

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.45>

Показатели клеточного и гуморального иммунитета, протеолитическая активность сыворотки крови у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца и типами атеросклеротических бляшек

А.Р. Прудников, А.Н. Щупакова

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №5. – С. 45-55.

Indicators of cellular and humoral immunity, proteolytic activity of blood serum in patients with various forms of coronary heart disease and types of atherosclerotic plaques

A.R. Prudnikov, A.N. Shchupakova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(5):45-55.

Резюме.

Цель исследования – выявление параметров системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови, указывающих на активное системное воспаление у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и типами атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным ультразвукового исследования артерий. Материал и методы. В исследовании приняли участие 85 пациентов в возрасте от 38 до 60 лет: 52 пациента со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II функционального класса (36 мужчин, 16 женщин), 23 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) (16 мужчин, 7 женщин). Определяли сывороточную концентрацию интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, фактора некроза опухолей (ФНО- α); содержание Т- и В-лимфоцитов, IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови; эластазную и трипсиноподобную активности сыворотки крови. Проводили ультразвуковое исследование периферических артерий и оценивали типы АСБ и их ультразвуковые характеристики в соответствии с классификацией Gray–Weal и Geroulakos.

Результаты. У пациентов со ССН для 3-го типа АСБ определялись максимальные значения среди других выявленных типов АСБ уровня цитокина ИЛ-6, соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, соотношения моноциты/ХС-ЛПВП, количества молекул адгезии sVCAM-1, а также повышение трипсиноподобной активности сыворотки крови в 1,16 раза в сравнении со 2-ым типом АСБ ($p=0,04$) и количества лейкоцитов в сыворотке крови на 16% в сравнении со 2-ым типом АСБ ($p=0,025$). При 3-м типе АСБ выявлена минимальная концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижение концентрации IgM в 1,73 раза в сравнении со 2-ым типом АСБ ($p=0,047$). У пациентов с ИМ самая высокая активность системного воспаления характерна для 2-го и 3-го типа АСБ. При 2-ом типе АСБ выявлены максимальные значения: эластазной и трипсиноподобной активности ферментов, количества моноцитов и Т-лимфоцитов, количества молекул клеточной адгезии sVCAM-1 и ЦИК, цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, наблюдалась минимальная концентрация IgM, ИЛ-4, ИЛ-10. Трипсиноподобная активность сыворотки крови и концентрация ИЛ-6 были значимо ниже (в 1,41 ($p=0,03$) и 1,28 раза ($p=0,034$) соответственно) при 2-ом типе АСБ.

Заключение. Самая высокая активность системного воспаления по изученным параметрам клеточного и гуморального иммунитета, а также по исследованию протеолитической активности сыворотки крови была выявлена для 3-го типа АСБ у пациентов со ССН II ФК и для 2-го и 3-го типа АСБ у пациентов с ИМ. Таким образом, данные типы АСБ могут представлять наибольшую опасность в плане дестабилизации атеросклеротического процесса с потенциальным развитием острых сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: система иммунитета, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, цитокины, протеолитическая активность, атеросклеротическая бляшка.

Abstract.

Objectives. To identify the parameters of the immune system and proteolytic activity of blood serum, indicating active systemic inflammation in patients with various forms of coronary artery disease (CAD) and types of atherosclerotic plaques (ASP) according to the data of ultrasound examination of the arteries.

Material and methods. The study involved 85 patients aged from 38 to 60 years: 52 patients with effort angina pectoris (EAP) of functional class II (36 men, 16 women), 23 patients with myocardial infarction (MI) (16 men, 7 women). The serum concentration of interleukins IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, tumor necrosis factor (TNF- α); the content of T- and B-lymphocytes, IgA, IgG, IgM, circulating immune complexes (CIC) in peripheral blood; elastase and trypsin-like blood serum activity were determined. Ultrasound examination of peripheral arteries was performed and the types of ASP and their ultrasound characteristics were evaluated according to the Gray–Weal and Geroulakos classification.

Results. In patients with EAP for type 3 ASP, the maximum values (among other identified types of ASP) of the IL-6 cytokine level, the IL-6/IL-10 ratio, the monocyte/HDL-C ratio, the sVCAM-1 adhesion molecules count, as well as 1.16 times increase in trypsin-like serum activity were determined in comparison with the 2nd type of ASP ($p=0.04$) and leukocytes count in the blood serum was increased by 16% compared with the 2nd type of ASP ($p=0.025$). In the 3rd type of ASP, the minimum concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and 1.73 times decrease in IgM concentration in comparison with the 2nd type of ASP were revealed ($p=0.047$). In patients with MI, the highest activity of systemic inflammation is characteristic of type 2 and type 3 of ASP. The maximum values of elastase and trypsin-like enzyme activity, the monocytes and T-lymphocytes count, the sVCAM-1 and CIC cell adhesion molecules count, IL-6, IL-8, IL-18 cytokines, IL-6/IL-10 ratio were revealed in type 2 ASP, the minimum IgM, IL-4, IL-10 concentration was observed. Trypsin-like serum activity and IL-6 concentration were significantly lower (1.41 times ($p=0.03$) and 1.28 times ($p=0.034$), respectively) in type 2 ASP.

Conclusions. The highest activity of systemic inflammation according to the studied parameters of cellular and humoral immunity, as well as according to the investigation of proteolytic activity of blood serum was revealed for type 3 ASP in patients with EAP of FC II and for types 2 and 3 ASP in patients with MI. Thus, these types of ASP may pose the greatest danger in terms of destabilization of the atherosclerotic process with the potential development of acute cardiovascular events.

Keywords: *immune system, atherosclerosis, coronary heart disease, cytokines, proteolytic activity, atherosclerotic plaque.*

Введение

Современная воспалительная концепция развития атеросклероза постулирует участие многих компонентов системы иммунитета на всех стадиях атерогенеза [1]. При этом не столько размер и локализация атеросклеротических бляшек (АСБ) определяет момент ее дестабилизации и наступление различных сердечно-сосудистых событий, сколько ее морфологическое строение и текущая высокая активность хронического воспаления [2].

Согласно классификации Gray–Weal и Geroulakos выделяют 5 ультразвуковых типов АСБ, которые включают в себя различное количество гипо- и гиперэхогенных включений [3]. При морфологическом изучении бляшек выявлено, что они состоят из клеточных элементов, липидного детритного ядра и соединительнотканых волокон в различном соотношении [4]. Соответственно, прогрессирование атеросклероза при различных типах АСБ может качественно различаться.

