



Обзорная статья

УДК – 616.127-005.8-02 : 612.097

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-1-19-43>

РОЛЬ ЭФФЕКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА, ХРОНИЧЕСКОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ПОСТИНФАРКТНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д. О. ДЮСЕНОВ¹, Д. С. ФРОЛОВ^{1,5},
П. В. ТИРИКОВА², Д. Д. ЛИТВИНОВА³,
А. А. РУБИНШТЕЙН⁴, И. В. КУДРЯВЦЕВ⁴,
В. Н. МАРЧЕНКО¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П.
Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова, Санкт-
Петербург, Россия

⁴Институт экспериментальной медицины, Санкт-
Петербург, Россия

⁵Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 15.03.2026; одобрена после рецензирования 30.03.2026;
принята к публикации 01.04.2026

Резюме

В литературном обзоре представлено современное состояние проблемы участия эффекторных клеток врожденного иммунитета в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Концепция атеросклероза как воспалительного заболевания получила убедительное подтверждение в клинических исследованиях CANTOS, COLCOT и LoDoCo2, продемонстрировавших снижение частоты сердечно-сосудистых событий при таргетном подавлении ключевых звеньев воспалительного каскада. Вместе с тем крупнейшее исследование CLEAR SYNERGY, набор участников которого в значительной мере проходил в условиях пандемии COVID-19, не выявило снижения частоты сердечно-сосудистых событий при назначении колхицина в острой фазе инфаркта миокарда, несмотря на достоверное снижение активности воспалительного процесса, подтвержденное лабораторными маркерами системного воспаления, что свидетельствует о необходимости дальнейшего уточнения оптимального временного окна назначения противовоспалительной терапии в острой фазе инфаркта миокарда. В отличие от существующих обзоров, рассматривающих отдельные клеточные популяции, настоящая работа систематизирует данные о молекулярных механизмах воспаления (инфламмосомы NLRP3 и AIM2) и ключевых клеточных эффекторах врожденного иммунитета — моноцитах и макрофагах, нейтрофилах, тучных клетках, базофилах, эозинофилах и естественных киллерах (NK-клетках) — в единую фазоспецифическую модель на основе исключительно клинических данных, полученных в исследованиях с участием человека. Проанализированы результаты исследований при остром коронарном синдроме (ОКС), хроническом коронарном синдроме (ХКС), постинфарктном кардиосклерозе и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Показано, что инфламмативный каскад NLRP3/каспаза-1/интерлейкин-1 β /интерлейкин-18 выступает в роли ключевого медиатора сигналов от кластеров холестерина, окисленных липопротеинов низкой плотности и молекулярных паттернов повреждения. Представлены данные о прогностическом значении субпопуляционного состава моноцитов (CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺, CD14⁺CD16⁺⁺) и поляризации макрофагов (M1/M2) в атеросклеротической бляшке. Рассмотрена роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в формировании коронарного тромба и дестабилизации бляшки. Охарактеризовано участие тучных клеток и базофилов в процессах ишемии-реперфузии и тканевого ремоделирования, а также значение NK-клеток в атеротромбозе и постинфарктном воспалении. Установленная фазоспецифичность вклада отдельных клеточных популяций врожденного иммунитета открывает перспективы для разработки персонализированных противовоспалительных стратегий у пациентов с различными клиническими формами ИБС.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, воспаление, атеросклероз, острый коронарный синдром, хронический коронарный синдром, инфламмосомы NLRP3, моноциты, макрофаги, нейтрофильные внеклеточные ловушки, естественные киллеры

Для цитирования: Дюсенов Д. О., Фролов Д. С., Тирикова П. В., Литвинова Д. Д., Рубинштейн А. А., Кудрявцев И. В., Марченко В. Н. Роль эффекторов врожденного иммунитета в патогенезе острого коронарного синдрома, хронического коронарного синдрома и постинфарктного кардиофиброза. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2026;105(1):19–43. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-1-19-43>.

