негистоновый хромосомный белок НМГВ1. Попадая во внеклеточное пространство, НМГВ1 действует как DAMP и индуцирует воспаление путем связывания с паттерн-распознающими рецепторами (TLR2, TLR4, RAGE, CD36 и т.д.). В целом ряде клинических исследований было установлено повышение уровня НМГВ1 в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим заболеванием артерий нижних конечностей, а также его взаимосвязи с бременем атеросклероза коронарных артерий. В то же время механизмы прогрессирования атеросклероза, опосредованные НМГВ1, на сегодняшний день изучены лишь частично.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между уровнем сывороточного НМГВ1 и субпопуляционным составом циркулирующих моноцитов у пациентов с субклиническим атеросклерозом в возрасте 40-64 лет.

В исследование включали пациентов в возрасте 40-64 лет с субклиническим атеросклерозом периферических артерий. Концентрацию НМГВ1 в сыворотке крови определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа (Human HMGB1/HMG-1 ELISA Kit, NBP2-62766, Novus Biologicals, США). Порог определения содержания НМГВ1 в сыворотке крови составлял 18,75 пг/мл,

### **Адрес для переписки:**

Генкель Вадим Викторович  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Шаумяна, 118, кв. 22.  
Тел.: 8 (951) 441-70-61.  
E-mail: henkel-07@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Genkel Vadim V.  
South-Ural State Medical University  
454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Shaumyan str.,  
118, apt 22.  
Phone: 7 (951) 441-70-61.  
E-mail: henkel-07@mail.ru

### **Образец цитирования:**

В.В. Генкель, И.И. Долгушин, И.Л. Батурина,  
А.Ю. Савочкина, К.В. Никושкина, А.А. Минасова,  
Л.Р. Пыхова, А.С. Кузнецова, И.И. Шапошник  
«Взаимосвязи между сывороточной концентрацией  
НМГВ1 и субпопуляционным составом циркулирующих  
моноцитов у пациентов с субклиническим  
атеросклерозом» // Медицинская иммунология, 2022.  
Т. 24, № 4. С. 807-820.  
doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2508  
© Генкель В.В. и соавт., 2022

### **For citation:**

V.V. Genkel, I.I. Dolgushin, I.L. Baturina, A.Yu. Savochkina,  
K.V. Nikushkina, A.A. Minasova, L.R. Pykhova,  
A.S. Kuznetsova, I.I. Shaposhnik "Relationships between  
serum HMGB1 concentration and subpopulation composition  
of circulating monocytes in patients with subclinical  
atherosclerosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 807-820.  
doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2508  
DOI: 10.15789/1563-0625-RBS-2508

диапазон измерения – 31,25–2000 пг/мл. Фенотипирование субпопуляций циркулирующих моноцитов проводили методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США).

Увеличение концентрации HMGB1 в сыворотке крови ассоциировалось с уменьшением количества классических M2-моноцитов и увеличением промежуточных и M1-моноцитов. Кроме того, увеличение концентрации HMGB1 было связано с увеличением количества классических, промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2. По мере увеличения концентрации HMGB1 от Q1 до Q4 наблюдалось увеличение количества классических ( $p = 0,001$ ) и промежуточных моноцитов ( $p = 0,006$ ), но не неклассических ( $p = 0,147$ ). По мере увеличения концентрации HMGB1 от Q1 до Q4 происходило увеличение количества классических ( $p < 0,0001$ ), промежуточных ( $p < 0,0001$ ) и неклассических ( $p < 0,0001$ ) моноцитов, экспрессирующих CD36. Также было установлено увеличение количества промежуточных ( $p = 0,022$ ;  $p_{1,4} = 0,034$ ) и неклассических ( $p = 0,002$ ;  $p_{1,4} = 0,035$ ) моноцитов, экспрессирующих TLR2. По данным корреляционного анализа было установлено, что концентрация IL-1 $\beta$  прямо коррелировала с количеством M1-моноцитов ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,035$ ) и обратно – с количеством M2-моноцитов ( $r = -0,376$ ;  $p = 0,003$ ).

Увеличение концентрации HMGB1 в сыворотке крови пациентов с субклиническим атеросклерозом ассоциировалось с уменьшением количества классических и M2-моноцитов, и увеличением – промежуточных и M1-моноцитов, а также с увеличением количества промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2. Уровень IL-1 $\beta$  прямо коррелировал с концентрацией HMGB1 и количеством M1-моноцитов.

*Ключевые слова:* HMGB1, субпопуляционный состав циркулирующих моноцитов, атеросклероз

## RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM HMGB1 CONCENTRATION AND SUBPOPULATION COMPOSITION OF CIRCULATING MONOCYTES IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS

Genkel V.V., Dolgushin I.I., Baturina I.L., Savochkina A.Yu.,  
Nikushkina K.V., Minasova A.A., Pykhova L.R., Kuznetsova A.S.,  
Shaposhnik I.I.

*South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Abstract.** Chronic non-infectious inflammation of low intensity is the most important mechanism of development and progression in atherosclerosis. Under the conditions of persistent non-resolving inflammation observed in the vascular wall and atherosclerotic plaque (ASB), permanent tissue damage occurs, thus leading to increased formation of endogenous danger-associated molecular patterns (DAMPs). The non-histone chromosomal protein HMGB1 may be regarded as a prototypical DAMPs. HMGB1 acts as a DAMP if entering the extracellular space, causing inflammation by its binding to pattern-recognizing receptors (TLR2, TLR4, RAGE, CD36, etc.). A number of clinical studies have revealed higher HMGB1 levels in the blood of patients with coronary heart disease and atherosclerotic disease of the lower limb arteries, as well as its interrelations with the burden of coronary artery atherosclerosis. Currently, the mechanisms of HMGB1-mediated atherosclerosis progression are studied only fragmentary. The aim of our study was to investigate relationships between the serum HMGB1 level and subsets of circulating monocyte subpopulations in patients with subclinical atherosclerosis.