Современным и удобным способом диагностики «нестабильности» АСБ является ультра-

звуковое исследование (УЗИ) сосудов, которое позволяет определить наличие и преобладание гипоэхогенного компонента в ядре бляшки, ее неровную поверхность и изъязвленность, что и считается признаком ее нестабильности [3]. С другой стороны, существует точка зрения о невысокой специфичности определения нестабильных АСБ с помощью УЗИ и превосходстве некоторых биомаркеров, например, концентрации ИЛ-6, по сравнению с определением с помощью УЗИ нестабильного характера бляшки в брахиоцефальных артериях [5].

В качестве иницирующих и дестабилизирующих АСБ цитокинов выступают ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Они могут способствовать развитию сосудистого воспаления на значительном удалении от АСБ и, соответственно, увеличению риска развития атерогенеза и атеротромбоза других сосудистых регионов, что послужило основой для выделения такого понятия, как «мультифокальная» ранимость АСБ [6].

По данным ряда исследований (Р. Libby (2012), К. Tse (2013), В. П. Карагодин (2014), Е. Ammirati (2015), Е. В. Каштанова (2016)) суще-

ствуют также и другие потенциальные биомаркеры прогрессирования атеросклероза: клетки системы иммунитета (СИ) – Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины, молекулы адгезии (например, VCAM-1), протеолитические ферменты (эластаза) и др.

Таким образом, выявление параметров СИ и показателей протеолитической активности сыворотки крови, указывающих на активное системное воспаление, могут помочь в определении потенциала дестабилизации АСБ различных типов.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 85 пациентов в возрасте от 38 до 60 лет: 52 пациента со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II функционального класса (36 мужчин, 16 женщин, 1-ая группа), 23 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) (16 мужчин, 7 женщин, 2-я группа). 8 пациентам (34,9%) был выставлен диагноз мелкоочагового ИМ левого желудочка передне-перегородчатой области, 15 пациентам (65,2%) – крупноочагового ИМ левого желудочка (10 пациентам – ИМ нижней стенки, 4 пациентам – ИМ передне-перегородчатой области, 1 пациенту – ИМ задне-базальных отделов). Все ИМ относились к 1 типу – спонтанному ИМ. Пациенты не различались ($p > 0,05$) по возрасту, индексу массы тела, показателям липидного профиля, курению в анамнезе, а также по наличию сопутствующей патологии (артериальной гипертензии, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, $p > 0,05$).

Забор крови для проведения иммунологического обследования осуществлялся из локтевой вены, в утренние часы, натощак, не ранее, чем через 8 часов после приема пищи. Далее кровь центрифугировалась при скорости 10000 оборотов/минуту 10-15 минут. Полученную сыворотку хранили в морозильнике при температуре -20°C не более 12 месяцев.

Концентрация ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α была определена в сыворотке крови с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации соответствующих цитокинов в сыворотке крови человека компании «Вектор-Бест» (РФ).

Концентрация растворимого sVCAM-1 была определена в сыворотке крови с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации sVCAM-1 в сыворотке крови человека Cloud-Clone corp. (США).

Оценка показателей системы иммунитета (Т-лимфоцитов-общих ($\text{CD}3^+$), Т-лимфоцитов активированных ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+\text{HLA-DR}^+$), Т-хелперов ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+$), Т-цитотоксических ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+$), соотношения Т-хелперы/Т-цитотоксические, В-лимфоцитов ($\text{CD}19^+$), содержания IgA, IgG, IgM, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)), эластазной и трипсиноподобной активности сыворотки крови проводилась согласно общепринятой методике [7, 8].

Ультразвуковое исследование периферических артерий проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения № 206 от 03.03.2009 г. и рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий [3]. Оценивали типы АСБ и их ультразвуковые характеристики в соответствии с классификацией Gray-Weal и Geroulakos [4].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ STATISTIKA v.10.0 (STA999K347156W принадлежит ВГМУ). Были использованы методы параметрической (оценка среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ)) и непараметрической (оценка медианы (Me), 25% и 75% процентиля, U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) для оценки зависимости между двумя переменными) статистики. Различия считали достоверными при уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Типы АСБ, обнаруженные у пациентов с различными формами ИБС, представлены на рисунке 1.

По данным, представленным нами на рисунке 1, выявлено преобладание 3-го типа АСБ (более 73% от всех выявленных АСБ) у пациентов с различными формами ИБС (ИМ, ССН II ФК). Различий по типам АСБ между группами выявлено не было.

Изменения параметров СИ и протеолитической активности сыворотки крови при выявлении различных типов АСБ у пациентов ССН II ФК представлены в таблице 1.

Максимальная трипсиноподобная (протеолитическая) активность сыворотки крови была выявлена при 1-ом типе АСБ, который характе-

