

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНУ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ І ОЖИРІННЯ

Габісонія Т. Н., Паштіані Р. В., Риндіна Н. Г., Дунаєва І. П.

Харківський національний медичний університет

На сьогоднішній день серцево-судинна патологія залишається провідною причиною захворюваності та смертності населення [1, 2]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні гострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС), пов'язаний з впровадженням інвазивних методик, розповсюдженість стабільної стенокардії підвищується і досягає 20 % в популяції старших за 65 років [3]. Економічні збитки внаслідок тимчасової непрацездатності та передчасної смерті від кардіоваскулярної патології в минулому році перевищили 2 млрд гривень. Окрім того, значні економічні витрати держави пов'язані з лікуванням та реабілітацією цієї категорії хворих [1–3]. У зв'язку з цим необхідні подальші дослідження у напрямку визначення нових ланок патогенезу стабільних форм ІХС та пошуку більш ефективних лікувальних заходів [4].

Важливим чинником ризику ІХС є ожиріння — серйозна медико-соціальна й економічна проблема сучасного суспільства, актуальність якої обумовлена, у першу чергу, високою поширеністю. Поширеність ожиріння збільшилася у всіх країнах з високим рівнем економічного розвитку, і охоплює, за даними ВОЗ, 1/4–1/5 частину населення земної кулі. Згідно з даними численних клінічних обстежень, надлишок ваги тіла спостерігається у 1 млрд дорослого населення. Серед них кількість осіб молодого і середнього віку, згідно з даними епідеміологічних спостере-

жень, становить 25–60 %. Ожиріння доволі поширено серед працездатної частини населення, що додає проблемі особливої актуальності [5, 6]. Незважаючи на те, що ожиріння визначається як надлишок жирової тканини в організмі, воно є комплексним станом, що клініцисти розцінюють у даний час як хронічне захворювання, пов'язане з порушенням функції серцево-судинної системи.

Жирова тканина є джерелом енергетичного забезпечення організму. Підтримка нормальної ваги тіла залежить від балансу анаболічних та катаболічних механізмів, спрямованих на створення й підтримку достатнього енергетичного депо у випадку посиленої витрати енергії. Згідно теорії енергетичного дисбалансу, ожиріння розвивається коли переважає енергія споживання над енергією витрати. Існують різноманітні чинники, що сприяють ожирінню: особливості генотипу, дисрегуляція процесів ліполізу й літогенезу, порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, дисфункція різних пептидів й нейротрансмітерів, порушення функцій центрів апетиту [5, 7].

Ступінь кардіоваскулярного ризику при ожирінні залежить від розподілу жирової тканини в організмі і є значно вищою при абдомінальному типі ожиріння. У великому європейському дослідженні EPIC, в якому брали участь 9 країн світу, було показано, що оцінка загального й абдомінального ожиріння, у додаток до індексу маси

тіла (ІМТ), дозволяє уточнити ризик смерті. Провідні науковці оцінили асоціацію між ІМТ, обводом талії (ОТ), співвідношенням обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) й ризиком смерті у когорті. Було встановлено, що за період спостереження, який склав 10 років, при збільшенні показника ОТ на 5 см ризик смерті підвищувався в середньому на 1,15, а підвищення ОТ/ОС супроводжувалося підвищенням ризику смерті на 1,35 [8]. Велике значення має вплив метаболічних порушень, які спостерігаються при ожирінні, на особливості атеросклеротичних уражень судин [2]. Ожиріння об'єднує декілька атерогенних чинників, які значно прискорюють атерогенез, що є наслідком синтезу в адипоцитах великої кількості гормонально активних речовин. До найбільш значущих чинників, які синтезуються адипоцитами, належать: адипонектин, вісфатин, лептин, грелін, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6 та інші [9–11].