The study enrolled patients aged 40–64 years with subclinical atherosclerosis of peripheral arteries. Serum HMGB1 concentration was determined using enzyme immunoassay kits (Human HMGB1/HMG-1 ELISA Kit, NBP2-62766, Novus Biologicals, USA). The serum HMGB1 threshold was 18.75 pg/ml, whereas the measurement range was 31.25 to 2000 pg/ml. Phenotyping of the blood monocyte subpopulations was performed by flow cytometry using Navios 6/2 device (Beckman Coulter, USA).

An increase in serum HMGB1 concentration was associated with decreased number of classical M2 monocytes, and an increase in intermediate and M1 monocytes. Moreover, an increase in HMGB1 concentration was associated with higher numbers of classical, intermediate, and non-classical monocytes expressing CD36 and TLR2. Increased HMGB1 concentration (from Q1 to Q4) correlated with higher numbers of classical ( $p = 0.001$ ) and intermediate monocytes ( $p = 0.006$ ) but not with non-classical phenotypes ( $p = 0.147$ ). Upon increase of HMGB1 concentration (Q1 to Q4), we have found an increase in the number of classical ( $p < 0.0001$ ), intermediate ( $p < 0.0001$ ), and non-classical ( $p < 0.0001$ ), CD36-expressing monocytes. An increased number of intermediate ( $p = 0.022$ ;  $p_{1,4} = 0.034$ ) and non-classical, TLR2-expressing monocytes was also revealed ( $p = 0.002$ ;  $p_{1,4} = 0.035$ ). By mean of correlation analysis, IL-1 $\beta$  concentrations showed direct correlation with the number of M1 monocytes ( $r = 0.268$ ;  $p = 0.035$ ) and inverse relation with the number of M2 monocytes ( $r = -0.376$ ;  $p = 0.003$ ).

Increased serum HMGB1 concentration in patients with subclinical atherosclerosis was associated with decreased numbers of classical and M2 monocytes, as well as higher numbers of intermediate and M1 monocytes, like as with increased contents of intermediate and non-classical monocytes expressing CD36 and TLR2. IL-1 $\beta$  levels directly correlated with HMGB1 concentration and the number of M1-monocytes.

*Keywords: HMGB1, monocyte subpopulations, atherosclerosis*

## Введение

Хроническое стерильное низкоинтенсивное воспаление является важнейшим механизмом развития и прогрессирования атеросклероза [29]. В настоящее время считается, что главным инициатором воспаления при атеросклерозе являются апоВ-содержащие липопротеины, аккумуляция которых в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки запускает воспалительный ответ с участием клеток врожденного и адаптивного иммунитета [21, 35]. В условиях персистирующего неразрешающегося (non-resolving) воспаления, наблюдающегося в сосудистой стенке и атеросклеротической бляшке (АСБ), происходит постоянное повреждение тканей, приводящее к повышенному образованию эндогенных молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью (danger associated molecular patterns, DAMP) [27]. DAMP приводят к активации клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством связывания с паттерн-распознающими рецепторами, например, такими как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) и сканенджер-рецепторами [2]. DAMP-зависимое стерильное воспаление, лежащее в основе различных хронических и возраст-ассоциированных заболеваний, по мере развития атеросклероза становится независимым и критически значимым фактором прогрессирования поражения, в том числе несмотря на коррекцию нарушений липидного обмена [1, 16].

Один из прототипических DAMP является негистоновый хромосомный белок HMGB1 (high mobility group box protein 1) [5]. Локализующийся в ядре клетки HMGB1 связан с ДНК, при этом наибольшее сродство наблюдается к участкам

с различными структурными нарушениями. В ядре клетки HMGB1 выполняет критически важные функции, обеспечивающие экспрессию генов, репарацию и репликацию ДНК [3, 24]. Установлено, что, попадая во внеклеточное пространство, что может происходить пассивно при повреждении клеток, или активно при активации иммунных клеток, HMGB1 действует как DAMP и индуцирует воспаление путем связывания с паттерн-распознающими рецепторами (TLR2, TLR4, RAGE, CD36 и т.д.) [24]. В экспериментальных исследованиях было показано, что HMGB1 посредством связывания с TLR4 на макрофагах способствовал развитию и прогрессированию атеросклероза у ApoE<sup>-/-</sup> мышей [14]. С другой стороны, нейтрализация HMGB1 приводила к уменьшению тяжести развивающегося атеросклеротического поражения, что позволяет рассматривать его как возможную терапевтическую мишень [11, 17, 31].

В целом ряде клинических исследований было установлено повышение уровня HMGB1 в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим заболеванием артерий нижних конечностей, а также его взаимосвязи с бременем атеросклероза коронарных артерий [7, 9, 13]. В то же время механизмы прогрессирования атеросклероза, опосредованные HMGB1, на сегодняшний день изучены лишь частично [13]. Изучение в клинических исследованиях возможных HMGB1-зависимых путей и факторов прогрессирования атеросклероза является необходимым условием для внедрения данного биомаркера в клиническую практику, а также способствует лучшему пониманию патогенеза атеросклероза и улучшению прогнозирования его течения [30]. **Целью настоящего исследования**

являлось изучение взаимосвязей между уровнем сывороточного HMGB1 и субпопуляционным составом циркулирующих моноцитов у пациентов с субклиническим атеросклерозом в возрасте 40-64 лет.