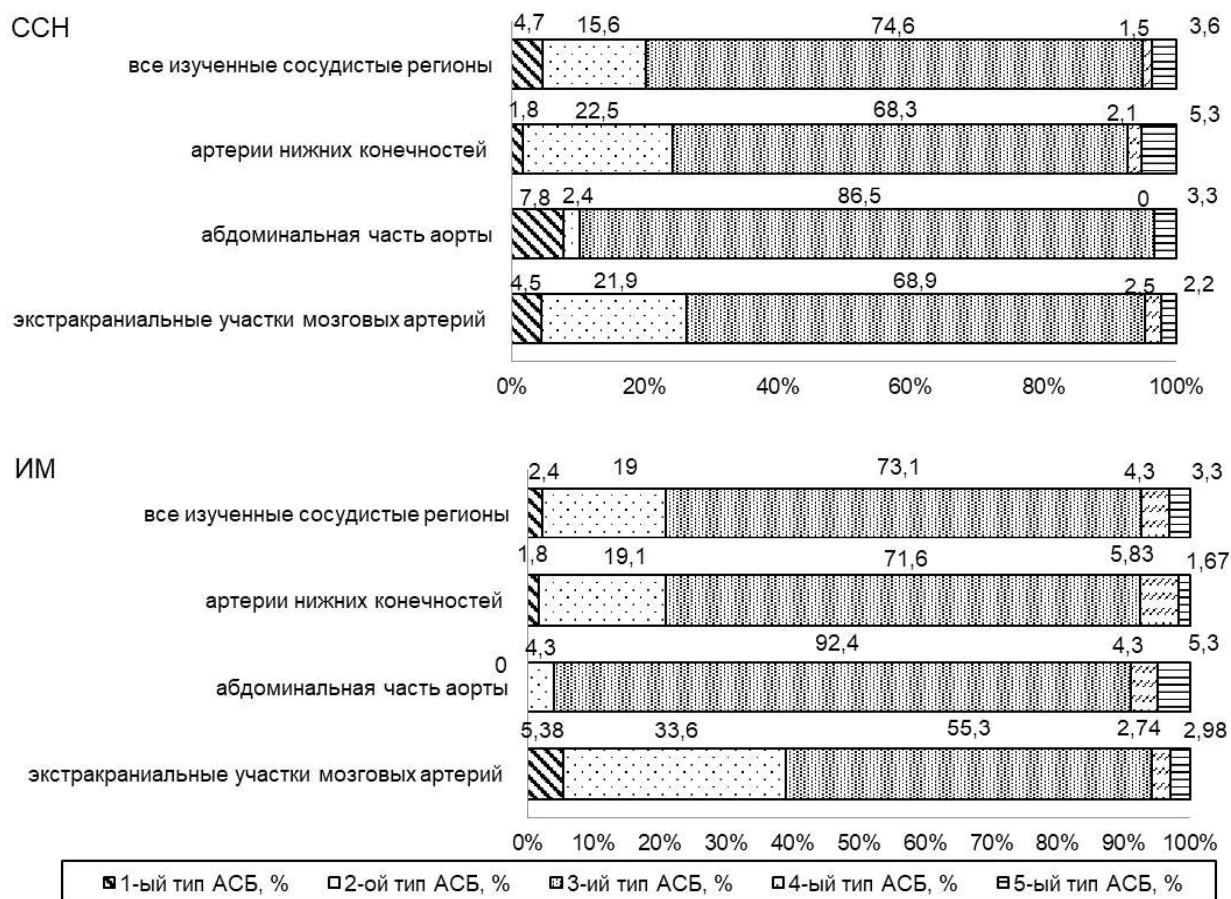


Рисунок 1 – Типы АСБ согласно классификации Gray–Weal и Geroulakos, обнаруженные у пациентов с различными формами ИБС (ССН – пациенты со стабильной стенокардией напряжения, ИМ – пациенты с инфарктом миокарда)

ризуется практически полным отсутствием соединительнотканых волокон. При обнаружении 2-го типа АСБ трипсиноподобная активность была ниже в 1,56 раза ($p=0,028$) по сравнению с 1-ым типом. Как известно, при 2-ом типе АСБ наблюдается рост количества соединительнотканых волокон и, соответственно, преобладание гипоезогенного компонента в ядре АСБ, составляющего более 50% её объема [3]. 3-ий тип АСБ характеризовался увеличением активности фермента в 1,16 раза в сравнении со 2-ым типом АСБ ($p=0,04$). При 4-ом типе АСБ наблюдалась тенденция к снижению трипсиноподобной активности сыворотки крови, а для 5-ого типа АСБ было характерно значимое снижение данной активности в 1,48 раза ($p=0,045$) по сравнению с 3-им типом, что, возможно, связано с минимальным количеством клеточных элементов и минимальным объемом липидного ядра в данных типах бляшек.

Количество лейкоцитов сыворотки крови при различных типах АСБ имело схожую тенденцию изменений с трипсиноподобной активностью сыворотки: максимальное значение в 1-ом типе АСБ, достоверное снижение на 14% ($p=0,037$) во 2-ом типе в сравнении с 1-ым типом, значимое увеличение (на 16%, $p=0,025$) в 3-ем типе АСБ по сравнению со 2-ым типом и значимое снижение (в 1,24 раза) в 4-ом ($p=0,012$) и (в 1,15 раза) в 5-ом типе АСБ ($p=0,03$) по сравнению с 3-им типом.

Максимальное количество Т-лимфоцитов в периферической крови отмечено только у пациентов со 2-м и 3-м типами АСБ, для других типов бляшек количество клеток было выявлено значимо меньше в 1,05-1,12 раза (в сравнении с 2-ом и 3-ти типами, $p=0,04$). Для соотношения моноциты/ХС-ЛПВП характерны следующие изменения: максимальные значения параметра наблюдались для 2-ого и 3-его типов АСБ: в

Таблица 1 – Изменения параметров СИ и протеолитической активности сыворотки крови при обнаружении различных типов АСБ у пациентов со ССН II ФК

