

УДК: 616.132.2-003.84 :612.017.11

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-90-98>

Врождённый иммунный ответ — ключевой игрок в процессе кальциноза коронарных артерий и аортального клапана

И.Ф. Шлык, М.В. Харитонов, М.Н. Моргунов, И.М. Блинов, Е.Д. Васильева, Д.И. Беседина

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ирина Федоровна Шлык, sushkinaif@mail.ru

Аннотация. Представленный обзор литературы позволяет понять и дополнить имеющиеся представления о патогенезе коронарного кальциноза и кальциноза аортального клапана на этапе формирования этих изменений, детально исследовать участие наиболее изученных иммунокомпетентных клеток врождённого иммунитета, таких как макрофаги, дендритные и тучные клетки, нейтрофилов, натуральных киллеров в кальцификации артерий и аортального клапана, их функциональную роль в прогрессировании этого процесса. Также в обзоре представлены пробелы и недостающие данные, присутствующие в изучении данных клеточных популяций, восполнение которых внесёт вклад в разработку таргетной терапии процесса кальцификации.

Поиск источников литературы проведён в следующих базах данных: «Scopus», «Web of Science», «MedLine», «The Cochrane Library», «РИНЦ», «Springer», «Science Direct» — с учётом года публикации (не более 10 лет), языка публикации (английский/русский), наличия полнотекстовых публикаций и доступа к ним.

Ключевые слова: врождённый иммунный ответ, коронарный кальциноз, кальциноз аортального клапана, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки.

Финансирование. Обзорная статья выполнена в рамках государственного задания по научной теме «Иммунологические и биохимические предикторы кальциноза коронарных артерий, патогенетическое обоснование тяжести его течения и создание инструментов прогнозирования сердечно-сосудистого риска» 1023022000034-7-3.1.3;3.2.4 от 31.05.2024 утверждённая Министерством здравоохранения РФ.

Для цитирования: Шлык И.Ф., Харитонов М.В., Моргунов М.Н., Блинов И.М., Васильева Е.Д., Беседина Д.И. Врождённый иммунный ответ — ключевой игрок в процессе кальциноза коронарных артерий и аортального клапана. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):90-98. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-90-98.

The innate immune response is a key player in the process of coronary artery and aortic valve calcification

I.F. Shlyk, M.V. Kharitonova, M.N. Morgunov, I.M. Blinov, E.D. Vasilyeva, D.Yu. Besedina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Irina F. Shlyk, sushkinaif@mail.ru

Abstract. The presented literature review allows us to understand and supplement the existing ideas about the pathogenesis of coronary calcification and aortic valve calcification at the stage of formation of these changes. To study in detail the participation of the most studied immunocompetent cells of innate immunity, such as macrophages, dendritic and mast cells, neutrophils, natural killers in calcification of arteries and aortic valve, their functional role in the progression of this process. The review also presents gaps and missing data present in the study of these cell populations, the replenishment of which will contribute to the development of targeted therapy for the calcification process.

The search for literature sources was conducted in the following databases: Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, RSCI, Springer, Science Direct — taking into account the year of publication (no more than 10 years), language of publication (English/Russian), availability of full-text publications and access to them.

Keywords: innate immune response, coronary calcification, aortic valve calcification, macrophages, dendritic cells, mast cells.

Financing. The review article was carried out within the framework of the state assignment on the scientific topic “Immunological and biochemical predictors of coronary artery calcification, pathogenetic substantiation of the severity of its course and the creation of tools for predicting cardiovascular risk” 1023022000034-7-3.1.3;3.2.4 dated 05/31/2024 approved by the Ministry healthcare of the Russian Federation.

For citation: Shlyk I.F., Kharitonova M.V., Morgunov M.N., Blinov I.M., Vasilyeva E.D., Besedina D.Yu. The innate immune response is a key player in the process of coronary artery and aortic valve calcification. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):90-98. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-90-98.

Введение

Кальцификация артериального русла, не только коронарного, но и других бассейнов является независимым предиктором высокого и очень высокого риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий [1]. Наличие артериального кальциноза изменяет эластичность сосудистой стенки, что является наиболее опасным при наличии атеросклеротических бляшек, вызывая их повреждение, разрыв и, как следствие, артериальный тромбоз. Более того, наличие кальциноза артерий является мощным фактором, осложняющим проведение интервенционных вмешательств и прямой реваскуляризации миокарда. Если говорить о кальцинозе коронарных артерий, измерение кальциевого индекса (индекс Агатстона) является рекомендованным исследованием с целью оценки поражения коронарных артерий атеросклерозом, распространённости коронарного кальциноза как следствия персистирующего воспаления, особенно у лиц с коморбидной патологией [2]. По изучению коронарного кальциноза накоплено значительное количество данных, высказываются различные теории о его возникновении, где значимая роль отведена иммунному ответу, который в последнее время является важной мишенью для разработки таргетной терапии атеросклероза. Нередко встречается и кальциноз аортального клапана (АК), чаще всего — у лиц старше 65 лет с различными сопутствующими патологиями, где процесс депозиции кальция носит тот же механизм, что и в артериях, с отличием в анатомической локализации и причин его формирования.

Целью настоящего обзора является раскрытие имеющихся данных о роли основных клеточных популяций врождённого иммунного ответа в развитии коронарного кальциноза и кальциноза аортального клапана. Характеристика иммунного ответа представлена с позиций анатомической классификации процесса кальцификации, с точки зрения гистологических ориентиров, длительности процесса и заинтересованности тех или иных иммунокомпетентных клеток.