## Материалы и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40-64 с субклиническим атеросклерозом, верифицированным дуплексным сканированием артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Критерием субклинического атеросклероза являлось наличие атеросклеротической бляшки по меньшей мере в одном из исследуемых сосудистых бассейнов [4].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 27.10.2018). При включении в исследование всеми пациентами подписывалось информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов при наличии одного из перечисленных критериев: установленные ранее атеросклеротические ССЗ (цереброваскулярная болезнь; ишемическая болезнь сердца; заболевание периферических артерий; ревазуляризация коронарных или периферических артерий); тяжелые нарушения функции печени и почек; злокачественные новообразования; установленные хронические воспалительные заболевания; острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 28 дней; прием противовоспалительных или иммуносупрессивных препаратов).

Лабораторное обследование включало в себя определение следующих биохимических показателей: липидограмма, гликированный гемоглобин, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (BioChem Analette, США). Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия). Концентрацию HMGB1 в сыворотке крови определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа (Human HMGB1/HMG-1 ELISA Kit, NBP2-62766, Novus Biologicals, США). Порог определения содержания HMGB1 в сыворотке крови составлял 18,75 пг/мл, диапазон измерения – 31,25-2000 пг/мл.

Концентрацию интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), TNF $\alpha$  и IL-6 проводили с помощью мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex,

США) с использованием наборов с магнитными частицами Milliplex Human High Sensitivity T Cell Panel (Merck-Millipore) согласно инструкции фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX-100 (Luminex, США).

Фенотипирование субпопуляций циркулирующих моноцитов проводили методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). Забор крови осуществляли после как минимум 8 часов голодания в пробирки с антикоагулянтом К2 ЭДТА. Для фенотипирования субпопуляций моноцитов использовали конъюгаты моноклональных антител к следующим антигенам: CD16, PE-Cy7 (eBioscience, США); CD14, PerCP-Cy5.5 (eBioscience, США); CD282 (TLR2), Alexa Flour 647 (BioLegend, США); CD36, FITC (BD Biosciences, США); CD68 (PE-Cy7, eBioscience); CD163 (Alexa Fluor 488, eBioscience). Оценивали абсолютное и относительное количество CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> моноцитов (классические моноциты), CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноцитов (промежуточные моноциты), CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> моноцитов (неклассические моноциты). В последующем определяли абсолютное и относительное количество классических, промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2. Экспрессию CD36 и TLR2 на указанных субпопуляциях циркулирующих моноцитов определяли по средней интенсивности флуоресценции.

Анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 18) и MedCalc (версия 20.019). Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между тремя и более группами использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Для оценки зависимости одной количественной переменной от другой применяли процедуру линейной регрессии.

## Результаты

В исследование были включены 88 пациентов с субклиническим атеросклерозом периферических артерий, 47 (53,4%) мужчин и 41 (46,6%)

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

TABLE 1. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Показатели Indicators	Пациенты Patients (n = 88)
Возраст, лет, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) Age, years, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	49,0 (44,0-55,7)
Атеросклероз артерий каротидного бассейна, n (%) Carotid atherosclerosis, n (%)	67 (76,1)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%) Atherosclerosis of lower limb arteries, n (%)	54 (61,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	26,8 (23,3-29,7)
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	18 (20,4)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	19 (21,6)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%) Hypertension, n (%)	42 (47,7)
Ингибиторы РААС, n (%) RAAS-inhibitors, n (%)	23 (26,1)
Статины, n (%) Statins, n (%)	22 (25,0)
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n (%)	76 (86,4)
ОХС, ммоль/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) TC, mmol/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	5,77 (4,89-6,45)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) LDL-cholesterol, mmol/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	3,54 (2,81-4,32)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) HDL-cholesterol, mmol/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	1,35 (1,15-1,60)
ТГ, ммоль/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) TG, mmol/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	1,25 (0,90-1,80)
ХС не-ЛВП, ммоль/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) Non-HDL cholesterol, mmol/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	4,25 (3,59-5,24)
Глюкоза, ммоль/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) Glucose, mmol/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	5,20 (4,91-5,76)
Гликированный гемоглобин, %, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) Glycated hemoglobin, %, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	5,60 (5,14-5,92)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) GFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	70,0 (62,0-88,0)
вЧСРБ, мг/л, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) HsCRP, mg/L, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	2,48 (1,20-3,01)
HMGB1, пг/мл, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) HMGB1, pg/mL, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	1161,3 (463,7-1687,6)
IL-1 $\beta$ , пг/мл, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) IL-1 $\beta$ , pg/mL, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	1,52 (0,960-2,280)
IL-6, пг/мл, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) IL-6, pg/mL, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	0,00 (0,00-0,54)
TNF $\alpha$ , пг/мл, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) TNF $\alpha$ , pg/mL, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )	6,56 (5,04-7,87)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; Ме – медиана; ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ) – интерквартильный интервал.

Note. BMI, body mass index; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglycerides; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; GFR, glomerular filtration rate; Me, median; ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), interquartile range.

**ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ С ОЦЕНКОЙ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ**

TABLE 2. RESULTS OF FLOW CYTOMETRY ASSESSING THE SUBPOPULATION COMPOSITION OF CIRCULATING MONOCYTES

Показатели Indicators	Пациенты Patients (n = 88)
<b>CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> (классические моноциты)</b> CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>-</sup> (classical monocytes)	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	143,5 (72,5-315,2)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	44,5 (13,1-70,1)
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> (промежуточные моноциты)</b> CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (intermediate monocytes)	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	94,0 (27,0-203,2)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	26,7 (5,12-45,80)
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> (неклассические моноциты)</b> CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>++</sup> (non-classical monocytes)	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	21,5 (11,5-49,7)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	5,35 (2,85-10,60)
<b>CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>TLR2<sup>+</sup></b>	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	104,0 (14,0-331,5)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	30,1 (4,19-97,20)
<b>Средняя интенсивность флуоресценции, усл. ед.</b> Mean fluorescent intensity, c. u.	32,1 (8,01-69,00)
<b>CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>CD36<sup>+</sup></b>	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	260 (50,2-452,0)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	75,0 (9,06-98,80)
<b>Средняя интенсивность флуоресценции, усл. ед.</b> Mean fluorescent intensity, c. u.	5,10 (1,63-19,90)
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup></b>	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	392,0 (296,5-475,0)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	93,4 (71,6-98,2)
<b>Средняя интенсивность флуоресценции, усл. ед.</b> Mean fluorescent intensity, c. u.	30,8 (9,92-45,90)
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup></b>	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	350 (295,6-476,0)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	94,6 (54,3-99,6)
<b>Средняя интенсивность флуоресценции, усл. ед.</b> Mean fluorescent intensity, c. u.	34,2 (15,1-58,1)

Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

Показатели Indicators	Пациенты Patients (n = 88)
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>TLR2<sup>+</sup></b>	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	313,0 (223,7-478,5)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	89,7 (57,3-98,4)
<b>Средняя интенсивность флуоресценции, усл. ед.</b> Mean fluorescent intensity, c. u.	10,2 (3,39-23,90)
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>CD36<sup>+</sup></b>	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	304,0 (33,7-460,5)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	86,9 (7,57-100,00)
<b>Средняя интенсивность флуоресценции, усл. ед.</b> Mean fluorescent intensity, c. u.	6,47 (1,88-22,00)
<b>CD14<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>CD163<sup>-</sup> (M1-моноциты)</b> CD14 <sup>+</sup> CD68 <sup>+</sup> CD163 <sup>-</sup> (M1 monocytes)	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	207,0 (59,0-383,7)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	58,8 (13,6-84,6)
<b>CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>CD68<sup>-</sup> (M2-моноциты)</b> CD14 <sup>+</sup> CD163 <sup>+</sup> CD68 <sup>-</sup> (M2 monocytes)	
<b>Абсолютные значения, кл/мкл</b> Absolute values, cells/ $\mu$ L	7,00 (2,00-41,50)
<b>Относительные значения, %</b> Relative values, %	1,63 (0,42-9,89)

**Примечание.** Усл. ед. – условные единицы; кл/мкл – клеток в 1 микролитре.  
Notes. C. u. – conventional units; cells/ $\mu$ L – cells in 1 microliter.

женщина. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Субклинический атеросклероз с вовлечением двух сосудистых бассейнов был установлен у 46 (52,3%) пациентов, одного сосудистого бассейна – у 42 (47,7%). На момент включения в исследование статины получали 25% пациентов. Результаты проточной цитофлуорометрии представлены в таблице 2.

С целью оценки взаимосвязей между уровнем HMGB1 в сыворотке и количеством циркулирующих моноцитов различных субпопуляций, а также уровнем экспрессии CD36 и TLR2, был проведен корреляционный анализ и линейный регрессионный анализ (см. табл. 3).

Таким образом, увеличение концентрации HMGB1 в сыворотке крови ассоциировалось с уменьшением количества классических M2-моноцитов и увеличением промежуточных и M1-моноцитов. Кроме того, увеличение кон-

центрации HMGB1 было связано с увеличением количества классических, промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2.

В зависимости от концентрации HMGB1 в сыворотке крови пациенты были разделены на квартили для межгруппового сравнения изучаемых показателей с использованием критерия Краскела–Уоллиса и последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна–Уитни. Было установлено, что по мере увеличения концентрации HMGB1 от Q1 до Q4 наблюдалось увеличение количества классических ( $p = 0,001$ ) и промежуточных моноцитов ( $p = 0,006$ ), но не неклассических ( $p = 0,147$ ; результаты попарного анализа представлены на рисунке 1).

Кроме того, по мере увеличения концентрации HMGB1 от Q1 до Q4 происходило увеличение количества классических ( $p < 0,0001$ ), промежуточных ( $p < 0,0001$ ) и неклассических ( $p < 0,0001$ )

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА И ЛИНЕЙНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

TABLE 3. RESULTS OF CORRELATION ANALYSIS AND LINEAR REGRESSION ANALYSIS

Показатели Indicators	Корреляции Спирмена Spearman's correlation		Линейная регрессия Linear regression	
	r	p	R <sup>2</sup>	p
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> , cells/ $\mu$ L	-0,618	< 0,0001	0,343	< 0,0001
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,536	< 0,0001	0,262	0,001
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD36 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,721	< 0,0001	0,395	< 0,0001
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> cells/ $\mu$ L	0,359	0,015	0,153	0,042
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD36 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,641	< 0,0001	0,346	< 0,0001
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,478	< 0,0001	0,192	0,008
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD36 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,691	< 0,0001	0,378	< 0,0001
<b>CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,558	< 0,0001	0,265	0,001
<b>Экспрессия CD36 на CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, усл. ед.</b> Expression of CD36 on CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , с. у.	0,573	< 0,0001	0,210	0,005
<b>Экспрессия TLR2 на CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, усл. ед.</b> Expression of TLR2 on CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , с. у.	-0,439	0,002	0,165	0,007
<b>CD14<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD68 <sup>+</sup> CD163 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	0,494	< 0,0001	0,275	< 0,0001
<b>CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup></b> , кл/мкл CD14 <sup>+</sup> CD163 <sup>+</sup> CD68 <sup>+</sup> , cells/ $\mu$ L	-0,497	< 0,0001	0,147	0,001

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

моноцитов, экспрессирующих CD36 (результаты попарного анализа представлены на рисунке 2).