Параметр	1-ый тип (n=17)	2-ой тип (n=20)	3-ий тип (n=26)	4-ый тип (n=14)	5-ый тип (n=10)	Различия между типами АСБ
Трипсиноподобная активность, пкат	1,39; (1,28-2,01)	0,897; (0,49-1,634)	1,04; (0,71-1,711)	0,966; (0,633-1,623)	0,71; (0,69-0,148)	$p_1-p_2=0,028$; $p_1-p_3=0,037$; $p_1-p_4=0,035$; $p_1-p_5=0,029$; $p_2-p_3=0,04$; $p_2-p_4=0,163$; $p_2-p_5=0,087$; $p_3-p_4=0,254$; $p_3-p_5=0,045$; $p_4-p_5=0,064$
Лейкоциты, $10^9/л$	7,18; (5,99-8,68)	6,71 (6,32-9,14)	7,23; (6,23-10)	5,83; (5,72-6,4)	6,26; (6,2-6,7)	$p_1-p_2=0,037$; $p_1-p_3=0,145$; $p_1-p_4=0,03$; $p_1-p_5=0,032$; $p_2-p_3=0,025$; $p_2-p_4=0,02$; $p_2-p_5=0,045$; $p_3-p_4=0,012$; $p_3-p_5=0,03$; $p_4-p_5=0,085$
T-лимфоциты общие, $10^9/л$	0,86; (0,83-1,07)	0,95; (0,84-1,03)	0,97; (0,81-1,054)	0,89; (0,85-0,91)	0,92; (0,83-0,956)	$p_1-p_2=0,042$; $p_1-p_3=0,044$; $p_1-p_4=0,081$; $p_1-p_5=0,097$; $p_2-p_3=0,233$; $p_2-p_4=0,329$; $p_2-p_5=0,344$; $p_3-p_4=0,047$; $p_3-p_5=0,047$; $p_4-p_5=0,211$
Ig M, г/л	0,64; (0,49-0,92)	0,85; (0,49-1,12)	0,78; (0,51-1,05)	0,95; (0,72-0,95)	0,89; (0,85-1,69)	$p_1-p_2=0,03$; $p_1-p_3=0,038$; $p_1-p_4=0,02$; $p_1-p_5=0,01$; $p_2-p_3=0,176$; $p_2-p_4=0,122$; $p_2-p_5=0,236$; $p_3-p_4=0,02$; $p_3-p_5=0,034$; $p_4-p_5=0,323$
ИЛ-6, пг/мл	0,81; (0,54-1,84)	1,09; (0,59-1,52)	1,3; (0,65-6,77)	1,03; (0,45-2,37)	0,98; (0,42-2,84)	$p_1-p_2=0,031$; $p_1-p_3=0,011$; $p_1-p_4=0,078$; $p_1-p_5=0,097$; $p_2-p_3=0,04$; $p_2-p_4=0,125$; $p_2-p_5=0,098$; $p_3-p_4=0,045$; $p_3-p_5=0,087$; $p_4-p_5=0,344$
ИЛ-10, пг/мл	3,18; (1,84-4,38)	2,8; (2,12-3,28)	2,46; (2,02-3,08)	2,89; (1,97-3,47)	3,26; (2,03-3,86)	$p_1-p_2=0,03$; $p_1-p_3=0,023$; $p_1-p_4=0,084$; $p_1-p_5=0,453$; $p_2-p_3=0,047$; $p_2-p_4=0,78$; $p_2-p_5=0,044$; $p_3-p_4=0,04$; $p_3-p_5=0,047$; $p_4-p_5=0,093$
ИЛ-6/ИЛ-10	0,27; (0,11-2,18)	0,28; (0,11-0,92)	0,52; (0,31-2,65)	0,35; (0,22-0,68)	0,3; (0,21-0,73)	$p_1-p_2=0,32$; $p_1-p_3=0,03$; $p_1-p_4=0,231$; $p_1-p_5=0,431$; $p_2-p_3=0,036$; $p_2-p_4=0,198$; $p_2-p_5=0,212$; $p_3-p_4=0,041$; $p_3-p_5=0,037$; $p_4-p_5=0,564$
sVCAM-1, пг/мл	31,33; (21,75-32,67)	32,13; (23,8-40,52)	39,85; (29,75-40,92)	27,8; (15,64-29,43)	29,59; (17,8-31,43)	$p_1-p_2=0,213$; $p_1-p_3=0,034$; $p_1-p_4=0,03$; $p_1-p_5=0,032$; $p_2-p_3=0,047$; $p_2-p_4=0,036$; $p_2-p_5=0,037$; $p_3-p_4=0,01$; $p_3-p_5=0,01$; $p_4-p_5=0,453$
ФНО- α , пг/мл	29,7; (14,18-196,1)	12,67; (4,65-14,18)	8,01; (3,5-15,15)	7,34; (3,01-9,2)	7,56; (2,98-8,87)	$p_1-p_2=0,015$; $p_1-p_3=0,01$; $p_1-p_4=0,001$; $p_1-p_5=0,001$; $p_2-p_3=0,024$; $p_2-p_4=0,02$; $p_2-p_5=0,018$; $p_3-p_4=0,081$; $p_3-p_5=0,12$; $p_4-p_5=0,344$
Моноциты/ ЛПВП	0,4; (0,18-1,04)	0,57; (0,27-1,26)	0,53; (0,24-0,86)	0,43; (0,19-0,56)	0,33; (0,24-0,5)	$p_1-p_2=0,024$; $p_1-p_3=0,02$; $p_1-p_4=0,256$; $p_1-p_5=0,112$; $p_2-p_3=0,063$; $p_2-p_4=0,035$; $p_2-p_5=0,03$; $p_3-p_4=0,031$; $p_3-p_5=0,016$; $p_4-p_5=0,064$

1,42 ($p=0,024$) и 1,32 раза больше ($p=0,02$) соответственно, чем в 1-ом типе, в 1,9 ($p=0,035$) и в 1,76 раза ($p=0,031$) больше соответственно, чем в 4-ом, в 1,12 ($p=0,03$) и 1,6 раза ($p=0,016$) больше соответственно, чем в 5-ом типе АСБ ($p<0,05$).

Для 1-го, 4-го, 5-го типов АСБ характерна минимальная концентрация цитокина ИЛ-6, значение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, количество молекул адгезии sVCAM-1, а также максимальная концентрация ИЛ-10 и IgM. Для 3-его типа АСБ характерна минимальная концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижение концентрации (в сравнении со 2-ым типом АСБ в 1,73 раза, $p=0,047$) IgM при 3-ем типе АСБ, а также максимальная концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6, максимальное значение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, максимальное количество молекул адгезии sVCAM-1.

Таким образом, по результатам нашего исследования минимальная активность воспалительного процесса характерна для 4 и 5 типов АСБ, что, вероятно, связано с морфологическим строением этих АСБ – минимальное количество клеточных элементов и минимальный объем некротического липидного ядра, т.е. клиническая картина может определяться в основном степенью стеноза и месторасположением бляшек. Для 1-ого типа АСБ характерна максимальная протеолитическая активность, значительный лейкоцитоз и максимальная концентрация ФНО- α , что может трактоваться как результат активного роста АСБ. Потенциальная опасность данного типа бляшек связана с ее эмболоопасностью, особенно при наличии артериальной гипертензии высокой градации [4]. Самая высокая активность (по количеству измененных параметров клеточного и гуморального иммунитета) отмечена для 2-ого и 3-его типов, максимальная – для 3-его типа. Ввиду наибольшей распространенности 3-его типа АСБ во всех периферических сосудистых регионах (свыше 73% в обеих группах) именно данный тип АСБ вероятно представляет наибольшую опасность в плане развития потенциальных острых сердечно-сосудистых событий.

Изменения функционирования параметров СИ при выявлении различных типов АСБ у пациентов с ИМ представлены в таблице 2.

Максимальная активность воспалительного процесса отмечена для 2-го типа АСБ. Так, максимальная протеолитическая (эластазная и трипсиноподобная) активность ферментов, максимальное количество моноцитов и Т-лимфоцитов (как

параметров клеточного иммунитета), молекул клеточной адгезии sVCAM-1 и ЦИК, максимальная концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), максимальное значение соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, а также минимальная концентрация IgM, ИЛ-4, ИЛ-10 выявлена при обнаружении 2-ого типа АСБ. Значения вышеперечисленных параметров у пациентов со 2-ым типом АСБ статистически значимо не различались со значениями при обнаружении у пациентов 3-го типа АСБ, но имели тенденцию к снижению за исключением трипсиноподобной активности сыворотки крови и концентрации ИЛ-6, которые были значимо ниже (в 1,41 ($p=0,03$) и 1,28 раза ($p=0,034$) соответственно).