Гормони жирової тканини і ожиріння

На даний час відомо більше 50 адипокінів, які здійснюють контроль гомеостазу, метаболізму ліпідів і глюкози. Вони гетерогенні за структурою та функціями [12, 13]. Маючи паракрінні, аутокрінні та ендокринні механізми дії, адипокіни впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси запалення, імунітет, ангиогенез, пухлинний ріст та ін. [14]. Найбільшу зацікавленість вчених викликає адипонектин та вісфатин, питання їх участі у розвитку серцево-судинної патології і ожиріння досі залишається дискусійним.

Адипонектин (АН) — специфічний гормон жирової тканини, також відомий як AdipoQ, ACRP30, GBP28. Він був винайдений у 1995–1996 рр. чотирма незалежними групами вчених [15, 16]. Адипонектин — комплексноподібний протеїн, що секретується в білій жировій тканині та включає в себе 244 амінокислоти, у достатній кількості знаходиться у крові та складає 0,01 % загального білка плазми. Він є глікопротеїном, що має різні за молекулярною масою і просторовою структурою фракції (тримери, гексамери і мультимери). Біологічна роль олігомери-

зації ще не з'ясована, але показано, що вона принципова для прояву біологічної активності. Адипонектин є специфічним адипокіном, тобто він синтезується лише адипоцитами, а його експресія в підшкірному жирі вища, ніж у вісцеральному. Адипонектин секретується в чималій кількості в порівнянні з іншими адипокінами, середні рівні його в плазмі складають 5–10 мкг/мл. Дані численних досліджень підтверджують зниження рівня адипонектину у хворих з метаболічним синдромом, цей взаємозв'язок дозволяє розглядати адипонектин як фактор патогенезу і навіть маркер метаболічного синдрому [17–20]. Доведено, що плазматична концентрація адипонектину зворотно пропорційна ІМТ та співвідношенню ОТ/ОС [20, 21]. Рівень адипонектину у крові в основному визначається кількістю вісцерального жиру [19].

Доведено, що експресія, секреція і плазматичний рівень адипонектину, на відміну від інших адипоцитокінів (вісфатин, лептин), знижується при ожирінні та абдомінальному розподілі жирової тканини [22, 23]. Виникає свого роду парадокс: чим більш виражено ожиріння і чим більше адипоцитів, тим ще менше виробляється ними адипонектину. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інгібіторів експресії і секреції адипонектину, що продукуються жировою тканиною. Доведено, що принаймні одним з таких інгібіторів є чинник некрозу пухлини α (ФНО- α); ІЛ-6, глюкокортикоїди і катехоламіни, підвищення активності яких доведене при метаболічному синдромі, знижують експресію адипонектину. У експерименті адипонектин гальмує диференціювання преадипоцитів, що підтверджує його вплив на регуляцію жирової маси.

На даному етапі залишаються актуальними питання активації у хворих на ожиріння вісфатину як регулятора імунітету та атерогенезу. Вісфатин — це нещодавно виділений гормон жирової тканини, який синтезується у вісцеральному жирі, має підвищення рівня експресії у плазмі при розвитку ожиріння [24]. Також вісфатин відомий як PBEF та Nampt-цитоплазматичний протеїн, який складається з 473 амінокислот. Як гормон жирової тканини вісфатин описа-

ний у 2005 році А. Фукухара та І. Шимомура [7]. У дослідженні Moshen вісфатин розглядається як тригер та координатор імунної відповіді [25]. За даними Moshen, вісфатин індукує продукцію прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну 1β , ФНО- α , інтерлейкіну-6 у хворих з підвищеною вагою тіла [25]. Результати дослідження стверджують, що активація вісфатину супроводжується розвитком дисліпідемії з підвищенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та розглядається як активатор порушень ліпідного обміну атерогенного характеру [26]. Також розглянуто роль вісфатину як цитокіна, який запускає дозрівання В-клітин та інгібує апоптоз нейтрофілів.

Роль адипонектину у розвитку атеросклерозу

Адипонектин бере участь у підтриманні нормального функціонування кровоносних судин та має протекторний вплив, захищаючи судини від багатьох структурних і функціональних розладів, таких як атеросклероз.

