

# Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Демьяненко А.В.<sup>1</sup>, Варавин Н.А.<sup>2</sup>, Сантаков А.А.<sup>2</sup>, Суржиков П.В.<sup>2</sup>

## НЕСТАБИЛЬНЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ БЛЯШКИ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ДИАГНОСТИКЕ

<sup>1</sup>ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

*Последние научные достижения значительно улучшили понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза атеросклероза. При этом по-прежнему существует необходимость систематизировать эти данные. Имеется множество факторов, которые действуют как индукторы воспалительного процесса при атеросклерозе, включая старение эндотелия сосудов, метаболические дисфункции, аутоиммунные и, в некоторых случаях, инфекционные факторы повреждения. В клинической картине атеросклероза важно своевременно диагностировать признаки дестабилизации атеросклеротической бляшки, так как нестабильные бляшки подвержены разрыву, что может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений (инсульта, инфаркта и т.д.). Поэтому актуальны поиск и выявление молекулярных маркеров и инструментальных методов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания.*

**Ключевые слова:** нестабильная атеросклеротическая бляшка; коронарные артерии; каротидный атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; матриксные металлопротеиназы; белок S100.

**Для цитирования:** Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А., Суржиков П.В. Нестабильные атеросклеротические бляшки: от патогенеза к диагностике. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):793–799.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-793-799>

**Для корреспонденции:** Демьяненко Алексей Владимирович — e-mail: [dav\\_73@list.ru](mailto:dav_73@list.ru)

Alexey V. Demyanenko<sup>1</sup>, Nikita A. Varavin<sup>2</sup>, Alexander A. Santakov<sup>2</sup>, Pavel V. Surzhikov<sup>2</sup>

## UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES: FROM PATHOGENESIS TO DIAGNOSIS

<sup>1</sup>Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

*Recent scientific advancements have significantly improved the understanding of the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of atherosclerosis. However, there remains a need to systematize this data. Numerous factors act as inducers of the inflammatory process in atherosclerosis, including endothelial aging, metabolic dysfunctions, autoimmune factors, and, in some cases, infectious damage. In the clinical picture of atherosclerosis, it is crucial to timely diagnose signs of destabilization of atherosclerotic plaques, as unstable plaques are prone to rupture, which can lead to life-threatening complications (such as stroke, myocardial infarction, etc.). Therefore, the search for and identification of molecular markers and instrumental methods reflecting the processes associated with plaque destabilization are particularly relevant for patients with asymptomatic disease progression.*

**Key words:** unstable atherosclerotic plaque; coronary arteries; carotid atherosclerosis; cardiovascular diseases; matrix metalloproteinases; S100 protein.

**For citation:** Demyanenko A.V. Varavin N.A., Santakov A.A., Surzhikov P.V. Unstable atherosclerotic plaques: from pathogenesis to diagnosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):793–799. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-793-799>

**For correspondence:** Alexey V. Demyanenko — e-mail: [dav\\_73@list.ru](mailto:dav_73@list.ru)

Received 23.03.2024

Accepted 23.04.2024

Современные клинические данные показывают, что несмотря на постоянные усилия по разработке новых методов лечения и клинических подходов, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ) представляет собой актуальную и важную тему современной медицины. Нестабильные бляшки играют решающую роль в развитии острых сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт [1–4]. Однако точная диагностика сложна из-за их изменчивости

и потенциальной неоднородности. В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в области методов диагностики нестабильных АСБ. В данном обзоре мы рассмотрим различные аспекты данной проблемы, а также представим обзор актуальных методов исследований, направленных на раннюю диагностику и стратегию контроля нестабильных АСБ.

### Этиология и патогенез атеросклероза в коронарных артериях

Известно, что атеросклеротические бляшки состоят из трех основных компонентов:

- клеток, включая гладкомышечные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты;
- экстрацеллюлярного матрикса, включающего коллаген, эластические волокна, протеогликаны;
- липидов, которые могут локализоваться внутри- и внеклеточно [5].

В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объясняла бы все механизмы развития атеросклероза, поэтому правильным будет считать, что атеросклероз представляет собой многофакторное иммуновоспалительное заболевание, в основе которого лежат процессы дисфункции эндотелия, пролиферации и изменения сократимости гладкомышечных клеток, вазоспазм, нарушение микроциркуляции, а также воспаленные сосудистой стенки [6].

Патогенез АСБ предполагает дисфункцию эндотелия, проявляющуюся повышением проницаемости и адгезивности, увеличением секреции прокоагулянтов и сосудосуживающих веществ. Этот процесс способствует инфильтрации интимы моноцитами, которые, трансформируясь в макрофаги, осуществляют захват окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с последующим превращением в пенные клетки, дающие начало липидным полоскам — первой морфологической стадии атеросклеротических бляшек [5]. Вместе с моноцитами в интиму мигрируют и накапливаются Т-лимфоциты. Под влиянием фактора роста фибробластов, фактора некроза опухоли происходит интенсивная пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК). ГМК, в свою очередь, продуцируют соединительнотканную основу будущей бляшки (коллаген, эластин, гликозаминогликаны) и приобретают способность к захвату модифицированных ЛПНП путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров холестерина. По мере созревания соединительной ткани количество клеточных элементов уменьшается, одновременно коллагеновые волокна утолщаются и формируется соединительнотканная капсула АСБ, окружающая ее ядро [7] (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки).