Минимальная протеолитическая активность сыворотки крови, минимальная концентрация провоспалительных (моноциты, ЦИК, sVCAM-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) и максимальная концентрация противовоспалительных факторов СИ (IgM, ИЛ-4, ИЛ-10) выявлены для 4 и 5 типов АСБ. В целом, наиболее прогностически опасным типом АСБ для пациентов с ИМ является 2-й тип, но ввиду наличия только тенденции к снижению активности системного воспаления и учитывая распространенность в периферических сосудистых регионах, 3-й тип в наименьшей степени представляет опасность для пациентов с ИМ.

Обсуждение

По мнению U. Stenestrand et al. (2001), воспаление при атеросклерозе – это не только острый локальный процесс в виде присутствия в стенке артерии нестабильной АСБ, но также и хроническое системное воспаление, приводящее к генерализованному повреждению артерий всех сосудистых регионов [9]. Так, увеличение количества Т-лимфоцитов, которые подавляют синтез коллагена и эластина гладкомышечными клетками, увеличение концентрации молекул VCAM-1, которые способствуют адгезии различных клеток СИ с эндотелием с последующей миграцией в АСБ, и увеличение активности протеолитических ферментов в системном кровотоке способствуют возрастанию риска кровоизлияния в АСБ и дальнейшей дестабилизации бляшки изнутри путем разрушения соединительнотканного каркаса с последующим разрывом АСБ и тромбозом артерии [10]. Необходимо подчеркнуть, что и артериальная гипертензия вместе с неровной поверхностью АСБ также ускоряют наступление ее дестабилизации [4].

Таблица 2 – Изменения параметров СИ и протеолитической активности сыворотки крови при обнаружении различных типов АСБ у пациентов с ИМ

Параметр	1-ый тип (n=11)	2-ой тип (n=15)	3-ий тип (n=21)	4-ый тип (n=17)	5-ый тип (n=10)	Различия между типами АСБ
Трипсиноподобная активность, пкат	1,44; (1,25-3,1)	2,56; (1,67-3,15)	1,82; (1,24-3,43)	1,34; (1,17-1,65)	1,31; (1,11-1,45)	$p_1-p_2=0,014$; $p_1-p_3=0,047$; $p_1-p_4=0,245$; $p_1-p_5=0,344$; $p_2-p_3=0,03$; $p_2-p_4=0,01$; $p_2-p_5=0,021$; $p_3-p_4=0,023$; $p_3-p_5=0,012$; $p_4-p_5=0,365$
Эластазная активность, пкат	0,29; (0,276-0,583)	0,45; (0,354-0,583)	0,441; (0,291-0,583)	0,321; (0,212-0,342)	0,297; (0,179-0,309)	$p_1-p_2=0,023$; $p_1-p_3=0,031$; $p_1-p_4=0,433$; $p_1-p_5=0,675$; $p_2-p_3=0,212$; $p_2-p_4=0,03$; $p_2-p_5=0,034$; $p_3-p_4=0,032$; $p_3-p_5=0,03$; $p_4-p_5=0,544$
Моноциты, $10^9/л$	0,32; (0,21-0,5)	0,65; (0,36-0,79)	0,58; (0,29-0,81)	0,46; (0,23-0,64)	0,44; (0,21-0,67)	$p_1-p_2=0,02$; $p_1-p_3=0,034$; $p_1-p_4=0,1$; $p_1-p_5=0,12$; $p_2-p_3=0,2$; $p_2-p_4=0,047$; $p_2-p_5=0,049$; $p_3-p_4=0,08$; $p_3-p_5=0,09$; $p_4-p_5=0,3$
Т-лимфоциты общие, $10^9/л$	0,94; (0,89-1,22)	1,12; (1,05-1,24)	1,08; (1,03-1,19)	0,87; (0,76-1,04)	0,84; (0,71-1,09)	$p_1-p_2=0,046$; $p_1-p_3=0,059$; $p_1-p_4=0,07$; $p_1-p_5=0,076$; $p_2-p_3=0,06$; $p_2-p_4=0,04$; $p_2-p_5=0,04$; $p_3-p_4=0,043$; $p_3-p_5=0,04$; $p_4-p_5=0,34$
Ig M, г/л	1,45; (0,87-1,64)	0,9; (0,48-1,2)	0,85; (0,51-1,12)	1,17; (0,67-1,42)	1,23; (0,78-1,98)	$p_1-p_2=0,01$; $p_1-p_3=0,01$; $p_1-p_4=0,231$; $p_1-p_5=0,332$; $p_2-p_3=0,315$; $p_2-p_4=0,32$; $p_2-p_5=0,35$; $p_3-p_4=0,02$; $p_3-p_5=0,024$; $p_4-p_5=0,322$
ИЛ-4, пг/мл	1,2; (0,57-1,2)	0,57; (0,43-0,86)	0,55; (0,38-0,86)	0,67; (0,32-0,97)	0,71; (0,31-0,87)	$p_1-p_2=0,01$; $p_1-p_3=0,01$; $p_1-p_4=0,016$; $p_1-p_5=0,023$; $p_2-p_3=0,45$; $p_2-p_4=0,045$; $p_2-p_5=0,049$; $p_3-p_4=0,041$; $p_3-p_5=0,04$; $p_4-p_5=0,454$
ИЛ-6, пг/мл	3,91; (1,08-3,91)	4,89; (1,3-13,48)	3,8; (1,08-13,48)	3,12; (0,96-6,8)	2,86; (1,2-4,8)	$p_1-p_2=0,03$; $p_1-p_3=0,047$; $p_1-p_4=0,112$; $p_1-p_5=0,145$; $p_2-p_3=0,034$; $p_2-p_4=0,021$; $p_2-p_5=0,02$; $p_3-p_4=0,06$; $p_3-p_5=0,031$; $p_4-p_5=0,07$
ИЛ-8, пг/мл	17,93; (8,58-22,79)	27,88; (6,97-53,51)	32,97; (4,92-35,89)	11,45; (6,7-12,5)	10,6; (5,6-8,9)	$p_1-p_2=0,01$; $p_1-p_3=0,001$; $p_1-p_4=0,02$; $p_1-p_5=0,024$; $p_2-p_3=0,06$; $p_2-p_4=0,01$; $p_2-p_5=0,01$; $p_3-p_4=0,004$; $p_3-p_5=0,01$; $p_4-p_5=0,567$
ИЛ-10, пг/мл	1,37; (1,1-2,4)	1,5; (1,3-3,6)	1,43; (1,26-3,21)	1,67; (1,16-2,1)	1,71; (1,19-2,43)	$p_1-p_2=0,047$; $p_1-p_3=0,07$; $p_1-p_4=0,04$; $p_1-p_5=0,044$; $p_2-p_3=0,069$; $p_2-p_4=0,06$; $p_2-p_5=0,079$; $p_3-p_4=0,038$; $p_3-p_5=0,03$; $p_4-p_5=0,124$
ИЛ-18 пг/мл	117, 89; (98,6-145,7)	269,61; (154,49-343,6)	240,96; (153,96-378,37)	206,4; (145,6-312,4)	201,5; (134,6-309,7)	$p_1-p_2=0,001$; $p_1-p_3=0,001$; $p_1-p_4=0,002$; $p_1-p_5=0,001$; $p_2-p_3=0,23$; $p_2-p_4=0,12$; $p_2-p_5=0,08$; $p_3-p_4=0,07$; $p_3-p_5=0,065$; $p_4-p_5=0,43$
ИЛ-6/ИЛ-10	2,85; (0,27-2,85)	3,12; (0,48-10,93)	2,92; (0,52-8,9)	1,86; (0,82-3,23)	1,67; (1,01-1,97)	$p_1-p_2=0,03$; $p_1-p_3=0,04$; $p_1-p_4=0,4$; $p_1-p_5=0,012$; $p_2-p_3=0,45$; $p_2-p_4=0,02$; $p_2-p_5=0,01$; $p_3-p_4=0,03$; $p_3-p_5=0,02$; $p_4-p_5=0,1$;
ИЛ-18/ИЛ-10	86,05; (76,5-167)	107,43; (86-194)	184,67; (94,52-198,21)	123,59; (123,38-148,7)	117,8; (127,4)	$p_1-p_2=0,044$; $p_1-p_3=0,02$; $p_1-p_4=0,046$; $p_1-p_5=0,07$; $p_2-p_3=0,061$; $p_2-p_4=0,2$; $p_2-p_5=0,3$; $p_3-p_4=0,034$; $p_3-p_5=0,03$; $p_4-p_5=0,7$
sVCAM-1, пг/мл	19,2; (17,9-40,12)	45,18; (39,05-66,07)	39,72; (31,08-54,5)	20,3 (18,7-32,45)	17,6; (14,5-29,6)	$p_1-p_2=0,001$; $p_1-p_3=0,001$; $p_1-p_4=0,2$; $p_1-p_5=0,29$; $p_2-p_3=0,055$; $p_2-p_4=0,01$; $p_2-p_5=0,01$; $p_3-p_4=0,011$; $p_3-p_5=0,01$; $p_4-p_5=0,21$
ЦИК, ед.	74; (70-114)	97; (70-115)	84; (51-117)	70; (44-87)	65; (42-76)	$p_1-p_2=0,03$; $p_1-p_3=0,041$; $p_1-p_4=0,23$; $p_1-p_5=0,17$; $p_2-p_3=0,025$; $p_2-p_4=0,02$; $p_2-p_5=0,02$; $p_3-p_4=0,012$; $p_3-p_5=0,01$; $p_4-p_5=0,19$