В представленном обзоре цитируемые научные работы были отобраны с помощью следующих ключевых слов: «коронарный кальциноз», «кальциноз аортального клапана», «макрофаги», «нейтрофилы», «дендритные клетки», «натуральные киллеры», «тучные клетки», «врождённый иммунный ответ», — применяемые в том числе в логической комбинации с целью сужения поиска. Поиск источников литературы проведён в следующих базах данных: «Scopus», «Web of Science», «MedLine», «The Cochrane Library», «РИНЦ», «Springer», «Science Direct» — с учётом года публикации (не более 10 лет), языка публикации (английский/русский), наличия полнотекстовых публикаций и доступа к ним. При первичном поиске найдены 2672 работы, из них отвечали критериям запроса 59 работ. Литература, не индексируемая в медицинских базах данных, рассмотрению не подлежала.

Для детального понимания представленного материала стоит раскрыть гистологическую классификацию кальциноза, представленную следующими видами: а) кальцификация интимального слоя артериальной стенки, которая, по данным различных авторов, развивается в результате старения клеток, окислительного стресса, гиперлипидемии, апоптоза клеток и воспаления. Чаще наблюдается

у пациентов с атеросклерозом, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа; б) кальцификация меди, то есть среднего слоя артериальной стенки, где факторами риска выступают старение клеток, окислительный и механический стресс, дегградация эластазы, что наблюдается у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, остеопорозе, синдроме Марфана, дисплазии соединительной ткани (эластической псевдоксантоме); в) кальцификация створок аортального клапана, причинами которой являются старение клеток, гиперлипидемия, механический стресс, воспаление, наблюдающиеся у пациентов с артериальной гипертензией, ревматическим поражением аортального клапана, врождённым двухстворчатым аортальным клапаном; г) кальцификация, при которой поражаются артериолы ввиду наличия гиперфосфатемии, гиперкальциемии, гиперкоагуляции и при гемодиализе. Данные состояния наблюдаются у пациентов с почечной недостаточностью, гипо- и гиперпаратиреозе, дефиците витамина Д, аутоиммунных заболеваниях, метастатическом раке [3]. Как видно из характеристик процесса кальцификации различных структур, будь то артериальная стенка или аортальный клапан, общим является процесс воспаления, который реализуется иммунным ответом. В основе развития коронарного кальциноза лежит интимальная кальцификация, то есть активный процесс, который возникает в результате дисморфического осаждения кальция под действием хондроцитоподобных клеток, а не остеобластоподобных (как при медиальной кальцификации), и воспалительного каскада, активируемого прежде всего макрофагами с гиперпродукцией различных цитокинов. Каскад коронарной кальцификации можно представить следующим образом: апоптоз иммунокомпетентных клеток в атероме и последующее высвобождение апоптотических тел, инициирующие депозицию кристаллов кальция, гибель гладкомышечных клеток (ГМК) и макрофагов, приводящее к высвобождению матриксных везикул, накопление липопротеидов в интимае, способствующее воспалению, фенотипическая модуляция ГМК в хондроцитоподобные клетки приводящая к отложению гидроксиапатита кальция [4]. Эти механизмы способствуют развитию окислительного стресса, воспаления и последующей кальцификации в интимае артерий [5,6].

Врождённый иммунитет является первой линией защиты организма человека, где главными активаторами выступают молекулярные паттерны, связанные с патогенами, — это PAMP (обозначают молекулярные структуры, связанные с патогенами — pathogen associated molecular patterns) и DAMP (молекулярные структуры, связанные с повреждениями, в том числе собственными иммунными клетками, — damage associated molecular patterns). Эти паттерны детектируются паттерн-распознающими рецепторами, в большинстве своём представленными Toll-подобными рецепторами (TLR). Роль этих рецепторов в инициации сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается не одно десятилетие и не вызывает сомнений, поскольку активация TLR реализует и поддерживает воспалительный ответ посредством усиления синтеза различных цитокинов и хемокинов через транслокацию NF-κB в ядро, где вызывает экспрессию провоспалительных генов [7]. Врождённый иммунный ответ реализуется

через клеточно-зависимые механизмы, секретируемые факторы и реализацию адаптивного иммунного ответа [8]. Большинство исследований, изучающих сердечно-сосудистую кальцификацию, сосредоточено на описании клеток врождённого иммунного ответа, их способности высвобождать индукторы кальцификации (внутриклеточные везикулы) и ремоделировать внеклеточный матрикс (ВКМ) [9]. Рассмотрим подробно роль некоторых клеточных популяций врождённого иммунного ответа в развитии кальцификации коронарных артерий и аортального клапана.