Review article

THE ROLE OF INNATE IMMUNITY EFFECTORS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME, CHRONIC CORONARY SYNDROME AND POST-INFARCTION CARDIAC FIBROSIS: A LITERATURE REVIEW

DAUREN O. DYUSENOV¹, DMITRIY S. FROLOV^{1,5},
POLINA V. TIRIKOVA², DIANA D. LITVINOVA³,
ARTEM A. RUBINSTEIN⁴, IGOR V. KUDRYAVTSEV⁴,
VALERIY N. MARCHENKO¹

¹Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³I. I. Mechnikov, North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 15.03.2026; approved after reviewing 30.03.2026; accepted for publication 01.04.2026

Summary

Atherosclerosis is increasingly recognised as an inflammatory disease. The concept of residual inflammatory risk has been confirmed in the CANTOS, COLCOT, and LoDoCo2 trials, which demonstrated a reduction in cardiovascular events through targeted suppression of key inflammatory pathways. However, the largest trial of colchicine in acute myocardial infarction — CLEAR SYNERGY — conducted predominantly during the COVID-19 pandemic, did not demonstrate a reduction in cardiovascular events despite significant suppression of systemic inflammatory markers, underscoring the need for further clarification of the optimal therapeutic window and conditions for anti-inflammatory interventions. Unlike existing reviews that typically address individual innate immune cell populations in isolation, the present review systematically integrates key innate immune effectors — inflammasomes (NLRP3, AIM2), monocytes and macrophages, neutrophils, mast cells, basophils, eosinophils, and natural killer (NK) cells — into a unified phase-specific model based exclusively on human clinical data.

A literature search was performed using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Original research articles and systematic reviews/meta-analyses from Q1/Q2 peer-reviewed journals were included. Only human studies or in vitro studies using human-derived material were eligible; animal model studies were excluded.

The NLRP3/caspase-1/interleukin-1 β /interleukin-18 inflammasome cascade functions as a central integrator of signals from cholesterol crystals, oxidised low-density lipoproteins, and damage-associated molecular patterns. Intermediate monocytes (CD14⁺⁺CD16⁺) independently predict cardiovascular events. M1-macrophage predominance in plaque shoulder regions is associated with instability, while M2-macrophages facilitate efferocytosis and repair. Neutrophil extracellular traps (NETs) provide a prothrombotic scaffold in coronary thrombi, with citrullinated histone H3 and myeloperoxidase-DNA complexes correlating with infarct size. Mast cell density predicts adverse cardiovascular outcomes, whereas basophils and eosinophils demonstrate phase-dependent protective or detrimental roles. NK cell cytotoxic activity is systemically reduced in coronary artery disease, while CD56bright NK cells selectively accumulate in unstable plaques.

The phase-specific contribution of individual innate immune cell populations — from chronic inflammation through plaque destabilisation, post-infarction remodelling, and heart failure decompensation — provides a rationale for the development of personalised anti-inflammatory strategies in patients with various clinical manifestations of coronary artery disease.

Keywords: innate immunity, inflammation, atherosclerosis, acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome, NLRP3 inflammasome, monocytes, macrophages, neutrophil extracellular traps, natural killer cells

For citation: Dyusenov D. O., Frolov D. S., Tirikova P. V., Litvinova D. D., Rubinstein A. A., Kudryavtsev I. V., Marchenko V. N. The role of innate immunity effectors in the pathogenesis of acute coronary syndrome, chronic coronary syndrome and post-infarction cardiac fibrosis. *New St. Petersburg Medical Records*. 2026;105(1):19–43. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2026-105-1-19-43>.

* **Corresponding author:** Dauren O. Dyusenov, Pavlov University, 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dauren.dyusenov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7196-6166>.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения экономически развитых стран. На протяжении многих лет патогенез атеросклероза и его осложнений связывали преимущественно с нарушениями липидного обмена. Однако к настоящему времени накоплено множество данных, свидетельствующих о том, что воспалительные реакции являются неотъемлемым компонентом всех этапов развития атеросклеротического процесса: от инициации повреждения эндотелия и формирования липидного пятна до дестабилизации фиброзной покрышки, эрозии бляшки и развития последующего тромбоза [1, 2].

Особое значение воспаление приобретает при развитии острого коронарного синдрома (ОКС), где активация клеток врожденного иммунитета запускает каскад реакций, ведущих к атеротромбозу. Миграция лейкоцитов в зону повреждения, экспрессия молекул адгезии и локальный выброс провоспалительных цитокинов создают условия для истончения фиброзной капсулы и дестабилизации бляшки. Значимым подтверждением данной концепции стали результаты исследования CANTOS, в котором продемонстрировано, что таргетное подавление интерлейкина-1 β (IL-1 β) моноклональными антителами у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), приводит к достоверному снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий, независимо от уровня липидов крови [3].