Также было установлено увеличение количества промежуточных ( $p = 0,022$ ;  $p_{1,4} = 0,034$ ) и неклассических ( $p = 0,002$ ;  $p_{1,4} = 0,035$ ) моноцитов, экспрессирующих TLR2. При оценке соотношения количества M1- и M2-моноцитов в зависимости от уровня HMGB1 были установлены разнонаправленные изменения – увеличение M1-моноцитов ( $p < 0,0001$ ) и снижение M2-моноцитов ( $p < 0,0001$ ; результаты попарного сравнения представлены на рисунке 3).

При анализе содержания исследуемых сывороточных маркеров системного воспаления в зависимости от концентрации HMGB1 было выявлено отсутствие статистически значимых изменений в cCRP ( $p = 0,365$ ), TNF $\alpha$  ( $p = 0,728$ ) и

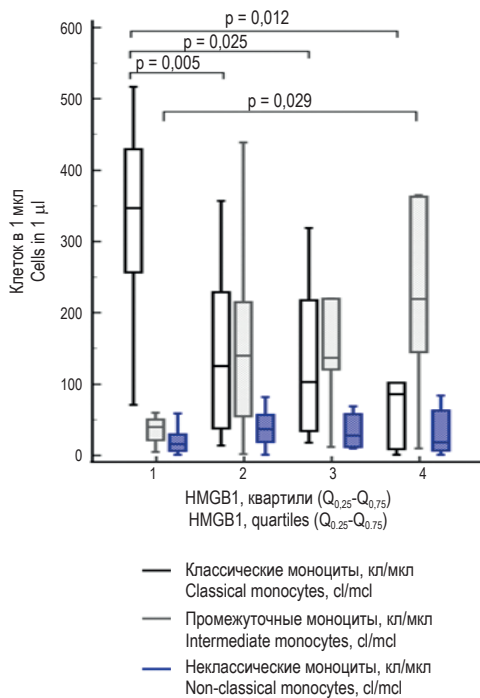
IL-6 ( $p = 0,874$ ). С другой стороны, концентрация IL-1 $\beta$  статистически значимо возростала от  $Q_{0,25}$  до  $Q_{0,75}$  ( $p = 0,015$ ; результаты попарного сравнения представлены на рисунке 4).

По данным корреляционного анализа было установлено, что концентрация IL-1 $\beta$  прямо коррелировала с количеством M1-моноцитов ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,035$ ) и обратно – с количеством M2-моноцитов ( $r = -0,376$ ;  $p = 0,003$ ).

## Обсуждение

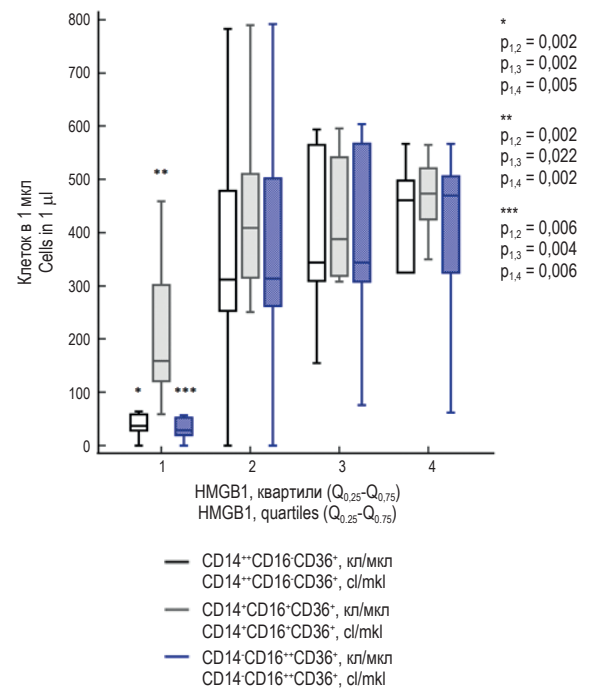
В настоящее время одним из основных механизмов, ответственных за поддержание хронического воспаления на всех этапах атерогенеза, считается активация оси «IL-1 $\beta$  – IL-6 – cCRP» [20]. В реальной клинической практике с целью оценки резидуального воспалительного риска реко-





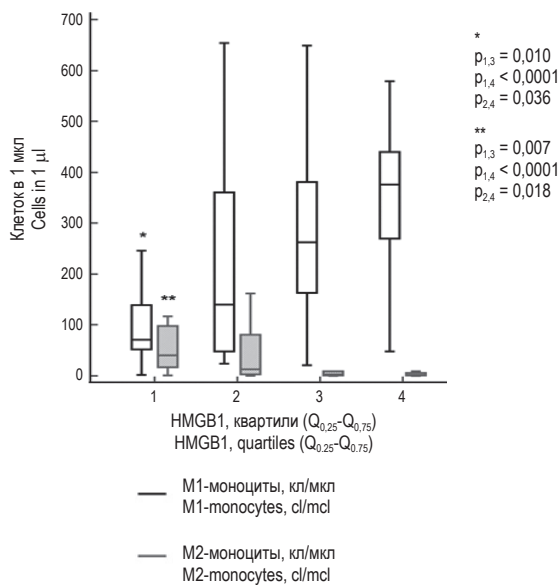
**Рисунок 1. Количество классических, промежуточных и неклассических моноцитов в зависимости от концентрации HMGB1**

Figure 1. Number of classical, intermediate, and non-classical monocytes as a function of HMGB1 concentration