Макрофаги

При атеросклерозе макрофаги играют центральную роль, поглощая окисленные липопротеиды низкой плотности, что приводит к образованию пенистых клеток и повышению передачи сигнала через поверхностные рецепторы TLR-4 [10]. Сигнализация TLR приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, способствуя адгезии клеток и усиливая высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП) макрофагами, способствуя повреждению тканей. TLR-4 повышается и концентрируется в области бляшки, наиболее чувствительной к разрыву, тем самым определяя судьбу бляшки (стабильный либо нестабильный фенотип) [11]. Нестабильная бляшка ассоциирована с провоспалительным механизмом, способствующим гибели клеток и истончению фиброзной покрышки [12]. Кальцификация протекает одновременно с воспалением, в связи с чем возникают трудности в дифференцировке специфических эффектов различных подтипов макрофагов. Макрофаги уникальная популяция, они обладают исключительной способностью изменять свои функциональные характеристики в ответ на изменения в микросреде тканей, что позволяет им гибко адаптироваться к таким задачам, как защита и заживление тканей, а не только участие в воспалении, что обозначается как поляризация макрофагов [13].

Фенотип M0 соответствует макрофагам, находящимся в состоянии покоя. После антигенной стимуляции и активации они дифференцируются в большей степени в два основных фенотипа: M1/классически активированные макрофаги или M2/альтернативно активированные макрофаги [14].

Фенотип M1 чаще поляризуются под воздействием цитокинов, вырабатываемых Th1-лимфоцитами, такими как IFN- γ , TNF- α и IL-1, а также воздействием липополисахаридов [15]. Фенотип макрофагов M2 подразделяется в свою очередь на три подтипа — M2a, M2b и M2c. Поляризация M2 индуцируется важнейшими цитокинами, в том числе противовоспалительными, включая IL-4, IL-13, IL-10, IL-33 и TGF- β [14,16]. IL-4 и IL-13, которые являются цитокинами Th2-лимфоцитов, напрямую запускают активацию макрофагов M2, активируя сигнальный путь STAT6 через рецептор IL-4 α (IL-4R α). При этом IL-10, регулирует поляризацию M2, стимулируя STAT3 через рецептор IL-10. Кроме того, фагоцитоз апоптотических клеток вызывает поляризацию M2, характеризующуюся высвобождением противовоспалительных медиаторов вместе с простагландином E2 [16]. В макрофагах M1 в основном происходит гликолиз, подавляющий окисление жирных кислот и увеличивающий их поглощение. Этот

метаболический сдвиг приводит к внутриклеточному накоплению жирных кислот, способствуя образованию пенистых клеток — характерной черте бляшек поздней стадии. Напротив, макрофаги M2 в основном участвуют в метаболизме окислительного фосфорилирования, опосредуя противовоспалительные и восстановительные процессы, обычно наблюдаемые в бляшках ранней стадии [17]. При проведении экспериментальных исследований по воспроизведению ответа макрофагов в микрокальцифицированной среде отмечен фенотипический сдвиг, подобный M2, при гиперфосфатемии. Они имели повышенную способность к поглощению фосфата и усиленный гидролиз аргинина, влияющий на образование кристаллов кальция в бляшке, а также секрецию более высоких уровней аденозинтрифосфата (АТФ) и пирофосфата (PPi), ингибирующих тем самым отложение фосфата кальция [18]. PPi образуется при гидролизе внеклеточного АТФ ферментом эктонуклеотидпирофосфатазой/фосфодиэстеразой 1 (eNPP), образуя продукты гидролиза PPi и аденозинмонофосфат. Таким образом, PPi ингибирует осаждение фосфата кальция, предотвращая образование гидроксиапатита и способствуя его растворению [19]. При инкубации же макрофагов в обогащённой фосфатно-кальциевой среде происходило высвобождение внеклеточных везикул и повышение экспрессии интерлейкина-6 (IL-6) в клетках M1 фенотипа, в клетках M2 фенотипа снижалась индукция экспрессии аргиназы-1, что указывало на поляризацию макрофагов в M1 фенотип в данных условиях [20]. Само по себе повышенное внеклеточное содержание Ca^{2+} может индуцировать активность NLRP3 (криопирин-цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноимённого типа инфламмасом (NLRP3 инфламмасом), вовлечённого в активацию каспазы 1 и 5, приводящего к внутриклеточному процессингу и образованию активных форм IL-1 β и IL-18) [21]. Более того, кристаллы фосфата кальция могут активно поглощаться макрофагами, посредством фагоцитоза вызывать поляризацию макрофагов в провоспалительный фенотип M1 и также активировать комплекс инфламмасомы NLRP3 с высвобождением IL-1 β [22]. Высвобождение молекулы IL-1 β в ответ на фагоцитоз кристаллов холестерина и активацию NLRP3 приводит к привлечению нейтрофилов и раннему образованию атеросклероза [23]. Однако этот провоспалительный ответ на частицы фосфата кальция можно ингибировать совместной инкубацией с фетuinom A, богатым Gla (GRP — γ -карбоксиглутаминовая кислота), являющейся Ca^{2+} -связывающей аминокислотой, которая необходима для функционирования кальций-связывающих белков и выступает в роли естественного ингибитора кальцификации [24]. Стимуляция макрофагов, полученных из THP-1 наночастицами гидроксиапатита, естественной минеральной формой фосфата кальция, сама по себе может также вызывать экспрессию GRP и матричного белка Gla (MGP), мощного витамин К-зависимого ингибитора сосудистой кальцификации, синтезируемой ГМКС и хондроцитами [25]. Помимо общепризнанных фенотипов M1 и M2, дополнительные фенотипы макрофагов, включая Mox и M(HB), вносят вклад в сложную динамику сосудистой кальцификации. [26]. Переход макрофагов в субпопуляцию Mox,