Атеросклеротические бляшки имеют различную устойчивость к повреждению, соответственно, принято их разделять на стабильные и нестабильные, однако критерии остаются неоднозначными [8].

*Характеристики нестабильной атеросклеротической бляшки:*

- тонкая фиброзная капсула с эрозиями, микрокровоточениями из тонкостенных сосудов бляшки, что и способствует тромбообразованию на ее поверхности;
- большое липидное ядро, занимает более 40% от площади ее поперечного сечения;
- активный воспалительный процесс и инфильтрация покрышки макрофагами, которые способствуют разрушению атеросклеротической бляшки и тромбообразованию на ее поверхности;
- высокая степень сопутствующего стеноза [9].

Высокое содержание липидов, признаки воспаления, малое количество коллагена и гладкомышечных клеток,

тонкая покрышка являются признаками нестабильности АСБ. Однако и в стабильных АСБ эти признаки также могут присутствовать в той или иной степени выраженности [10].

### **Роль макрофагов в патогенезе атеросклеротической бляшки**

Локальные воспалительные реакции при атеросклерозе активируют различные клетки в пределах атеросклеротического поражения. Повышенные уровни модифицированных или окисленных ЛПНП вызывают миграцию значительного количества моноцитов в область АСБ под эндотелиальными клетками артериальной стенки [11]. Воспалительное микроокружение поражения индуцирует проникновение моноцитов в артерии и дифференцировку в макрофаги. Затем макрофаги фагоцитируют модифицированные липопротеины, превращаются в пенные клетки и в конечном итоге образуют атеросклеротические бляшки. Воспалительные макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины и индуцируют воспаление [12]. Следовательно, в зону поражения дополнительно мигрирует больше моноцитов, и накопление пенных клеток в результате приводит к образованию некротического ядра хронического атеросклероза. Макрофаги играют важную роль в фагоцитозе некротических клеток в бляшках; про- и противовоспалительные макрофаги усугубляют или облегчают течение заболевания соответственно. К настоящему времени в АСБ идентифицированы различные подклассы макрофагов на основе их поверхностных маркеров, функций и продукции цитокинов (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) [13].

Известно, что кристаллы холестерина, провоспалительные цитокины и окисленные ЛПНП индуцируют провоспалительные М1-макрофаги. Провоспалительные М1-макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины — IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 и IL-23. Макрофаги М1 являются основной популяцией воспалительных макрофагальных клеток в липидных ядрах [14].

Альтернативно активированные М2-макрофаги, поляризованные локально или мигрирующие из циркулирующего пула, продуцируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF- $\beta$ , и обладают высокой фагоцитирующей способностью разрушать мертвые клетки.

### **Лабораторная диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек**

*Матриксные металлопротеиназы.* На сегодняшний день достоверно установлено присутствие матриксных металлопротеиназ (ММП) в активных атеросклеротических бляшках. Исследования как на животных, так и на образцах коронарного атеросклероза у человека демонстрируют совместную локализацию ММП-9 и ММП-3 в краях атеросклеротических бляшек [15]. Найденные ММП часто связаны с воспалительными клетками, такими как макрофаги или Т-лимфоциты. Локализация ММП указывает на слабые участки в бляшке,

где наиболее часто происходят разрывы. Интересно, что естественные ингибиторы ММП, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (ТИМП), также были обнаружены в атеросклеротических бляшках. Участки с повышенной концентрацией ТИМП часто характеризуются сосудистой кальцификацией. Это свидетельствует в пользу того, что сосудистая кальцификация является естественным способом стабилизации процессов ремоделирования. Таким образом, преобладание активности ММП над ТИМП способствует сосудистому ремоделированию и повышенному атерогенезу [16].

Отмечено, что комплекс ММП-9/ТИМП-1 превышает показатели у здоровых лиц и при стабильной стенокардии, при этом увеличение ММП-9/ТИМП-1 пропорционально классу тяжести стенокардии. Наибольшего уровня ММП-9/ТИМП-1 достигает в группе больных с нестабильной стенокардией [17].

Таким образом, активация ММП создает порочный круг увеличения воспаления, повышенной трансформации клеток, способствующих росту атеросклеротической бляшки, а также стимулирования потенциального разрыва новообразованных бляшек. Следует также отметить, что большинство факторов риска ведут к активации ММП [16]. Курение, диабет, гипергомоцистеинемия и повышенные уровни липидов приводят к оксидативному стрессу интимы и меди кровеносного сосуда, что в свою очередь ведет к активации ММП. В дополнение к этому присутствие липидов (особенно окисленных ЛПНП) стимулирует высвобождение цитокинов из активированных макрофагов, что ведет к усилению экспрессии и активности ММП [18].