По результатам исследования выявлено, что самое активное системное воспаление в периферической крови наблюдалось при выявлении 2-го и 3-го типа АСБ, согласно классификации Gray-Weal и Geroulakos. Известно, что ультразвуковыми признаками нестабильности бляшки являются гетерогенная структура, наличие (не обязательно преобладание) гипозоногенного компонента, их неровная поверхность, что и характеризует выше представленные типы АСБ [4]. Гетерогенная структура включает в себя формирование соединительной ткани вокруг липидного ядра с последующей васкуляризацией. Вновь образующиеся сосуды отличаются повышенной проницаемостью и склонностью к образованию микротромбов и разрывам сосудистой стенки [4].

По данным О.А. Погореловой (2017) у пациентов с острым коронарным синдромом и у пациентов с хронической ИБС преобладал 3-й тип АСБ (77,8% у пациентов с ИМ и 64,4 % у пациентов со ССН II ФК) [11]. По данным А. Ю. Вишняковой (2020) у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе в возрасте от 47 до 70 лет преобладали локальные (75,8%), гиперэхогенные (51%), гетерогенные (59%) АСБ в экстракраниальных участках сонных артерий, что может свидетельствовать о потенциальном риске развития у изученных пациентов повторного сердечно-сосудистого события в виде нарушения мозговой гемодинамики [12]. С другой стороны, в исследовании А.В. Генкеля (2018) не выявлено преобладающего типа АСБ у пациентов с различными формами ИБС: 1-й, 2-ой и 3-й типы АСБ встречались примерно в 25-30% случаев каждый [13].

По данным результатов исследования Д.А. Гучаевой (2019) поддерживается концепция о том, что нестабильность АСБ – это чаще мультифокальный процесс, возникающий одновременно на нескольких участках сосудистого русла, и процесс дестабилизации также может развиваться почти одновременно в разных сосудистых регионах [12]. Так, в исследованиях О. Honda et al. (2004), V. Gaigalaite (2013) и Д.А. Гучаевой (2019) выявлена взаимосвязь между наличием АСБ гетерогенной структуры в сонных артериях и наличием нестабильных АСБ в коронарных артериях, при этом отмечен мультифокальный характер этой дестабилизации [12]. Известно, что причиной тромбоза в коронарных артериях достаточно часто являются гемодинамически незначимые нестабильные АСБ [14]. По данным А. Lombardo et al. (2004) установлено, что признаки неста-

бильности АСБ в сонных артериях чаще обнаруживались у пациентов с прогрессирующей стенокардией и повышенным СРБ (>3мг/л) в сравнении с контрольной группой без признаков ИБС [15]. Однако, по мнению А. Uradhye et al. (2020), СРБ – это всего лишь острофазный белок, вырабатываемый печенью, и он не является причиной атерогенеза и в значительной степени неинформативен в отношении прогрессирования атеросклероза [16]. Данная позиция подтверждается исследованием J. H. F. Rudd et al. (2009), где вч-СРБ не коррелировал с метаболической активностью бляшек [17] и работой Н. Grufman et al. (2014), где отсутствие корреляции между вч-СРБ и воспалением бляшек было подтверждено при исследовании 160 образцов АСБ после операции каротидной эндартерэктомии [18].

Исследования Д.М. Fernandez et al. (2019), М.К. Georgakis et al. (2019) показали, что у пациентов с острыми сердечно-сосудистыми осложнениями только увеличение циркулирующих моноцитов в системном кровотоке среди всех других подтипов лейкоцитов статистически значимо изменялось по сравнению с данными контрольной группы пациентов без таковых осложнений, что, по мнению ученых, является безусловным признаком прогрессирования атеросклероза [19]. В нашем исследовании только моноциты периферической крови (в абсолютных цифрах) среди других подтипов лейкоцитов и при сравнении с общим количеством лейкоцитов статистически значимо различались у пациентов с ИМ при обнаружении различных типов АСБ.