которая составляет около 30% макрофагов в бляшках, облегчается окисленными фосфолипидами. Макрофаги Мох высвобождают провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β и COX-2 (циклооксигеназа 2). Эритроциты и гемоглобин вызывают активацию M(HB), подтипа макрофагов, способного вырабатывать противовоспалительные медиаторы, такие как IL-10, тем самым препятствуя прогрессированию образования бляшек. Примечательно, что макрофаги CD163⁺ M(HB) представляют собой отличительный альтернативный подтип, локализующийся в местах внутрибляшечного кровоизлияния. Эти макрофаги могут активировать путь NF- κ B в ГМКС, оказывая ингибирующее действие на кальцификацию [27]. Чем больше накапливается данных о макрофагах, тем больше возникает противоречивых предположений об их роли в разной степени стабильности атеросклеротических бляшек, а также макро и микрокальцифицированных поражениях. Ранее предполагалось, что нестабильная бляшка с высоким содержанием провоспалительных макрофагов содержит многочисленные макрокальцификаты, однако сейчас ряд авторов показывает большую распространённость макрокальцификации в стабильной бляшке, которая, как правило, более плотная и богата противовоспалительными макрофагами [28]. Микрокальцификация (1–5 мкм) преимущественно наблюдается на ранних стадиях формирования атеросклеротических бляшек, более склонных к разрыву [19]. В настоящее время показано, что механизмы инициации микрокальцификации, вызванной макрофагами, включают их апоптоз, высвобождение внеклеточных везикул и воспалительных медиаторов макрофагами и остеогенную трансдифференцировку ГМКС. В формировании и взаимной трансформации микрокальцификации и макрокальцификации эти механизмы имеют решающее значение. Апоптоз макрофагов выступает в качестве существенного фактора, способствующего кальцификации бляшек, где апоптотические тельца, генерируемые макрофагами, действуют как центры нуклеации для кальцификации [29]. На ранних стадиях атеросклероза апоптоз макрофагов способствует уменьшению площади поражения и ослаблению воспалительных реакций. Однако на более поздних стадиях апоптоз макрофагов переходит во вторичный некроз, усиливая кальцификацию бляшек [30]. Как упоминалось выше, внеклеточные везикулы — это мембранные микрочастицы во внеклеточном матриксе, которые, взаимодействуя с белками матрикса, вызывают поток Ca⁺⁺ и иницируют процесс кальцификации [31]. Накопление и агрегация внеклеточных везикул запускают образование частиц гидроксиапатита кальция, способствуя кальцификации сосудов [32]. Роль внеклеточных везикул в микрокальцификации сосудов находит своё подтверждение у пациентов с сахарным диабетом, где отмечено, что в условиях повышенного уровня глюкозы, происходит поляризация макрофагов M0 в преобладающий фенотип M1 и демонстрирует повышенную экспрессию микро РНК-32 как в самих макрофагах, так и в их внеклеточных везикулах, что способствует повышенному образованию остеогенных клеток из ГМКС [33]. Кроме того, повышенные уровни галектина-3 стимулируют в макрофагах перемещение внеклеточных везикул, полученных из ГМКС, к внутреннему слою

кровеносных сосудов, что приводит к развитию кальцификации [34]. Провоспалительные макрофаги, которые активируются продуктами окисления липидов и кристаллами фосфата кальция, секретируют цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6. Частицы гидроксиапатита при кальцификации стимулируют высвобождение TNF- α из макрофагов, формируя замкнутый круг. Индукция Pro-IL-1 β и его последующая обработка и высвобождение связаны с развитием обширной кальцификации бляшек и изменениями уровней Rac2 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2), иницирующей секрецию провоспалительных цитокинов и фагоцитоз апоптотических клеток [35]. Как член суперсемейства IL-1 провоспалительный цитокин IL-18 наряду с IL-12 участвует в иммунных воспалительных реакциях и способствует кальцификации и фиброзу посредством активации неселективного катионного канала TRPM7 [36]. Путём увеличения уровня TNF- α , макрофаги M1 стимулируют экспрессию карбоангидразы I (CA1) и карбоангидразы 2 (CA2) в ГМКС, тем самым способствуя атеросклеротической кальцификации [37]. Фенотипический переход и процесс кальцификации ГМКС подвержены влиянию воспалительных клеток, как показано в ходе секвенирования отдельных клеток и исследований на животных, через матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9) [38]. При этом недостаток хрящевого олигомерного матричного белка, естественного ингибитора кальцификации в ГМКС, приводит к усилению остеогенной трансдифференцировки и в результате усиливает кальцификацию [39]. Не менее важная роль отведена IL-6, выступающему в качестве маркера, влияющего на смертность у пациентов с ИБС, который способствует кальцификации ГМКС, трансформируя их в остеобласты через путь IL-6/STAT3/JMJD2B [40]. Некоторые различия существуют при формировании макрокальцификаций (≥ 50 мкм), когда макрофаги и ГМКС высвобождают внеклеточные везикулы, являющиеся очагами зарождения микрокальцификаций, которые в конечном итоге сливаются в макрокальцификации [41]. В настоящее время существует мало исследований о том, как микрокальцификация переходит в макрокальцификацию, и о влиянии макрокальцификационной среды на макрофаги. Изучение прогрессирования от микрокальцификаций до стабильной макрокальцификации имеет важное клиническое значение из-за нестабильности микрокальцификации и её потенциальной связи с сердечно-сосудистой смертностью. Далее рассмотрим вклад макрофагов в медиальную кальцификацию, встречающуюся в мелких и средних артериях при диабете, хронической почечной недостаточности и старении [42]. При исследовании атеросклеротических бляшек при сахарном диабете отмечено повышение экспрессии макрофагами молекулы CD40⁺ в зонах кальцификации, а также у пациентов с уремией [43]. Интересным является факт о регулирующей роли активации рецепторов витамина D, который способствует переходу прокальциевого фенотипа макрофагов к антикальциевому, позволяя сделать вывод о возможной мишени в лечении кальцификации [44]. Эксперименты, проведённые в контролируемой среде у лиц с уремией, продемонстрировали способность ионов кальция к внутриклеточному взаимодействию в макрофагах с