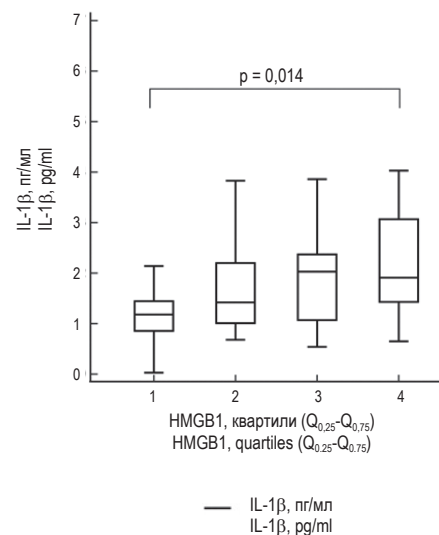
**Рисунок 2. Количество классических, промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36, в зависимости от концентрации HMGB1**

Figure 2. Number of classical, intermediate, and non-classical monocytes expressing CD36 as a function of HMGB1 concentration



**Рисунок 3. Количество M1- и M2-моноцитов в зависимости от концентрации HMGB1**

Figure 3. Number of M1 and M2 monocytes as a function of HMGB1 concentration



**Рисунок 4. Концентрация IL-1β в зависимости от концентрации HMGB1**

Figure 4. IL-1β concentration as a function of HMGB1 concentration

мендовано использование единственного маркера – высокочувствительного С-реактивного белка [4]. Однако, перспективы появления новых диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней главным образом связаны с оценкой более «проксимальных» (upstream) сегментов оси «IL-1 $\beta$  – IL-6 – СРБ», в том числе DAMP, которые являются триггерами воспалительного ответа и активаторами инфламмасом [19, 23, 39]. По мнению ряда исследователей, HMGB1 представляет собой один из наиболее вероятных новых биомаркеров воспаления, который в ближайшее время будет одобрен FDA для применения в клинической практике [30].

Основные результаты представленного исследования: 1) увеличение концентрации HMGB1 в сыворотке крови пациентов с субклиническим атеросклерозом ассоциировалось с уменьшением количества классических и M2-моноцитов, и увеличением – промежуточных и M1-моноцитов; 2) увеличение HMGB1 в сыворотке крови ассоциировалось с увеличением количества промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2; 3) уровень IL-1 $\beta$  прямо коррелировал с концентрацией HMGB1 и количеством M1-моноцитов.

В последние несколько лет в ряде исследований было установлено, что по мере развития и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается сдвиг в субпопуляционном составе циркулирующих моноцитов в сторону CD16<sup>+</sup> клеток, т.е. увеличение доли и абсолютного количества промежуточных и неклассических моноцитов [10, 32]. Промежуточные моноциты в сравнении с моноцитами других субпопуляций являются основными продуцентами IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$ , обладают наибольшей способностью к трансэндотелиальной миграции и образованию активных форм кислорода [8, 34]. Наблюдаемое нами увеличение количества моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2, по мере увеличения содержания HMGB1 также может свидетельствовать об активации преимущественно CD16<sup>+</sup> моноцитов [15, 28].

При этом увеличение HMGB1 может быть связано с его активной секрецией циркулирующими моноцитами и таким образом может репрезентировать их активацию [36, 37]. С другой стороны, источником HMGB1 в системном кровотоке при атеросклерозе также могут служить эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, активированные тромбоциты, и т.д. [31]. Однако HMGB1, помимо маркера активации моноцитов и других клеток врожденного и адаптивного иммунитета, является непосредственно индуктором воспаления и активатором оси «IL-1 $\beta$  – IL-6 –

СРБ» через лиганд-рецепторное взаимодействие с CD36-TLR2/4-TLR6 комплексом [29]. Это подтверждается статистически значимым возрастанием концентрации IL-1 $\beta$  по мере увеличения содержания HMGB1.

Уровень IL-1 $\beta$  прямо коррелировал с количеством M1-моноцитов, число которых также нарастало по мере увеличения содержания HMGB1, в то время как число M2-моноцитов – снижалось. В настоящее время общепринята концепция поляризации макрофагов на несколько подтипов, различающихся профилем клеточных маркеров и биологических функций [22]. Поляризация фенотипа моноцитов-предшественников макрофагов может происходить еще в кровотоке, что делает возможной их оценку методом проточной цитометрии [6]. Изменение соотношения M1- и M2-моноцитов в сторону увеличения M1-моноцитов было установлено при различных хронических воспалительных заболеваниях и в том числе при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях [18, 33]. В исследовании F. Schaper et al., включавшем пациентов с системной красной волчанкой, было показано, что HMGB1 способствует поляризации M2-макрофагов в M1-макрофаги с высокой экспрессией мРНК IL-6 и TNF $\alpha$  [25]. На экспериментальной модели аутоиммунного миокардита также было установлено репрограммирование клеток в сторону M1-макрофагов путем активации пути TLR4-PI3K -Erk1/2 под действием HMGB1 [26]. Ингибирование HMGB1 в свою очередь способно снизить количество провоспалительных макрофагов [12, 38]. Все это может свидетельствовать в пользу того, что HMGB1 является одним из каузальных факторов обнаруженных нами изменений в субпопуляционном составе моноцитов.

Таким образом, у пациентов с субклиническим атеросклерозом увеличение концентрации HMGB1 в сыворотке крови связано с потенциально проатерогенными изменениями субпопуляционного состава моноцитов и активацией DAMP-сигналинга [24].

## Заключение

Увеличение концентрации HMGB1 в сыворотке крови пациентов с субклиническим атеросклерозом ассоциировалось с уменьшением количества классических и M2-моноцитов, и увеличением – промежуточных и M1-моноцитов, а также с увеличением количества промежуточных и неклассических моноцитов, экспрессирующих CD36 и TLR2. Уровень IL-1 $\beta$  прямо коррелировал с концентрацией HMGB1 и количеством M1-моноцитов.