В исследовании Иваношук Д.Е. и соавт. [19] с транскриптомным профилированием двух типов бляшек — стабильной АСБ фиброзного вида и нестабильной АСБ дистрофически-некротического вида — наблюдалось восьмикратное увеличение уровня экспрессии ММП-9 при втором типе бляшек. Таким образом, по мере развития атеросклеротического очага до стадии нестабильной бляшки в нем снижается активность ТИМП-1 и повышаются уровни ММП-7 и ММП-9, что отражает наиболее выраженные процессы деструкции соединительнотканного матрикса в нестабильной бляшке, в ее фиброзной покрышке, это приводит к ее истончению, иссечению, надрыву/разрыву. ММП-9 может быть рассмотрена как перспективный маркер процесса дестабилизации АСБ. Для гена ММП-9 получены статистически значимые различия уровня экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического вида. При проведении иммуноферментного анализа выявлено, что в липидных пятнах и молодых стабильных атеромах коронарных артерий повышена концентрация ММП-3 и снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ. В нестабильных бляшках со склонностью к изъязвлению или разрыву повышены концентрации ММП-1, ММП-7, ММП-9 [16, 17, 19].

**Высокочувствительный С-реактивный белок.** Высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) рас-

сматривается биомаркером прогнозирования сердечно-сосудистого риска [12]. Хотя уровни С-реактивного белка повышаются после различных неспецифических воспалительных стимулов, накапливаются доказательства того, что СРБ, может предсказывать будущие сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска [20]. Исследование CARE показало, что статины снижают уровень вЧСРБ, и клинический эффект терапии статинами, как правило, был выше у пациентов с вЧСРБ. Эти результаты согласуются с результатами нескольких последующих исследований, таких как REVERSAL, PROVE IT, IMPROVE-IT [20, 21].

**Интерлейкин-6.** Установлено, что уровни IL-6 коррелируют с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим атеросклерозом. Как и на вЧСРБ, на IL-6 обратили внимание как на биомаркер-кандидат для прогнозирования сердечно-сосудистого риска, поскольку известно, что он индуцирует выработку СРБ в печени и классифицируется как вышестоящий цитокин, отражающий воспаление. Более двух десятков проспективных когортных исследований показывают, что, как и вЧСРБ, IL-6 связан с сердечно-сосудистым риском независимо от традиционных факторов риска [20].

**Интерлейкин-1.** Поскольку IL-1 индуцирует синтез и экспрессию различных вторичных воспалительных цитокинов, включая IL-6, предполагается, что сигнальные пути IL-1 также имеют решающее значение для прогрессирования атеросклероза. Было показано, что два генетически кодируемых белка, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , связываются с одним и тем же рецептором. Предполагается, что IL-1 $\beta$  играет более важную роль в системном воспалении, чем IL-1 $\alpha$ . В отличие от вЧСРБ и IL-6, нет эпидемиологических исследований, демонстрирующих IL-1 $\beta$  как биомаркер сердечно-сосудистого риска, поскольку прямое измерение IL-1 $\beta$  в плазме крови затруднено и обычно ненадежно. Однако большое количество исследований показало, что IL-1 $\beta$  критически вовлечен в патогенез атеросклероза [22].

**Интерлейкин-17.** Т-хелперы (Th17), продуцирующие IL-17, — популяция лимфоцитов, играющая ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Многие исследователи обнаружили в сосудистой стенке IL-17A-продуцирующие клетки, которые накапливаются там в процессе развития атеросклероза. В настоящее время образование и развитие АСБ связывают с экспрессией и активностью в сосудистой стенке провоспалительных маркеров. Именно к таким маркерам и может относиться IL-17. Он обладает способностью активировать макрофаги, гладкомышечные и эндотелиальные клетки и ускорять образование АСБ. Однако роль Th17-клеток и продуцируемого ими IL-17 в атерогенезе однозначно не определена [23].

В исследовании Пигаревского П.В. и соавт. [24] было показано, что эндотелиальные клетки интимы способны секретировать IL-17 во всех типах атеросклеротических поражений. Одновременно было выявлено увеличение числа мононуклеарных клеток, экспрессирующих IL-17, в интима артерий. Максимальное число клеток, экспрес-

сирующих IL-17, наблюдалось в интима нестабильной атеросклеротической бляшки, особенно часто в районе разрыва ее покрышки, что может свидетельствовать о провоспалительном действии Th17-клеток и секретлируемого ими IL-17 и о существенном влиянии их на формирование нестабильных атеросклеротических поражений. Интерлейкин-17 можно отнести к семейству провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-6, -18, интерферон-гамма и фактор некроза опухоли, которые оказывают выраженное проатерогенное действие.