альдостероном, приводя к реакции кальцификации ГМКС и к стимулированию соседних ГМКС в вовлечение накопления солей кальция и ускорению сосудистой кальцификации [45].

Участие макрофагов в кальцификации сосудистого русла заключается не только в активации различных факторов, но их влияние на эндогенные ингибиторы кальцификации. Известно, что в организме существует несколько эндогенных механизмов, предотвращающих эктопическую кальцификацию. Воспаление, вызванное макрофагами, заставляет несколько типов сосудистых клеток, включая гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и перициты, подвергаться фенотипическим изменениям, приводя к изменению экспрессии факторов, модулирующих кальцификацию [46]. Продуцируемые макрофагами воспалительные цитокины инициируют одновременно потерю ГМКС, экспрессию ингибиторов кальцификации, таких как MGP, остеоопонтин (OPN) и RРi, и приобретение индукторов, таких как остеопротегерин (OPG) [45, 47].

Таким образом, анализ различных источников литературы показал, что не существует целостного понимания многогранной роли макрофагов в кальцификации не только сосудов, но и АК с вовлечением их молекулярного механизма и требует дальнейшего изучения.

Дендритные клетки

Ещё одной клеточной популяцией врождённого иммунного ответа являются дендритные клетки (ДК), которые инициируют антигенспецифический ответ посредством своей антигенпрезентирующей функции клеткам адаптивной иммунной системы. Найденные в областях турбулентного потока как в атеросклеротически пораженных сосудах, так и в кальцинированных клапанах, они подтверждают тот факт, что ДК играют свою роль в сердечно-сосудистой кальцификации. В артериях, пораженных атеросклерозом ДК, находятся в слое интимы в области плеча хрупкой бляшки и ко-локализуются с кластерами Т-клеток, приводя к её дестабилизации и последующей кальцификации. [47]. При активации рецептора CD86⁺ сигнальной молекулы SPPI, экспрессируемого ДК, происходит моделирование функции ДК, что влияет на прогрессирование кальциноза АК посредством увеличения синтеза IFN- γ , который совместно с IL-17 опосредовал миграцию ДК и активацию Т-клеток в АК и изменял соотношение Th17/Treg [48]. Представленные данные о роли ДК являются немногочисленными и требуют дальнейшего уточнения и проведения экспериментальных работ.

Тучные клетки

Тучные клетки (ТК) — участники первой линии защиты от патогенов и источники медиаторов, таких как протеазы и цитокины. Выделяют активированные и покоящиеся ТК. Основной эффекторный механизм ТК опосредован специфическими протеазами, триптазой и химазой, высвобождаемыми при их дегрануляции и приводящие к деградации эластина [44]. Предполагается, что поврежденная сторона створок АК может быть областью миграции ТК из кровообращения в участок воспаления. ТК могут быть вторичным явлением по отношению к

дегенерации и кальцификации створок АК, так как первично эту роль выполняют макрофаги, накапливающиеся в большом количестве внутри стенозированных аортальных клапанов, которые секретируют цитокины, активирующие миофибробласты клапана и запускающие их остеобластическую трансдифференцировку, а также способствуют миграции моноцитов в развивающийся стеноз АК [49]. Существуют доказательства того, что продукция протеазы ТК связана с аортальным стенозом, а повышенное количество ТК — с тяжестью заболевания аортального стеноза, подтверждением чего является обнаружение большого количества дегранулированных ТК в кальцинированном клапане [49]. Наконец, секреция химазы ТК может способствовать превращению ангиотензина I в ангиотензин II, что связано с утолщением створок клапанов у мышей их ремоделирование и кальцификацию. В свою очередь продуцируемый ТК катепсин G вызывает деградацию эластина, а триптаза разрушает эндостатин, то есть антиангиогенную молекулу, в клетках пациентов с АС, приводя к неоваскуляризации, усугубляя стеноз АК [47]. Как активированные, так и покоящиеся тучные клетки способны вызывать перепрограммирование ГМКС и переход к провоспалительному остеохондроцитоподобному фенотипу. В экспериментальной работе было показано, что обе субпопуляции ТК составляют около 8% (3% — покоящиеся, 5% — активированные) всех иммунокомпетентных клеток бляшек. Гистопатологические исследования, проведенные на образцах клеток человека, показали, что активированные ТК присутствуют в нестабильных бляшках, особенно в кальцинированных, в области плеч, подверженных разрывам и связанных с неоваскуляризацией, имеющие признаки кровоизлияния и тромбоза [50]. Причём эта способность ТК реализуется в связи с макрофагами, обнаруживаемыми в большом количестве в атеросклеротических бляшках на разных стадиях атеросклероза. Однако роль ТК в развитии кальциноза не является однозначной, ингибирующее их влияние было показано в экспериментальной работе посредством продукции остеопротегерина, подерживая высокий уровень пиропфосфата. [51].