## Список литературы / References

1. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 419-432. [Artemyeva O.V., Gankovskaya L.V. Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 419-432. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938.
2. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 7-48. [Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenetic role of litter receptors in humans. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 7-48. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PAP-189.
3. Козлова А.Л., Валиева М.Е., Малюченко Н.В., Студитский В.М. HMGB-белки как ДНК-шапероны, модулирующие активность хроматина // Молекулярная биология, 2018. Т. 52, № 5. С. 737-749. [Kozlova A.L., Valieva M.E., Malyuchenko N.V., Studitsky V.M. HMGB proteins as DNA chaperones that modulate chromatin activity. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2018, Vol. 52, no. 5, pp. 737-749. (In Russ.)]
4. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии, 2020. Т. 38, № 1. С. 7-40. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovsky M.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovsky S.D., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Gornyakova N.B., Obrezan A.G., Shaposhnik I.I. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders to prevent and treat atherosclerosis. russian recommendations, VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2020, Vol. 38, no. 1, pp. 7-40. (In Russ.)]
5. Чихиржина Е.В., Поляничко А.М., Старкова Т.Ю. Внеядерные функции негистонового белка HMGB1 // Цитология, 2020. Т. 62, № 10. С. 716-725. [Chikhirzhina E.V., Polyanchko A.M., Starkova T.Yu. Extracellular functions of the non-histone protein HMGB1. *Tsitologiya = Cytology*, Vol. 62, no. 1, pp. 7-40. (In Russ.)]
6. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В., Новицкий В.В., Кононова Т.Е., Чумакова С.П., Патышева М.Р. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2020. Т. 64, № 4. С. 79-87. [Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V., Novitsky V.V., Kononova T.E., Chumakova S.P., Patysheva M.R. Blood monocyte differentiation and cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2020, Vol. 64, no. 4, pp. 79-87. (In Russ.)]
7. Andrassy M., Volz H.C., Maack B., Schuessler A., Gitsioudis G., Hofmann N., Laohachewin D., Wienbrandt A.R., Kaya Z., Bierhaus A., Giannitsis E., Katus H.A., Korosoglou G. HMGB1 is associated with atherosclerotic plaque composition and burden in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 12, e52081. doi: 10.1371/journal.pone.0052081.
8. Aw N.H., Canetti E., Suzuki K., Goh J. Monocyte Subsets in Atherosclerosis and Modification with Exercise in Humans. *Antioxidants (Basel)*, 2018, Vol. 19, no. 7 (12), 196. doi: 10.3390/antiox7120196.
9. Benlier N., Erdoğan M.B., Keçiöglü S., Orhan N., Çiçek H. Association of high mobility group box 1 protein with coronary artery disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, 2019, Vol. 27, no. 4, pp. 251-255.
10. Cappellari R., D'Anna M., Bonora B.M., Rigato M., Cignarella A., Avogaro A., Fadini G.P. Shift of monocyte subsets along their continuum predicts cardiovascular outcomes. *Atherosclerosis*, 2017, Vol. 266, pp. 95-102.
11. Ding J.W., Luo C.Y., Wang X.A., Zhou T., Zheng X.X., Zhang Z.Q., Yu B., Zhang J., Tong X.H. Glycyrrhizin, a High-Mobility Group Box 1 Inhibitor, Improves Lipid Metabolism and Suppresses Vascular Inflammation in Apolipoprotein E Knockout Mice. *J. Vasc. Res.*, 2018, Vol. 55, no. 6, pp. 365-377.
12. Fan H., Tang H.B., Chen Z., Wang H.Q., Zhang L., Jiang Y., Li T., Yang C.F., Wang X.Y., Li X., Wu S.X., Zhang G.L. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury. *J. Neuroinflamm.*, 2020, Vol. 17, no. 1, 295. doi: 10.1186/s12974-020-01973-4.
13. Giovannini S., Tinelli G., Biscetti F., Straface G., Angelini F., Pitocco D., Mucci L., Landolfi R., Flex A. Serum high mobility group box-1 and osteoprotegerin levels are associated with peripheral arterial disease and critical limb ischemia in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2017, Vol. 16, no. 1, 99. doi: 10.1186/s12933-017-0581-z.