**Белок S100 A8.** Согласно современным исследованиям, в патогенезе атеросклероза важную роль может играть изменение содержания различных представителей семейства белков S100 в сосудистой стенке при формировании атеросклеротического поражения. Эти белки экспрессируются в гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, но также могут быть индуцированы при активации в других типах клеток, таких как сосудистые эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты [25, 26]. Показано, что внутриклеточная продукция S100 A8/A9 вызывает миграцию фагоцитов в зону формирования атеросклеротического поражения. Считается, что S100 A8/A9 ускоряет атерогенез за счет привлечения и активации нейтрофилов и моноцитов в артериальной стенке, и, возможно, играет центральную роль в сложных взаимодействиях между врожденным иммунитетом и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что увеличенная экспрессия в коронарных артериях S100 A8/A9/A12 вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки и способствует развитию ОКС [27].

В исследовании Пигаревского П.В. и соавт. [28] проведен иммуногистохимический, гистологический и морфометрический анализ различных участков артерий. Изучены сегменты аорты (из района дуги, грудного и брюшного отделов), коронарных артерий и основной артерии — всего 40 образцов ткани. В интима нестабильных атеросклеротических поражений обнаружена внутриклеточная локализация белка S100 A8. Его экспрессия сосредоточивается преимущественно в цитоплазме макрофагов. В нормальных участках интимы аорты, коронарных артерий, основной артерии и в покрышке стабильных атеросклеротических бляшек он отсутствует. Одновременно в этих же участках сосудистой стенки выявляются многочисленные воспалительные мононуклеарноклеточные инфильтраты. На основании полученных результатов исследователи предположили, что белок S100 A8 может способствовать активации иммунновоспалительных реакций в сосудистой стенке, которые могут лежать в основе формирования нестабильных прогрессирующих атеросклеротических поражений, приводящих к развитию острого коронарного синдрома. Не исключено, что в дальнейшем белки семейства S100 A8 можно будет рассматривать в качестве клинического биомаркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Фибулин-1.** В исследовании Стахневой Е.М. и соавт. [29] уровень фибриногена и связанного с ним фибулина-1 был выше в группе пациентов с нестабильными

АСБ. Таким образом, повышенная концентрация фибулина-1 может рассматриваться как перспективный биомаркер нестабильности АСБ в крови пациентов с коронарным атеросклерозом.

### **Возможности инструментальных методов в выявлении нестабильных АСБ**

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) — современный инвазивный метод исследования, который позволяет в дополнение к ангиографическому исследованию визуализировать непосредственно сосудистую стенку и АСБ. Также при помощи ВСУЗИ возможно провести оценку морфологии стенки сосуда и атеросклеротической бляшки, провести измерения диаметра артерии, площади просвета и степени стеноза артерии. ВСУЗИ имеет меньшее пространственное разрешение в отличие от оптической когерентной томографии (ОКТ) (100–200 и 10–20 мкм соответственно), но обладает большей проникающей способностью (4–8 и 1–2 мм) [30]. Вследствие низкой проникающей способности ОКТ имеет ограничения в определении степени распространенности АСБ в толще стенки артерии, определении диаметра сосуда в области с минимальным просветом (границы наружной эластической мембраны), также ВСУЗИ является более чувствительным методом определения кальцификации артерий [31].

ВСУЗИ позволяет провести точный анализ структуры изучаемого сегмента артерии. С его помощью оценивают структуру сосудистой стенки. Возможности ВСУЗИ существенно расширяются с проведением спектрального анализа полученных данных, при котором четырем основным компонентам АСБ присваивается соответствующая цветовая кодировка: фиброзный — зеленый, фиброзно-липидный — зелено-желтый, участки некроза — красный, зоны кальциноза — белый цвет (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки) [32]. Такой анализ называется виртуальной гистологией (ВГ). ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВСУЗИ-ВГ) позволяет обнаружить наиболее опасный тип АСБ — фиброатерому с тонкой капсулой (ФАТК).

Характерными особенностями ФАТК являются наличие крупного липидно-некротического компонента и критическое истончение фиброзной капсулы АСБ (менее 65 мкм) по данным патоморфологических исследований. В связи с ограниченной пространственной разрешающей способностью (80–100 мкм) с помощью ВСУЗИ нельзя точно определять толщину фиброзной капсулы, однако возможно косвенно судить о наличии тонкой капсулы по отсутствию визуализации фиброзной ткани, отделяющей просвет сосуда от некротической части АСБ [30]. На основании ряда работ, включающих патогистологические исследования у пациентов, умерших от ИМ или внезапной коронарной смерти, показано, что ФАТК является самым распространенным субстратом коронарного тромбоза [31]. В ряде работ показано, что у больных, у которых выявляют признаки нестабильности с помощью ВСУЗИ-ВГ, значительно повышается риск неблагоприятных коронарных событий, однако до сих пор

отсутствуют четкие представления о том, какие именно признаки нестабильности и их сочетания обладают наибольшей предсказательной способностью [32, 33].