Нейтрофилы

Нейтрофилы — наиболее распространённые лейкоциты в системном кровотоке, которые являются частью врождённого иммунного ответа. Участие нейтрофилов в атеросклерозе обусловлено различными эффекторными механизмами, включающими высвобождение гранул, фагоцитоз и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), индукторами образования которых в сердечно-сосудистой системе являются гемодинамические силы [52]. NET, представленные субъединицами хроматина, запускают процесс свертывания крови, привлекая тромбоциты и приводя к образованию тромба. Посредством активации тромбоцитов нейтрофилы способствуют кальцификации клапанных створок во время высокого напряжения сдвига, вызывая остеогенную дифференцировку в интерстициальных клетках клапана [53]. Кроме того, тромбоциты экспрессируют и высвобождают остеокальцин и TGF- β , усиливая своё участие в минерализации [54]. Компоненты NET — миелопероксидаза (МРО) и нейтрофильная эластаза (NE), — стимулируют

макрофаги, способствуют секреции цитокинов, включая IL-1 β и ROS [55]. Korytek M. et al. подтвердили корреляцию содержания NET в стенозированных клапанах с тяжестью заболевания, что предполагает вклад нейтрофилов в этот патогенный процесс [56]. Роль нейтрофилов в развитии кальцификации артерий является опосредованной (путём привлечения иммунокомпетентных клеток в атеросклеротическую бляшку) и большее значение имеет при её разрыве. Прямые механизмы нейтрофилов, влияющие на кальцификацию артерий, изучены недостаточно.

Натуральные киллеры

Натуральные киллеры (НК) являются цитотоксическими клетками, действующими посредством высвобождения различных цитотоксических молекул, и проявляют иммунорегуляторную функцию. В литературных источниках отмечено, что значительное количество НК-клеток присутствует в атеросклеротических бляшках, однако их отношение к развитию кальцификации как артерий, так и аортального клапана изучено мало [57]. Предполагается, что после активации стрессовыми сигналами НК-клетки высвобождают цитотоксические молекулы, гранзимы

и перфорины или действуют через лиганды рецепторов смерти, такие как FasL и связанный с TNF лиганд, индуцирующие апоптоз иммунокомпетентных клеток [58]. С другой стороны, можно предположить, что косвенная функция NK-клеток заключается в высвобождении цитокинов, таких как IFN- γ , TNF и IL-10, потенциально модулирующих воспалительный ответ в атеросклеротической бляшке и аортальном клапане [59]. Однако необходимы дальнейшие исследования для предоставления доказательств этих гипотез *in vitro* и *in vivo*.

Заключение

Анализируя источники литературы, можно сделать вывод о том, что патогенез кальцификации коронарных артерий и аортального клапана, как основных причин осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, является весьма актуальной. Имеющиеся в настоящий момент данные, характеризующие клеточный компонент врождённого иммунитета как первичного звена, формирующего ответ на повреждение, являются неполными и требуют дальнейшего изучения в разрезе взаимодействия с адаптивным иммунным ответом с целью создания таргетной терапии коронарного и аортального кальциоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Кокков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4005.
Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shibanova I.A., Kokov A.N. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4005. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4005>
2. Zhang L, Yao J, Yao Y, Boström KI. Contributions of the Endothelium to Vascular Calcification. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:620882.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.620882>
3. Jiang H, Li L, Zhang L, Zang G, Sun Z, Wang Z. Role of endothelial cells in vascular calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:895005.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.895005>
4. Gambardella J, Wang X, Mone P, Khondkar W, Santulli G. Genetics of adrenergic signaling drives coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2020;310:88-90.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.025>
5. Onnis C, Virmani R, Kawai K, Nardi V, Lerman A, et al. Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Clinical Implications. *Circulation*. 2024;149(3):251-266.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657>
6. Sorini Dini C, Nardi G, Ristalli F, Mattesini A, Hamiti B, Di Mario C. Contemporary Approach to Heavily Calcified Coronary Lesions. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):154-163.
<https://doi.org/10.15420/icr.2019.19.R1>
7. García-Rodríguez C, Parra-Izquierdo I, Castaños-Mollor I, López J, San Román JA, Sánchez Crespo M. Toll-Like Receptors, Inflammation, and Calcific Aortic Valve Disease. *Front Physiol*. 2018;9:201.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00201>
8. den Haan JM, Arens R, van Zelm MC. The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. *Immunol Lett*. 2014;162(2 Pt B):103-112.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.011>
9. Bakhshian Nik A, Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular Vesicles As Mediators of Cardiovascular Calcification. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:78.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00078>
10. Adamczak DM. The Role of Toll-Like Receptors and Vitamin D in Cardiovascular Diseases-A Review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2252.
<https://doi.org/10.3390/ijms18112252>
11. Koushki K, Shahbaz SK, Mashayekhi K, Sadeghi M, Zayeri ZD, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(2):175-199.
<https://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>
12. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47(4):621-634.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>
13. Yurdagul A Jr. Crosstalk Between Macrophages and Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerotic Plaque Stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(4):372-380.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316233>
14. Li D, Fan C, Li X, Zhao L. The role of macrophage polarization in vascular calcification. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024;710:149863.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149863>
15. Cao J, Zu X, Liu J. The roles of immune cells in atherosclerotic calcification. *Vascular*. 2022;30(5):902-913.
<https://doi.org/10.1177/17085381211032756>
16. Jiao Y, Zhang T, Liu M, Zhou L, Qi M, et al. Exosomal PGE2 from M2 macrophages inhibits neutrophil recruitment and NET formation through lipid mediator class switching in sepsis. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):62.
<https://doi.org/10.1186/s12929-023-00957-9>
17. Shen L, Li H, Chen W, Su Y, Yu J, et al. Integrated application of transcriptome and metabolomics reveals