Натепер отримано переконливі докази ролі адипокінів у розвитку артеріальної гіпертензії з ожирінням [27]. Kumada M. і співавт. виявили зниження плазменої концентрації цього білка у хворих на ІХС. Ці дані підтверджує 6-річне дослідження T. Pischon і співавт., які встановили взаємозв'язок між високим рівнем адипонектину плазми і низьким ризиком розвитку інфаркту міокарда у чоловіків без раніше встановленого діагнозу ІХС. Цікаво, що така кореляція не залежала від традиційних чинників високого кардіоваскулярного ризику. Низький рівень адипонектину є новим важливим чинником ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень [27–29]. Дослідження, виконані у Німеччині, показали, що гіпоадипонектинемія може сприяти дестабілізації атеросклеротичної бляшки і відігравати провідну роль у патофізіології гострого коронарного синдрому [30]. Встановлено, що адипонектин може захистити бляшку від розриву шляхом пригнічення функції матричної металопротеази через індукцію інтерлейкін-10-залежного синтезу тканинкового інгібітора металопротеази [6, 31]. Також існують гіпо-

тези щодо кардіопротекторного ефекту адипонектину. Так, за результатами 6-річного проспективного дослідження Health Professionals Follow-up Study, встановлено, що рівень адипонектину є прогностичним фактором виникнення інфаркту міокарда [32]. За даними інших досліджень, низький рівень адипонектину мав несприятливе прогностичне значення при виникненні фатальних та нефатальних серцево-судинних захворювань [28]. Так, G. A. Laughlin за 10 років спостереження не виявили безпосереднього зв'язку між концентрацією адипонектину у плазмі крові та ризиком виникнення фатальних кардіоваскулярних подій [33]. Досі залишається невивченим антиатеросклеротична дія цього адипокіну, що, безумовно, потребує подальших досліджень [34].

Адипонектин може стимулювати утворення кровоносних судин шляхом активації перехресної взаємодії аденозин-монофосфатактивованої протейнінази в ендотеліальних клітинах [23, 35]. Також він може стимулювати ангиогенез у відповідь на ішемічний стрес шляхом активації АМФ-кінази, що передбачає можливість його застосування у лікуванні судинних ускладнень ожиріння [36]. Адипонектин пригнічує ангиогенез, діючи як фактор захисту проти пухлинного росту [37]. Ці дані лише частково можуть пояснюватися різними рівнями ліпідів крові і не залежать від наявності запалення або глікемічного статусу загалом. Адипонектин має також антиатерогенні властивості. Він пригнічує адгезію моноцитів, знижує їх фагоцитарну активність і зменшує накопичення змінених ліпопротеїнів в стінці судин. Крім того, адипонектин зменшує пошкодження ендотелію судин і стимулює вироблення оксиду азоту.

Виходячи з цих даних, стає очевидним, що гіпоадипонектинемія є чинником ризику порушень судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу, що призводить до посилення процесів тромбоутворення. Вплив адипонектину на ризик серцево-судинних захворювань потребує подальшого вивчення.

Показано, що зниження концентрації адипонектину у сироватці крові пацієнтів асоціюється з прогресуванням гіпертрофії

лівого шлуночка серця і його діастолічною дисфункцією [38, 39]. Однак Т. Maeda та співавт. виявили негативний зв'язок між рівнем адипонектину та масою міокарда лівого шлуночка [16].

Неоптерін як маркер ризику розвитку атеросклерозу

Основною причиною ІХС є атеросклеротичне ураження коронарних артерій, яке спостерігається у 95 % хворих. Згідно сучасних даних, на всіх етапах патогенезу атеросклерозу провідну роль відіграє запальний процес у інтимі коронарних артерій, який бере участь у початкових змінах та сприяє прогресуванню та розвитку ускладнень ІХС [40]. При збільшенні активності запалення в атеросклеротичну бляшку мігрують клітини моноцитарно-макрофагальної системи. Макрофаги виділяють прозапальні цитокіни, які сприяють посиленню утворення інших гострофазових показників запалення. Одним з таких прозапальних цитокінів є неоптерін, вперше виділений у 1963 р. у бджоли [41]. У 1967 р. неоптерін виділено з сечі людини, та надалі він розглядається як маркер клітинного імунітету та непрямий маркер розвитку оксидативного стресу при запаленні, який синтезується у макрофагах [42, 43].