Оптическая когерентная томография использует ближний инфракрасный свет, что позволяет выполнять визуализацию с высоким разрешением. Разрешающая способность метода составляет до 10 мкм при осевом разрешении и до 20 мкм при боковом разрешении, что в 10 раз выше, чем при ВСУЗИ. Эта отличительная особенность ОКТ позволяет получать высококачественные изображения микроструктур бляшек, таких как тонкая фиброзная капсула, *vasa vasorum*, скопление липидов и макрофагов [34]. Тонкая фиброзная капсула — хорошо известная особенность атеросклеротической бляшки, которая приводит к ее разрыву. Высокая разрешающая способность ОКТ позволяет прижизненно идентифицировать тонкую фиброзную капсулу — толщиной менее 65 мкм. Макрофаги являются неперенным компонентом атеросклеротических бляшек и играют важную роль и при их возникновении, и в период развития, и в момент разрыва. ОКТ способна обнаруживать присутствие макрофагов и оценить их количество. Стандартом в определении количества макрофагов в подобных исследованиях является иммунопероксидазное окрашивание CD 68 [35]. Ряд исследований показали хорошую корреляцию между маркерами воспаления и характеристиками атеросклеротической бляшки, полученными с помощью ОКТ [36, 37].

Контрастно-усиленное ультразвуковое дуплексное исследование (УЗДС (CEUS)) сонной артерии позволяет проводить неинвазивную последовательную оценку морфологии сонной артерии. Процесс неоваскуляризации внутри атеросклеротической бляшки связан с высоким риском ее дестабилизации. Контрастно-усиленное УЗДС дает дополнительные возможности при оценке нестабильности бляшки посредством измерения степени неоваскуляризации внутри атеросклеротической бляшки [38].

Понимание необходимости учета морфологии АСБ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий отражается в работах современных исследователей [39].

Так, Saba L. и соавт. [40] предлагают универсальную классификацию Plaque RADS, которая применима для оценки АСБ каротидных артерий. Балльная оценка Plaque RADS предлагает морфологическую оценку в дополнение к преобладающему количественному параметру «стеноз». Оценка атеросклеротической бляшки по Plaque RADS варьируется от 1-й степени (указывает на полное отсутствие бляшки) до 4-й степени (представляет сложную атеросклеротическую бляшку). Прилагаются визуальные примеры, облегчающие четкое понимание категорий АСБ (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

Plaque RADS — это стандартизированная и надежная система отчетности о составе и морфологии каротидной бляшки с помощью различных методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Эта система оценки потенциально способна помочь в точном выявлении

пациентов, которым может помочь эксклюзивное медицинское вмешательство, и тех, кому требуются альтернативные методы лечения, тем самым улучшая уход за пациентами [41, 42].

## Заключение

Атеросклеротическая бляшка в процессе своего развития проходит ряд стадий от липидного пятна до атероматоза, кальциноза и фиброобразования с развитием осложнений в виде изъязвления, кровоизлияния, тромбоза. При этом величина бляшки и степень стенозирования просвета сосуда могут колебаться в значительной степени. Поэтому возможность диагностики нестабильных АСБ является критически важной задачей для предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Современные методы диагностики, такие как оптическая когерентная томография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование, позволяют выявить и оценить степень нестабильности АСБ, что дает врачам возможность проводить более точное лечение и предотвращать прогрессирование заболевания. Инвазивные методики визуализации коронарных артерий позволяют получить самую подробную информацию о морфологических особенностях АСБ, тяжести, распространенности процесса и др. На сегодняшний день наиболее актуальный вопрос — определение конкретных групп пациентов, которые могут получить пользу от инвазивной визуализации АСБ. Возможности использования маркеров нестабильных АСБ и возможных мишеней для терапии требуют дальнейшего изучения, но уже на данный момент существует много перспективных кандидатов на эту роль.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не получало спонсорскую поддержку.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petkovic A., Erceg S., Munjas J., Ninic A., Vladimirov S., Davidovic A., Vukmirovic L., Milanov M., Cvijanovic D., Mitic T., Sopic M. lncRNAs as Regulators of Atherosclerotic Plaque Stability. *Cells*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2023;12(14):1832. DOI: 10.3390/cells12141832
- Константинова Е.В., Сагатыян А. А., Богданова А. А., Першина Е. С., Шеменкова В. С., Свет А. В., Оганесян А.А., Гиларов М.Ю. Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста по данным дуплексного сканирования и компьютерной томографической ангиографии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3275. [Konstantinova E.V., Sagatelyan A.A., Bogdanova A.A., Pershina E.S., Shemenkova V.S., Svet A.V., Oganessian A.A., Gilyarov M. Yu. Comparative assessment of the signs of instability of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in elderly patients with acute coronary syndrome with duplex scanning and computed tomography-angiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3275. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3275
- Зайцев Д.Е., Труфанов Г.Е. Возможности методики ультразвуковой доплерографии в выявлении признаков нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий. *Трансляционная медицина*. 2019;6(3):36–43. [Zaitsev DE, Trufanov GE. Possibilities of Ultrasound Dopplerography in Detecting Instability of Atherosclerotic Plaque of Carotid Arteries. *Translational Medicine*. 2019; 6(3):36–43. (In Russian)].

4. Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5–15. [Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shakhovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid plaque instability in patients with acute coronary syndrome as assessed by ultrasound duplex scanning. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5–15. (In Russian)].
5. Тодоров С.С., Дерibas В.Ю., Сидоров Р.В., Казьмин А.С., Тодоров С.С. Морфологические особенности строения нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;4:92. [Todorov S.S., Deribas V.Yu., Sidorov R.V., Kazmin A.S., Todorov S.S. Morphological features of the structure of unstable atherosclerotic plaques of the coronary arteries of the heart. *Modern problems of science and education*. 2021;4:92. (In Russian)]. DOI: 10.17513/spno.31054
6. Рзаева К.А., Утегенов Р.Б., Шокирова З.К., Газизов Р.А., Аббасов Д.И., Куропий Т.С., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Чернявский А.М. Возможности прижизненных методов внутрисосудистой визуализации нестабильной атеросклеротической бляшки как основного субстрата острого коронарного синдрома. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021;8(1):7–19. [Rzaeva K.A., Utegenov R.B., Shokova Z.K., Gazizov R.A., Abbasov D.I., Kurupiy T.S., Baranov A.A., Badoyan A.G., Khelinsky D.A., Krestyaninov O.V., Chernyavsky A.M. Possibilities of lifetime methods of intravascular imaging of unstable atherosclerotic plaque as the main substrate of acute coronary syndrome. *Endovascular surgery*. 2021;8(1):7–19. (In Russian)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-1-7-19
7. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovascular Research*. Oxford University Press, 2021;117(13):2525–2536. DOI: 10.1093/cvr/cvab303
8. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. [Sergienko I.V., Ansheles A.A. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(1):6472. (In Russian)]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164
9. Павлова Д.Н., Ефимова Н.Ю., Рыжкова Д.В. Радионуклидная диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;1:17–24. [Pavlova D.N., Efimova N.Yu., Ryzhkova D.V. Radionuclide diagnostics of unstable atherosclerotic plaques. *Siberian Medical Journal*. 2014;1:17–24. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/radionuklidnaya-diagnostika-nestabilnyh-ateroskleroticheskikh-blyashek> (data access: 31.01.2024).
10. Цыпленкова, В.Г. Ультраструктурное изучение стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012;7:127–128. EDN PBMDTJ. [Tsyplenkova, V.G. Ultrastructural study of stable and unstable atherosclerotic plaques. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2012;7:127–128. (In Russian)].
11. Aguilar-Ballester M., Herrero-Cervera A., Vinué Á., Martínez-Hervás S., González-Navarro H. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis. *Nutrients*. MDPI AG, 2020;12(7):1–19. DOI: 10.3390/nu12072021
12. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J. Cardiol*. 2019;73(1):22–27. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.05.010
13. Eshghjoo S., Kim D.M., Jayaraman A., Sun Y., Alaniz R.C. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes*. 2022;13(5):756. DOI: 10.3390/genes13050756
14. Baidzajevs K., Hadadi É., Lee B., Lum J., Shihui F., Sudbery I., Kiss-Tóth E., Wong S.C., Wilson H.L. Macrophage polarisation associated with atherosclerosis differentially affects their capacity to handle lipids. *Atherosclerosis*. 2020;305:10–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.003
15. Ярмолинская М. И., Молотков А.С., Денисова В. М. Матричные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113–125. EDN PAIYTX. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(1):113–125. (In Russian)].
16. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Матричные металлопротеиназы в кардиологической практике. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2014;15(6):397–404. [Drapkina O.M., Gengenava B.B. Matrix metalloproteinases in cardiological practice. *Journal of Heart Failure*. 2014;15(6):397–404 (In Russian)].
17. Говорин А.В., Рацина Е.В., Соколова Н.А., Фетисова Н.В. Показатели матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 при остром трансмуральном инфаркте миокарда, осложненном аневризмой. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(7):87–90. [Govorin A.V., Ratsina E.V., Sokolova N.A., Fetisova N.V. Indicators of matrix metalloproteinase-9 and tissue metalloproteinase inhibitor-1 in acute transmural myocardial infarction complicated by aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(7):87–90. (In Russian)]. DOI 10.15829/1560-4071-2014-7-87-90
18. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):62–65. [Drapkina O.M., Gengenava B.B. Myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2013;9(1):62–65. (In Russian)]. DOI 10.20996/1819-6446-2013-9-1-62-65
19. Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В., Михайлова С.В., Фишман В.С., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Чернявский А.М., Мурашов И.С., Воевода М.И. Анализ дифференциальной экспрессии матричных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(8):52–58. [Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu. I., Shakhshneider E.V., Mikhailova S.V., Fishman V. S., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Chernyavsky A.M., Murashov I.S., Voevoda M.I. Analysis of differential expression of matrix metalloproteinases in stable and unstable atherosclerotic plaques by full-genome RNA sequencing: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):52–58. (In Russian)]. DOI 10.15829/1560-4071-2018-8-52-58
20. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ. Res*. 2016;8(118):145–156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
21. Murray P.J. Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerd S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B. Lawrence T., Locati M., Mantovani A. Martinez F.O., Mege J.L., Mosser D.M., Natoli G., Saeij J.P., Schultze J.L., Shirey K.A., Sica A., Suttles J., Udalova I., van Ginderachter J.A., Vogel S.N., Wynn T.A.. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. *Cell Press*. 2014;41(1):14–20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008
22. Van Tassel B.W., Toldo S., Mezzaroma E., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128(17):1910–1923. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199
23. Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis? *Curr. Opin. Lipidol*. 2010;21(5): 404–408. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833dc7f9
24. Пигаревский П.В., Снегова В.А., Мальцева С.В., Давыдова Н.Г. Сравнительное иммуногистохимическое и морфометрическое исследование интерлейкина-17 в различных атеросклеротических поражениях у человека. *Медицинский академический журнал*. 2019;19(4):109–113. [Pigarevsky P.V., Snegova V.A., Maltseva S.V., Davydova N.G. Comparative immunohistochemical and morphometric study of interleukin-17 in various atherosclerotic lesions in humans. *Medical Academic Journal*. 2019;19(4):109–113. (In Russian)]. DOI: 10.17816/MAJ19089
25. Xiao X., Yang C., Qu S.L., Shao Y.D., Zhou C.Y., Chao R., Huang L., Zhang C. S100 proteins in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*. 2020;502:293–304. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.019
26. Zhou Y., Zha Y., Yang Y., Ma T., Li H., Liang J. S100 proteins in cardiovascular diseases. *Mol. Med*. 2023;29(1):68. DOI: 10.1186/s10020-023-00662-1
27. Buyukterzi Z., Can U., Alpaydin S., Guzelant A., Karaarslan S., Kocyigit D., Gurses K.M..Enhanced S100A9 and S100A2 expression in acute coronary syndrome. *Biomark Med*. 2017;11(3): 229–237. DOI: 10.2217/bmm-2016-0253
28. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г. Белок S100A8 в атеросклеротических поражениях у человека. *Клин. экп. морфология*. 2022;11(1):43–49. [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G. Protein S100A8 in atherosclerotic lesions in humans. *The wedge. exp. morphology*. 2022;11(1):43–49. (In Russian)]. DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.43-49
29. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стрюкова Е.В., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Кургузов А.В., Мурашов И.С., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Изучение ассоциаций бляшек в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях методом количественной протеомики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):121–129. [Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Strukova E.V., Shramko V.S., Sadovskiy E.V., Kurгузов A.B., Murashov I.S., Chernyavskiy A.M., Ragino Yu.I. Изучение ассоциаций бляшек в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях методом количественной протеомики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):121–129. (In Russian)].

- Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stryukova E.V., Shramko V.S., Sadovsky E.V., Kurguzov A.V., Murashov I.S., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. To study the associations of proteins in the blood with the presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries by quantitative proteomics. *Bulletin of Siberian medicine*. 2022;21(4):121–129. (In Russian). DOI 10.20538/1682-0363-2022-4-121-129
30. Maehara A., Cristea E., Mintz G.S., Lansky A.J., Dressler O., Biro S., Templin B., Virmani R., de Bruyne B., Serruys P.W., Stone G.W. Definitions and Methodology for the Grayscale and Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Coronary Angiographic Analyses. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2012;5(3):1–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.019
31. Захаров А.С., Мичурова М.С., Терехин С.А. Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Шестакова М.В., Дедов И.И. Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с «виртуальной гистологией» в оценке структуры атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. [Zakharov A.S., Michurova M.S., Terekhin S.A., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Shestakova M.V., Dedov I.I. The use of intravascular ultrasound with “virtual histology” in assessing the structure of atherosclerotic plaque in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):41–46. (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000367
32. Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Миронов В. М., М.В. Ежов, Ю.Г. Матчин, М.Г. Митрошкин, М.С. Сафарова, В.Н. Шитов, М.Я. Руда. Прогностическое значение характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;4(21):20–29. [Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Yezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G., Safarova M.S., Shitov V.N., Ore M.Ya. The prognostic value of the characteristics of atherosclerotic plaques in the coronary arteries in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease according to intravascular ultrasound examination. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;4(21):20–29. (In Russian)].
33. Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Хорлампенко А.А., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца: 12-месячное наблюдение. *Кардиология*. 2020;60(2):69–74. [Kochergin N.A., Kochergina A.M., Khorlampenko A.A., Ganyukov V.I., Shilov A.A., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease: 12-months follow-up. *Kardiologiya*. 2020;60(2):69–74. (In Russian)].
34. Гладкова Н.Д., Губарькова Е. В., Шарабрин Е. Г. Стельмашок В.И. Бейманов А.Э. Возможности и ограничения внутрисосудистой оптической когерентной томографии. *Современные технологии в медицине*. 2012;4:128–141. [Gladkova N.D., Gubarkova E.V., Sharabrin E.G., Stelmashok V.I., Beymanov A.E. Possibilities and limitations of intravascular optical coherence tomography. *Modern technologies in medicine*. 2012;4:128–141. (In Russian)].
35. Shimamura K., Kubo T., Akasaka T. Evaluation of coronary plaques and atherosclerosis using optical coherence tomography. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2021;19(5): 379–386. DOI: 10.1080/14779072.2021.1914588
36. Koganti S., Karanasos A., Regar E., Rakhit R.D. Association of systemic inflammatory biomarkers with morphological characteristics of coronary atherosclerotic plaque by intravascular optical coherence tomography. *Hellenic J. Cardiol*. 2021;62(2):101–106. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.06.008
37. Gomes P.M., Almeida B.O., Marinelli Pedrini S., Freitas B.P., Júnior J.M., Lemos P.A., Fonseca F.H., Mintz G.S., Caixeta A. Morphology and phenotype characteristics of atherosclerotic plaque in patients with acute coronary syndrome: contemporary optical coherence tomography findings. *Coron. Artery Dis*. 2021;32(8): 698–705. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001027
38. Белов Ю.В., Синявин Г.В., Баринев Е.В., Грабуздов А.М. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как наиболее информативный метод диагностики нестабильности атеросклеротической бляшки сонной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;9:51–55. [Belov Yu.V., Sinyavin G.V., Barinov E.V., Grabuzdov A.M. Contrast-enhanced ultrasonography as the most perspective diagnostic method for unstable atherosclerotic plaque of carotid artery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2018;9:51–55. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia201809152
39. Brinjikji W., Huston J., Rabinstein A.A., Kim G.M., Lerman A., Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J. Neurosurg*. 2016;124(1): 27–42. DOI: 10.3171/2015.1.JNS142452
40. Saba L., Cau R., Murgia A., Nicolaidis A.N., Wintermark M., Castillo M., Staub D., Kakkos S.K., Yang Q., Paraskevas K.I., Yuan C., Edjlali M., Sanfilippo R., Hendrikse J., Johansson E., Mossa-Basha M., Balu N., Dichgans M., Saloner D., Bos D., Jager H.R., Naylor R., Faa G., Suri J.S., Costello J., Auer D.P., McNally J.S., Bonati L.H., Nardi V., van der Lugt A., Griffin M., Wasserman B.A., Kooi M.E., Gillard J., Lanzino G., Mikhailidis D.P., Mandell D.M., Benson J.C., van Dam-Nolen D.H.K., Kopczak A., Song J.W., Gupta A., DeMarco J.K., Chaturvedi S., Virmani R., Hatsukami T.S., Brown M., Moody A.R., Libby P., Schindler A., Saam T. Carotid Plaque-RADS: A Novel Stroke Risk Classification System. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2024;17(1): 62–75. DOI: 10.1016/j.jcmg.2023.09.005
41. Saba L., Scicolone R., Johansson E., Nardi V., Lanzino G., Kakkos S.K., Pontone G., Annoni A.D., Paraskevas K.I., Fox A.J. Quantifying Carotid Stenosis: History, Current Applications, Limitations, and Potential: How Imaging Is Changing the Scenario. *Life*. 2024;14:73. DOI: 10.3390/life1401007
42. Saba L., Loewe C., Weikert T., Williams M.C., Galea N., Budde R.P.J., Vliegenthart R., Velthuis B.K., Francone M., Bremerich J. et al. State-of-the-Art CT and MR Imaging and Assessment of Atherosclerotic Carotid Artery Disease: The Reporting — A Consensus Document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur. Radiol*. 2022;33(1):1088–1101.

Поступила 23.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

#### Информация об авторах

Демьяненко Алексей Владимирович — д-р мед. наук, заместитель начальника ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России по медицинской части

Варавин Никита Алексеевич — врач-кардиолог 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, eLIBRARY.RU SPIN 4335-8154, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>

Сантаков Александр Андреевич — слушатель ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, <https://orcid.org/0009-0003-7761-0894>

Суржиков Павел Владимирович — канд. мед. наук, старший преподаватель 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей ВМедА им. С.М. Кирова Минобороны России, eLIBRARY.RU SPIN 1120-6325, <https://orcid.org/0009-0001-8413-0069>

#### Information about the authors

Alexey V. Demyanenko — Doctor of Medical Sciences, Deputy Head for Medical Affairs, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

Nikita A. Varavin — cardiologist at the 1st Department of Advanced Medical Therapy at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>

Alexander A. Santakov — student at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7761-0894>

Pavel V. Surzhikov — Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the 1st Department of Advanced Medical Therapy at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, <https://orcid.org/0009-0001-8413-0069>