По данным L. Fani et al. (2021) увеличение количества лейкоцитов в системном кровотоке положительно коррелировало с увеличением толщины АСБ, а по данным В. Zuo (2021) также коррелировало с параметрами, характеризующими неоваскуляризацию АСБ в сонных артериях [20]. Данная информация согласуется с полученными нами результатами, где повышенный лейкоцитоз отмечался для 3-го типа АСБ (по сравнению с 4-м и 5-м типами АСБ), который, как известно, характеризуется увеличением толщины покрышки бляшки (по сравнению с 1-м и 2-м типами АСБ) и продолжающимся процессом васкуляризации АСБ.

По результатам клинического исследования D. Engelbertsen et al. (2013) выявлено, что увеличение количества Т-хелперов 2 типа и увеличение концентрации ИЛ-4 были отрицательно взаимосвязаны с частотой развития инфаркта

миокарда [21]. По мнению ученых, снижение количества CD4+ Т-клеток посредством добавления антител к ним в эксперименте приводило к снижению уровня IgM и, соответственно, к усилению прогрессирования атеросклероза [21]. По нашим результатам, с увеличением типа АСБ вплоть до 3-го типа происходило снижение концентрации ИЛ-4, IgM и увеличение общего количества Т-лимфоцитов. Полученная информация позволяет предположить, что с увеличением типа АСБ (до 3-го типа) происходит прогрессирование атеросклероза и даже на фоне увеличения толщины покрышки АСБ высокая активность хронического воспаления как в самой бляшке, так и в системном кровотоке может способствовать ее дестабилизации и дальнейшему развитию острых сердечно-сосудистых событий.

По данным Р.М. Ridker et al. (2000), J. Pelisek et al. (2009), Р. Poredos et al. (2017), выявлена взаимосвязь между гистологическими признаками нестабильности бляшек и концентрациями ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , VCAM-1, Е-селектина в сыворотке крови [22]. Результаты Н. Ait-Oufella et al. (2010) показали, что у пациентов с атеросклерозом различных сосудистых регионов общее количество лейкоцитов, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов связано с прогрессированием и нестабильностью бляшек [23]. По мнению ученых, выше представленные циркулирующие клетки СИ в системном кровотоке могут быть биомаркерами прогрессирования атеросклероза.

По данным метаанализов, собранных в публикации Е. Ammirati (2015), выявлены различные маркеры прогрессирования каротидного атеросклероза: Т- и В-лимфоциты, sVCAM-1 – маркеры присутствия АСБ в сонных артериях; СРБ, фибриноген и общее количество лейкоцитов – маркеры утолщения комплекса интима-медиа и наличия АСБ в сонных артериях; ИЛ-8 – маркер гистологической нестабильности АСБ; моноциты – маркер наличия АСБ в сонных артериях и различной степени стеноза артерии; ФНО- α – маркер присутствия АСБ в сонных артериях и инструментальной визуализации нестабильности бляшки; ИЛ-6 – наилучший маркер наличия АСБ в сонных артериях и инструментальной визуализации нестабильности бляшки [24].

Таким образом, не только размер АСБ, их расположение и степень стеноза определяют их нестабильность, но и тип АСБ, распространенность атеросклероза и активность хронического системного воспаления в периферической крови

могут определять момент наступления ее дестабилизации и возникновения различных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Самая высокая активность системного воспаления по изученным параметрам клеточного и гуморального иммунитета, а также при исследовании протеолитической активности сыворотки крови была выявлена для 3-го типа АСБ у пациентов со ССН II ФК и для 2-ого и 3-го типа АСБ у пациентов с ИМ. Таким образом, данные типы АСБ могут представлять наибольшую опасность в плане дестабилизации атеросклеротического процесса с потенциальным развитием острых сердечно-сосудистых событий. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг, динамическое наблюдение атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза, а также скрининг периферических артерий у населения при проведении профилактических осмотров.

Исследование выполнялось в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», номер госрегистрации 20181032.

The research was carried out within the frames of the initiative theme “The evaluation of the immune system and proteolytic activity of blood serum in atherosclerosis”, State Registration No. 20181032.

Литература

1. Libby, P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis / P. Libby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012 Sep. Vol. 32, N 9. P. 2045–2051.
2. Stenestrand, U. Early statin treatment fraction and 1-year survival / U. Stenestrand, L. Wallentin // *JAMA.* 2001 Jan. Vol. 285, N 4. P. 430–436.
3. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : рук. для врачей / В. П. Куликов [и др]. Москва : СТПОМ, 2007. 512 с.
4. Тагиева, Н. Р. Неинвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Н. Р. Тагиева, Р. М. Шахнович, Т. Н. Веселова // *Кардиология.* 2015. Т. 55, № 5. С. 80–88.
5. Данилова, М. А. Роль цитокинов сыворотки крови в патогенезе каротидного атеросклероза / М. А. Данилова, Т. В. Байдина // *Врач-аспирант.* 2011. Т. 46, № 3-1. С. 163–169.
6. Болевич, С. Б. Молекулярные механизмы в патологии человека : рук. для врачей / С. Б. Болевич, В. А. Войнов. Москва : МИА, 2012. 208 с.