- potential therapeutic targets for the polarization of atherosclerotic macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(12):166550.
<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2022.166550>
18. Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andrés V. Alternatively activated macrophages exhibit an anticalcifying activity dependent on extracellular ATP/pyrophosphate metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;310(10):C788-99.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00370.2015>
 19. Waring OJ, Skenteris NT, Biessen EAL, Donners MMPC. Two-faced Janus: the dual role of macrophages in atherosclerotic calcification. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2768-2777.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvab301>
 20. New SE, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 2013;113(1):72-77.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301036>
 21. Jäger E, Murthy S, Schmidt C, Hahn M, Strobel S, et al. Calcium-sensing receptor-mediated NLRP3 inflammasome response to calciprotein particles drives inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):4243.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17749-6>
 22. Miceli G, Basso MG, Pintus C, Pennacchio AR, Cocciola E, et al. Molecular Pathways of Vulnerable Carotid Plaques at Risk of Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4351.
<https://doi.org/10.3390/ijms25084351>
 23. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;122(12):1722-1740.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311362>
 24. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One*. 2013;8(4):e60904.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060904>
 25. Viegas CSB, Costa RM, Santos L, Videira PA, Silva Z, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: Implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177829. Erratum in: *PLoS One*. 2018;13(2):e0192875.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177829>
 26. Eshghjoo S, Kim DM, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):756.
<https://doi.org/10.3390/genes13050756>
 27. Sakamoto A, Kawakami R, Mori M, Guo L, Paek KH, et al. CD163+ macrophages restrain vascular calcification, promoting the development of high-risk plaque. *JCI Insight*. 2023;8(5):e154922.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.154922>
 28. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):127-142.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.012>
 29. Neels JG, Gollentz C, Chinetti G. Macrophage death in atherosclerosis: potential role in calcification. *Front Immunol*. 2023;14:1215612.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1215612>
 30. Zhang J, Ma CR, Hua YQ, Li L, Ni JY, et al. Contradictory regulation of macrophages on atherosclerosis based on polarization, death and autophagy. *Life Sci*. 2021;276:118957.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118957>
 31. Wang Z, Zhang L, Sun Z, Shao C, Li Y, et al. Mechanisms of Matrix Vesicles Mediating Calcification Transition in Diabetic Plaque. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):112-117.
<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.04.022>
 32. He S, Wu C, Xiao J, Li D, Sun Z, Li M. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: Potential implications in atherosclerosis. *Scand J Immunol*. 2018;87(4):e12648.
<https://doi.org/10.1111/sji.12648>
 33. Cao J, Chen C, Chen Q, Gao Y, Zhao Z, et al. Extracellular vesicle miR-32 derived from macrophage promotes arterial calcification in mice with type 2 diabetes via inhibiting VSMC autophagy. *J Transl Med*. 2022;20(1):307.
<https://doi.org/10.1186/s12967-022-03502-8>
 34. Sun Z, Li L, Zhang L, Yan J, Shao C, et al. Macrophage galectin-3 enhances intimal translocation of vascular calcification in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1068-H1079.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00690.2019>
 35. Shobeiri N, Bendeck MP. Interleukin-1 β Is a Key Biomarker and Mediator of Inflammatory Vascular Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):179-180.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308724>
 36. Zhang K, Zhang Y, Feng W, Chen R, Chen J, et al. Interleukin-18 Enhances Vascular Calcification and Osteogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells Through TRPM7 Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(10):1933-1943.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309161>
 37. Song X, Song Y, Ma Q, Fang K, Chang X. M1-Type Macrophages Secrete TNF- α to Stimulate Vascular Calcification by Upregulating CA1 and CA2 Expression in VSMCs. *J Inflamm Res*. 2023;16:3019-3032.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S413358>
 38. Liang X, He W, Zhang H, Luo D, Zhang Z, et al. Inflammatory Cells Accelerated Carotid Artery Calcification via MMP9: Evidences From Single-Cell Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:766613.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766613>
 39. Fu Y, Gao C, Liang Y, Wang M, Huang Y, et al. Shift of Macrophage Phenotype Due to Cartilage Oligomeric Matrix Protein Deficiency Drives Atherosclerotic Calcification. *Circ Res*. 2016;119(2):261-276.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308021>
 40. Kurozumi A, Nakano K, Yamagata K, Okada Y, Nakayama S, Tanaka Y. IL-6 and sIL-6R induces STAT3-dependent differentiation of human VSMCs into osteoblast-like cells through JMJD2B-mediated histone demethylation of RUNX2. *Bone*. 2019;124:53-61.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.006>
 41. Montanaro M, Scimeca M, Anemona L, Servadei F, Giacobbi E, et al. The Paradox Effect of Calcification in Carotid Atherosclerosis: Microcalcification is Correlated with Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):395.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010395>
 42. Šteiner I, Stejskal V, Žáček P. Mast cells in calcific aortic stenosis. *Pathol Res Pract*. 2018;214(1):163-168.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.07.016>
 43. Matilla L, Martín-Núñez E, Garaikoetxea M, Navarro A, Vico JA, et al. Characterization of the sex-specific pattern of angiogenesis and lymphangiogenesis in aortic stenosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:971802.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.971802>
 44. Dileepan KN, Raveendran VV, Sharma R, Abraham H, Barua R, et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1213320.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1213320>
 45. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanhahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):590-600.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010>