Неоптерін є маркером запалення та інтегральним показником активації імунізапальної системи, який відображає функціональну активність макрофагів у крові. Існують дані про змінення концентрації неоптерину у хворих на інфаркт міокарда. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом до лікування рівень неоптерину значно вищий, ніж у здорових осіб. Гіперпродукція неоптерину особливо характерна для застійної серцевої недостатності, яка є наслідком багатьох серцево-судинних захворювань. Концентрація неоптерину в крові хворих на серцеву недостатність корелює з вираженістю кахексії [44, 45]. Також підвищення рівня неоптерину визначається у хворих з атеросклерозом аорти, коронарних та периферичних артерій.

Натепер залишається дискусійною роль адипокинів та неоптерину у розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння. Цей напрямок медичних досліджень є перспективним і актуальним, оскільки існуючі дані досить суперечливі. Необхідні подальші дослідження із визначенням нових вірогідних фактів, які можуть лягти в основу нових діагностичних і терапевтичних стратегій при метаболічних порушеннях у хворих з серцево-судинною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біловол, О. М. Основи діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних захворювань [Текст] / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун // Учбовий посібник для студентів V курсу медичних ВУЗів IV рівня акредитації. — Ч. 1. — Харків, ХНМУ, 2009. — 402 с.
2. Сакалош, В. Ю. Перші підсумки всеукраїнського проекту для лікарів «Серцево-судинний ризик під контролем» [Текст] / В. Ю. Сакалош // Медікс. Антиейджинг. — 2010. — № 2. — С. 40–42.
3. Heart Disease and Stroke Statistics — 2010 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [Text] / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 1–170.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines [Text] / R. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // Europ. Heart. J. — 2006. — № 27 (11). — P. 1341–1381.
5. Calle, E. E. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms [Text] / E. E. Calle, R. Kaaks // Nature Rev. Cancer. — 2004. — Vol. 4. — P. 579–591.
6. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved [Text] / Y. Cao, L. Tao, Y. Yuan [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. — Vol. 46. — 2009. — P. 413–419.
7. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [Text] / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. — 2005. — Vol. 307 — P. 426–30.
8. Rao, S. V. Obesity as a risk factor in coronary artery disease / S. V. Rao, M. Donahue, V. Fuster // Am. Heart. J. — 2001. — № 142. — P. 1002–1007.
9. Ковальова, О. М. Адипонектин та лептин як інсуліносенситайзери [Текст] / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, Т. М. Амбросова // Практична ангіологія. — 2009, № 9–10. — С. 12–16.