14. Gu H.F., Li N., Xu Z.Q., Hu L., Li H., Zhang R.J., Chen R.M., Zheng X.L., Tang Y.L., Liao D.F. Chronic Unpredictable Mild Stress Promotes Atherosclerosis via HMGB1/TLR4-Mediated Downregulation of PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 in ApoE $^{-/-}$  Mice. *Front. Physiol.*, 2019, Vol. 10, 165. DOI: 10.3389/fphys.2019.00165.
15. Huang R., Hu Z., Chen X., Cao Y., Li H., Zhang H., Li Y., Liang L., Feng Y., Wang Y., Su W., Kong Z., Melgiri N.D., Jiang L., Li X., Du J., Chen Y. The Transcription Factor SUB1 Is a Master Regulator of the Macrophage TLR Response in Atherosclerosis. *Adv. Sci. (Weinh)*, 2021, Vol. 8, no. 19, e2004162. doi: 10.1002/advs.202004162.
16. Jaén R.I., Val-Blasco A., Prieto P., Gil-Fernández M., Smani T., López-Sendón J.L., Delgado C., Boscá L., Fernández-Velasco M. Innate Immune Receptors, Key Actors in Cardiovascular Diseases. *JACC Basic Transl. Sci.*, 2020, Vol. 5, no. 7, pp. 735-749.
17. Kanellakis P., Agrotis A., Kyaw T.S., Koulis C., Ahrens I., Mori S., Takahashi H.K., Liu K., Peter K., Nishibori M., Bobik A. High-mobility group box protein 1 neutralization reduces development of diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, Vol. 31, no. 2, pp. 313-319.
18. Ley K. M1 Means Kill; M2 Means Heal. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, no. 7, pp. 2191-2193.
19. Li Y., Zhang Y., Lu J., Yin Y., Xie J., Xu B. Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy. *J. Cell Mol. Med.*, 2021, Vol. 25, no. 17, pp. 8087-8094.
20. Libby P., Hansson G.K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019, Vol. 74, no. 12, pp. 1594-1607.
21. Malekmohammad K., Bezsonov E.E., Rafeian-Kopaei M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, Vol. 8, 707529. doi: 10.3389/fcvm.2021.707529.
22. Orekhov A.N., Orekhova V.A., Nikiforov N.G., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Romanenko E.B., Zhang D., Chistiakov D.A. Monocyte differentiation and macrophage polarization. *Vessel Plus*, 2019, Vol. 3, 10. doi: 10.20517/2574-1209.2019.04.
23. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 1, pp. 145-156.
24. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.*, 2018, Vol. 18, no. 4, e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
25. Schaper F., de Leeuw K., Horst G., Bootsma H., Limburg P.C., Heeringa P., Bijl M., Westra J. High mobility group box 1 skews macrophage polarization and negatively influences phagocytosis of apoptotic cells. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, Vol. 55, no. 12, pp. 2260-2270.
26. Su Z., Zhang P., Yu Y., Lu H., Liu Y., Ni P., Su X., Wang D., Liu Y., Wang J., Shen H., Xu W., Xu H. HMGB1 facilitated macrophage reprogramming towards a proinflammatory m1-like phenotype in experimental autoimmune myocarditis development. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 21884. doi: 10.1038/srep21884.
27. Tabas I., Lichtman A.H. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis. *Immunity*, 2017, Vol. 47, no. 4, pp. 621-634.
28. Torres-Ruiz J., Carrillo-Vazquez D.A., Padilla-Ortiz D.M., R.Vazquez-Rodriguez, Nuñez-Alvarez C., Juarez-Vega G., Gomez-Martin D. TLR expression in peripheral monocyte subsets of patients with idiopathic inflammatory myopathies: association with clinical and immunological features. *J. Transl. Med.*, 2020, Vol. 18, no. 1, 125. doi: 10.1186/s12967-020-02290-3.
29. Truong R., Thankam F.G., Agrawal D.K. Immunological mechanisms underlying sterile inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis: potential sites for intervention. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 17, no. 1, pp. 37-50.
30. van Patten S., Al-Abed Y. High Mobility Group Box-1 (HMGB1): Current wisdom and advancement as a potential drug target. *J. Med. Chem.*, 2018, Vol. 61, no. 12, pp. 5093-5107.
31. Wahid A., Chen W., Wang X., Tang X. High-mobility group box 1 serves as an inflammation driver of cardiovascular disease. *Biomed. Pharmacother.*, 2021, Vol. 139, 111555. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111555.
32. Wildgruber M., Aschenbrenner T., Wendorff H., Czubba M., Glinzer A., Haller B., Schiemann M., Zimmermann A., Berger H., Eckstein H.H., Meier R., Wohlgemuth W.A., Libby P., Zerneck A. The "Intermediate" CD14 $^{+}$ CD16 $^{+}$  monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 39483. doi: 10.1038/srep39483.
33. Williams H., Cassorla G., Pertsoulis N., Patel V., Vicaretti M., Marmash N., Hitos K., Fletcher J.P., Medbury H.J. Human classical monocytes display unbalanced M1/M2 phenotype with increased atherosclerotic risk and presence of disease. *Int. Angiol.*, 2017, Vol. 36, no. 2, pp. 145-155.
34. Williams H., Mack C.D., Li S.C.H., Fletcher J.P., Medbury H.J. Nature versus number: monocytes in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 17, 9119. doi: 10.3390/ijms22179119.
35. Wolf D., Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2019, Vol. 124, no. 2, pp. 315-327.

36. Zeng J.C., Xiang W.Y., Lin D.Z., Zhang J.A., Liu G.B., Kong B., Gao Y.C., Lu Y.B., Wu X.J., Yi L.L., Zhong J.X., Xu J.F. Elevated HMGB1-related interleukin-6 is associated with dynamic responses of monocytes in patients with active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, Vol. 8, no. 2, pp. 1341-1353.
37. Zhang J., Zhang L., Zhang S., Yu Q., Xiong F., Huang K., Wang C.Y., Yang P. HMGB1, an innate alarmin, plays a critical role in chronic inflammation of adipose tissue in obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2017, Vol. 454, pp. 103-111.
38. Zhao F., Guo Z., Hou F., Fan W., Wu B., Qian Z. Magnoflorine Alleviates "M1" polarized macrophage-induced intervertebral disc degeneration through repressing the HMGB1/Myd88/NF-κB Pathway and NLRP3 inflammasome. *Front. Pharmacol.*, 2021, Vol. 12, 701087. doi: 10.3389/fphar.2021.701087.
39. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.*, 2020, Vol. 6, 36. doi: 10.1038/s41421-020-0167-x.

**Авторы:**

**Генкель В.В.** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Долгушин И.И.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, президент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Батурина И.Л.** — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Савочкина А.Ю.** — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, главный научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Никущкина К.В.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Минасова А.А.** — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Genkel V.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Dolgushin I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Honored Worker of Science of the Russian Federation, President of South-Ural State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Baturina I.L.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Savochkina A.Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Chief Research Associate, Research Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Nikushkina K.V.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Research Institute of Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Minasova A.A.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Пыхова Л.Р.** — старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Кузнецова А.С.** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Шапошник И.И.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Pykhova L.R.**, Senior Lecturer, Department of Microbiology, Virology, Immunology, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Kuznetsova A.S.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Shaposhnik I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 24.04.2022  
Принята к печати 22.05.2022

Received 24.04.2022  
Accepted 22.05.2022