46. Jiang W, Zhang Z, Li Y, Chen C, Yang H, et al. The Cell Origin and Role of Osteoclastogenesis and Osteoblastogenesis in Vascular Calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:639740. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639740>
47. Passos LSA, Lupieri A, Becker-Greene D, Aikawa E. Innate and adaptive immunity in cardiovascular calcification. *Atherosclerosis.* 2020;306:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.016>
48. Zhao Y, Huang Z, Gao L, Ma H, Chang R. Osteopontin/SPP1: a potential mediator between immune cells and vascular calcification. *Front Immunol.* 2024;15:1395596. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1395596>
49. Šteiner I, Timbilla S, Stejskal V. Calcific aortic valve stenosis - comparison of inflammatory lesions in the left, right, and non-coronary cusp. *Pathol Res Pract.* 2021;227:153636. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153636>
50. Skenteris NT, Hemme E, Delfos L, Karadimou G, Karlöf E, et al. Mast cells participate in smooth muscle cell reprogramming and atherosclerotic plaque calcification. *Vascul Pharmacol.* 2023;150:107167. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107167>
51. Grootaert MOJ, Bennett MR. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment. *Cardiovasc Res.* 2021;117(11):2326-2339. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab046>
52. Yu X, Tan J, Diamond SL. Hemodynamic force triggers rapid NETosis within sterile thrombotic occlusions. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):316-329. <https://doi.org/10.1111/jth.13907>
53. Bouchareb R, Boulanger MC, Tastet L, Mkannez G, Nsaibia MJ, et al. Activated platelets promote an osteogenic programme and the progression of calcific aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2019;40(17):1362-1373. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy696>
54. Varshney R, Murphy B, Woolington S, Ghafoory S, Chen S, et al. Inactivation of platelet-derived TGF- β 1 attenuates aortic stenosis progression in a robust murine model. *Blood Adv.* 2019;3(5):777-788. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025817>
55. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis. *Front Immunol.* 2017;8:928. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00928>
56. Kopytek M, Kolasa-Trela R, Ząbczyk M, Undas A, Natorka J. NETosis is associated with the severity of aortic stenosis: Links with inflammation. *Int J Cardiol.* 2019;286:121-126. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.047>
57. Nour-Eldine W, Joffe J, Zibara K, Esposito B, Giraud A, et al. Genetic Depletion or Hyperresponsiveness of Natural Killer Cells Do Not Affect Atherosclerosis Development. *Circ Res.* 2018;122(1):47-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311743>
58. Poli A, Michel T, Patil N, Zimmer J. Revisiting the Functional Impact of NK Cells. *Trends Immunol.* 2018;39(6):460-472. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.011>
59. Ji B, Liu XB. Coronary artery calcification: concepts and clinical applications. *Ann Med Surg (Lond).* 2024;86(5):2848-2855. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002016>

Информация об авторах

Ирина Федоровна Шлык, д.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>; sushkinaif@mail.ru.

Мария Владимировна Харитонов, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>; mari.kharitonova.80@mail.ru.

Максим Николаевич Моргунов, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>.

Блинов Игорь Михайлович, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3116-0560>; bim-bim@mail.ru

Елизавета Дмитриевна Васильева, ординатор кафедры лучевой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1026-7492>; el.stefanova2015@yandex.ru

Дарья Юрьевна Беседина, ассистент кафедры поликлинической терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>; besedinad@icloud.com

Information about the authors

Irina F. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>; sushkinaif@mail.ru.

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>; mari.kharitonova.80@mail.ru.

Maxim N. Morgunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>.

Igor M. Blinov, Radiologist of the Department of Magnetic Resonance and X-ray Computed Tomography, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ; <https://orcid.org/0000-0003-3116-0560>; bim-bim@mail.ru

Elizaveta D. Vasilyeva, resident of the Department of Radiation Diagnostics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1026-7492>; el.stefanova2015@yandex.ru

Daria Yu. Besedina, Assistant, Department of Polyclinic Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1396-627X>; besedinad@icloud.com

Вклад авторов

И.Ф. Шлык — разработка структуры статьи, написание текста рукописи;

М.В. Харитонов, М.Н. Моргунов, И.М. Блинов, Е.Д. Васильева — обзор и анализ публикаций по теме статьи;

Д.Ю. Беседина — подготовка рукописи к подаче в журнал.

Authors' contribution

I.F. Shlyk — development of the structure of the article, writing the text of the manuscript;

M.V. Kharitonova, M.N. Morgunov, I.M. Blinov, E.D. Vasilyeva — review and analysis of publications on the topic of the article;

D.Yu. Besedina — preparing the manuscript for submission to the journal.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.06/2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 07.08.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 17.09.2024