10. Колберг, В. Жировая ткань как эндокринный орган [Текст] // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — № 1. — С. 38–44.
11. Чубриева, С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор [Текст] / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. — 2008. — Вып. 1. — С. 32–43.
12. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells [Text] / H. Chen, M. Montagnani, T. Funahashi [et al.] // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 45021–45026.
13. Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells. Evidence for an adipose tissue-vascular loop [Text] / S. Devaraj, N. Torok, M. R. Dasu [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — Vol. 28. — 2008. — P. 1368–1374.
14. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice [Text] / J. Fruebis, T. S. Tsao, S. Javorschi [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 2005–2010.
15. Косыгина, А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины — гормоны жировой ткани [Текст] / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — № 1. — С. 44–50.
16. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose most abundant gene transcript 1) [Text] / K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 221, № 2. — P. 286–289.
17. Эндокринология [Текст] / Под ред. П. Н. Боднара. — Винница: Нова книга, 2007. — 344 с.
18. Эндокринология [Текст] / Под ред. И. И. Дедова. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 432 с.
19. Метаболический синдром [Текст] / Под ред. Г. Е. Ройтберга. — М.: Медпресс-информ., 2007. — 224 с.
20. Plasma adiponectin concentrations are associated with body composition and plant-based dietary factors in female twins [Text] / A. Cassidy, P. Skidmore, E. B. Rimm [et al.] // J. Nutr. — 2009. — Vol. 139, № 2. — P. 353–358.
21. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides [Text] / H. Okui, S. Hamasaki, S. Ishida [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 126. — P. 53–61.
22. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30) [Text] / T. S. Tsao, H. E. Murrey, C. Hug [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 29359–29362.
23. Adglobular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation in newborn rabbit hearts [Text] / A. Onay-Besikci, J. Y. Altarejos, G. D. Lopaschuk [et al.] // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 44320–44326.
24. Visfatin regulates genes related to lipid metabolism in porcine adipocytes [Text] / C. Yang, Lago [et al.] // J. Anim. Sci. — 2010. — Vol. 10. — P. 3233.
25. Visfatin and adipocytokine with proinflammatory and immunomodulatory properties [Text] / R. Alexander Moschen, Arthur Kasser [et al.] // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178. — P. 1748.
26. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / Chen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2006. — Vol. 91 (1). — P. 259.
27. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [Text] / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 85–89.
28. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany [Text] / W. Koenig, N. Khuseynova, J. Baumert [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1369–1377.
29. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and metaanalysis / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 623–629.
30. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and noncalcified coronary atherosclerotic plaques [Text] / U. C. Broedl, C. Leberer, M. Lehrke [et al.] // PLoS ONE. — 2009. — 4, № 3. — P. 4733.
31. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity [Text] / K.-Y. Kim, J. K. Kim, S. H. Han [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 176. — P. 5958–5964.
32. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска [Текст] / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 2. — С. 23–36.
33. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study [Text] / G. A. Laughlin, E. Barrett-Connor, S. May, C. Langenberg // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 165, № 2. — P. 164–174.
34. Gaillard, S. A new program of therapeutic education for obese patients [Text] / S. Gaillard, D. Gaillard // Obesit. Metabol. — 2007. — Vol. 3. — P. 191–205.
35. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome [Text] / M. Selcuk, H. Selcuk, A. Temizhan [et al.] // Coron. Art. Dis. — 2008. — Vol. 19. — P. 79–84.
36. Ouchi, N. A Novel role for adiponectin in the regulation of inflammation [Text] / N. Ouchi, K. Walsh // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1219–1221.
37. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis [Text] / E. Brakenhielm, N. Veitonmaki, R. Cao [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 2476–2481.

38. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism [Text] / Y. Liao, S. Takashima, N. Maed [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2005. — Vol. 67. — P. 705–713.
39. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signal in the heart [Text] / R. Shibata, N. Ouchi, M. Ito [et al.] // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1384–1389.
40. Апанасенко, Г. Л. Первичная профилактика ишемической болезни сердца в практике семейного врача [Text] / Г. Л. Апанасенко // *Сімейна медицина: Науково-практичний журнал для лікарів загальної практики.* — 2008. — № 4. — С. 53–59.
41. Rembold, H. Struktur und Synthese des neopterin [Text] / H. Rembold, L. Bushmann // *Ann. Chem.* — 1963. — Vol. 662. — P. 72–82.
42. Насонов, Е. Л. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний [Text] / Е. Л. Насонов, М. Ю. Самсонов // *Клинич. мед.* — 2000. — № 48. — С. 43–46.
43. Histamine suppresses neopterin production in the human myelomonocytoma cell line THP [Text] / B. Widner, B. Wirleitner, G. Weiss, G. Fuchs // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 2000 — Vol. 48. — P. 251–258.
44. Functional tetrahydrobiopterin synthesis in human platelets [Text] / N. Franscini, E. B. Bachli, N. Blau [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 186–192.
45. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men [Text] / M. Eynatten, J. G. Schneider, P. M. Humpert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 2124–2126.
46. Yansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease [Text] / G. K. Yansson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352 (16). — P. 95.