7. Прудников, А. Р. Ферментативная протеолитическая активность, которая определяется в биологических объектах / А. Р. Прудников, А. Н. Щупакова, В. К. Окулич // SCI-ARTICLE.RU [Электронный ресурс]. 2016. № 36. С. 123–141. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45555698>. Дата доступа: 27.09.2022.
8. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител (инструкция на метод) / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 2. С. 31–33.
9. Stenestrand, U. Early statin treatment farction and 1-year survival / U. Stenestrand, L. Wallentin // JAMA. 2001 Jan. Vol. 285, N 4. P. 430–436.
10. Beyond Macrophages and T Cells: B Cells and Immunoglobulins Determine the Fate of the Atherosclerotic Plaque / H. Mangge [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2020 Jan. Vol. 21, N 11. P. 4082.
11. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования / О. А. Погорелова [и др.] // Кардиология. 2017. Т. 57, № 12. С. 5–15.
12. Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базиллярном ишемическом инсульте / А. Ю. Вишнякова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и практика. 2020. Т. 19, № 5. С. 108–113.
13. Клинико-функциональные и биохимические характеристики пациентов с различными ультразвуковыми фенотипами каротидного атеросклероза / В. В. Генкель [и др.] // Атеросклероз. 2017. Т. 13, № 1. С. 11–18.
14. Костенко, О. В. Особенности нарушения эндотелиальной функции у пациентов с нестабильной стенокардией / О. В. Костенко, Е. В. Королева // Вестн. Смол. мед. акад. 2011. № 1. С. 88–90.
15. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability / A. Lombardo [et al.] // Circulation. 2004 Jun. Vol. 109, N 25. P. 3158–3163.
16. Upadhye, A. 2019 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: B Lymphocyte-Mediated Protective Immunity in Atherosclerosis / A. Upadhye, J. M. Sturek, C. A. McNamara // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2020 Feb. Vol. 40, N 2. P. 309–322.
17. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study / J. H. F. Rudd [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2009 Mar. Vol. 2, N 2. P. 107–115.
18. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques / H. Grufman [et al.] // J. Intern. Med. 2014 Feb. Vol. 275, N 2. P. 127–133.
19. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques / D. M. Fernandez [et al.] // Nat. Med. 2019 Oct. Vol. 25, N 10. P. 1576–1588.
20. Circulatory markers of immunity and carotid atherosclerotic plaque / L. Fani [et al.] // Atherosclerosis. 2021 May. Vol. 325. P. 69–74.
21. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke / D. Engelbertsen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013 Mar. Vol. 33, N 3. P. 637–644.
22. Poredos, P. Inflammation of carotid plaques and risk of cerebrovascular events / P. Poredos, I. D. Gregoric, M. K. Jezovnik // Ann. Transl. Med. 2020 Oct. Vol. 8, N 19. P. 1281.
23. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella [et al.] // J. Exp. Med. 2010 Aug. Vol. 207, N 8. P. 1579–1587.
24. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis / E. Ammirati [et al.] // Mediators Inflamm. 2015. Vol. 2015. 718329.

Поступила 11.08.2022 г.

Принята в печать 10.10.2022 г.

References

1. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Sep;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705
2. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment farction and 1-year survival. JAMA. 2001 Jan;285(4):430-6. doi: 10.1001/jama.285.4.430
3. Kulikov VP, Shulgina LE, Dicheskul ML, Zasorin SV. Ultrasound diagnosis of vascular diseases: ruk dlya vrachei. Moscow, RF: STROM; 2007. 512 p. (In Russ.)
4. Tagieva NR, Shakhnovich RM, Veselova TN. Noninvasive methods for detecting unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries. Kardiologiya. 2015;55(5):80-8. (In Russ.)
5. Danilova MA, Baydina TV. Role of serum cytokines in the pathogenesis of carotid atherosclerosis. Vrach-aspirant. 2011;46(3-1):163-9. (In Russ.)
6. Bolevich SB, Voynov VA. Molecular Mechanisms in Human Pathology: ruk dlya vrachei. Moscow, RF: MIA; 2012. 208 p. (In Russ.)
7. Prudnikov AR, Shchupakova AN, Okulich VK. Enzymatic proteolytic activity, which is determined in biological objects. SCI-ARTICLE.RU. 2016;(36):123-41. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45555698>. [Accessed 27th September 2022]. (In Russ.)
8. Novikov DK, Novikov PD, Yanchenko VV. Methods for determination of T- and B-lymphocytes by monoclonal antibody-based diagnosticums (instructions for method). Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2000;(2):31-3. (In Russ.)
9. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment farction and 1-year survival. JAMA. 2001 Jan;285(4):430-6.
10. Mangge H, Prüller F, Schnedl W, Renner W, Almer G. Beyond Macrophages and T Cells: B Cells and Immunoglobulins Determine the Fate of the Atherosclerotic Plaque. Int J Mol Sci. 2020 Jun;21(11):4082. doi: 10.3390/ijms21114082
11. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, Shakhnovich RM, Ruda MYa, Balakhonova TV. Signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome according to ultrasound duplex scanning.

- Kardiologiya. 2017;57(12):5-15. (In Russ.)
12. Vishnyakova AYu, Berdalin AB, Golovin DA, Lelyuk SE, Lelyuk VG. Peculiarities of atherosclerotic lesions of extracranial brachiocephalic arteries in vertebral-basilar ischemic stroke. *Kardiovaskulyar Terapiya Praktika*. 2020;19(5):108-13. (In Russ.)
 13. Genkel VV, Salashenko AO, Alekseeva OA, Shaposhnik II, Sumerkina VA, Nikushkina KV, i dr. Clinical, functional, and biochemical characteristics of patients with different ultrasound phenotypes of carotid atherosclerosis. *Ateroskleroz*. 2017;13(1):11-8. (In Russ.)
 14. Kostenko OV, Koroleva EV. Peculiarities of endothelial dysfunction in patients with unstable angina pectoris. *Vestn Smol Med Akad*. 2011;(1):88-90. (In Russ.)
 15. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004 Jun;109(25):3158-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000130786.28008.56
 16. Upadhye A, Sturek JM, McNamara CA. 2019 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: B Lymphocyte-Mediated Protective Immunity in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Feb;40(2):309-322. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313064
 17. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, et al. Relationships among regional arterial inflammation, calcification, risk factors, and biomarkers: a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(2):107-15. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.811752
 18. Rudd JHF, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Woodward M, Fuster V, et al. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques. *J Intern Med*. 2014 Feb;275(2):127-33. doi: 10.1111/joim.12133
 19. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, Chudnovskiy A, Amir E-AD, Amadori L, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med*. 2019 Oct;25(10):1576-1588. doi: 10.1038/s41591-019-0590-4
 20. Fani L, van Dam-Nolen DHK, Vernooij M, Kavousi M, van der Lugt A, Bos D. Circulatory markers of immunity and carotid atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2021 May;325:69-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.040
 21. Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, Wigren M, Hedblad B, Nilsson J, et al. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Mar;33(3):637-44. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300871
 22. Poredos P, Gregoric ID, Jezovnik MK. Inflammation of carotid plaques and risk of cerebrovascular events. *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1281. doi: 10.21037/atm-2020-cass-15
 23. Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz J-D, Binder CJ, Uyttenhove C, Laurans L, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J Exp Med*. 2010 Aug;207(8):1579-87. doi: 10.1084/jem.20100155
 24. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:718329. doi: 10.1155/2015/718329

Submitted 11.08.2022

Accepted 10.10.2022

Сведения об авторах:

А.Р. Прудников – м.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>,

E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Прудников Александр Русланович;

А.Н. Щупакова – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>.

Information about authors:

A.R. Prudnikov – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>,

E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Alexander R. Prudnikov;

A.N. Shchupakova – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>.