Помимо острой фазы, воспаление играет важную роль в процессах постинфарктного ремоделирования миокарда и формирования кардиосклероза [4]. Некроз кардиомиоцитов индуцирует так называемое «асептическое воспаление», в ходе которого циркулирующие моноциты, нейтрофилы и другие эффекторные клетки мигрируют в зону повреждения. Ключевая функция этих клеток, по-видимому, заключается в элиминации некротических масс, однако гиперэргическая или пролонгированная воспалительная реакция способна усилить локальное повреждение, стимулировать рост соединительной ткани, что в конечном итоге приводит к дилатации полостей сердца, формированию и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4].

При хроническом коронарном синдроме (ХКС) персистирующее вялотекущее воспаление поддерживает прогрессирование атеросклеротического процесса и выступает в качестве независимого предиктора неблагоприятных исходов [5]. Клинические испытания последних лет подтвердили эффективность противовоспалительной терапии как у пациентов с недавно перенесенным ИМ (COLCOT), так и у пациентов со стабильной ИБС (LoDoCo2), что указывает на важную роль иммунных механизмов в развитии коронарной патологии [6, 7]. В то же время результаты масштабного исследования применения колхицина при остром ИМ CLEAR SYNERGY подтвердили достоверное снижение уровня С-реактивного белка, однако не показали улучшения клинических исходов, что указывает на необходимость углубленного анализа роли отдельных звеньев системы врожденного иммунитета на различных этапах коронарной патологии [8].

Таким образом, изучение клеточных и молекулярных компонентов системы врожденного иммунитета является важным условием для понимания механизмов дестабилизации атеросклеротической бляшки при ОКС, прогрессирования фиброзных изменений при ХКС и развития ХСН. Результаты современных исследований также свидетельствуют о том, что в патогенезе атеросклероза особая роль отводится реакциям врожденного иммунитета [9, 10]. Более того, детальный анализ активности инфламмасомного каскада, субпопуляционного состава моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и их внеклеточных ловушек (NET), а также роли тучных клеток, эозинофилов, базофилов и NK-клеток открывает перспективы для выявления новых прогностических биомаркеров неблагоприятных исходов при ИБС и разработки патогенетически обоснованных методов терапии.

Целью настоящего обзора является определение патогенетической роли компонентов врожденной иммунной системы — инфламмасом, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, тучных клеток и NK-клеток — в развитии ОКС, хронического коронарного синдрома, постинфарктного кардиосклероза и прогрессировании ХСН на основе данных клинических исследований.

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Критериями включения служили оригинальные исследовательские статьи и систематические обзоры/метаанализы из рецензируемых медицинских журналов (Q1/Q2), включавшие пациентов или здоровых добровольцев; исследования на животных моделях и работы *in silico* были исключены из анализа.

Роль инфламмасом в активации врожденного иммунитета при ИБС

Инфламмасомы (от англ. «inflammasome») представляют собой внутриклеточные мультибелковые комплексы, обеспечивающие активацию провоспалительных каспаз и процессинг цитокинов семейства IL-1 [11]. Инфламмасома состоит из трех функциональных компонентов: белка-сенсора (рецептора), распознающего сигнал опасности; адаптерного белка ASC (от англ. «apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD»), обеспечивающего олигомеризацию комплекса; и эффекторной каспазы-1 (в ряде случаев — каспазы-5), осуществляющей внутриклеточный процессинг про-IL-1 β и про-IL-18 в активные формы этих цитокинов [11], а также расщепление газдермина D [13, 14]. Следует отметить, что не все инфламмасомы содержат адаптерный белок ASC: так, инфламмасома NLRC4 (от англ. «NLR family CARD domain-containing protein 4») способна непосредственно активировать прокаспазу-1 через собственный домен CARD (от англ. «caspase activation and recruitment domain») без участия ASC [11]. Активирующими инфламмасому сигналами являются присутствие молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, или DAMPs (от англ. «damage-associated molecular patterns»), а также молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами, или PAMPs (от англ. «pathogen-associated molecular patterns»), которые распознаются различными типами рецепторов врожденного иммунитета [12]. В качестве типичных примеров DAMPs можно рассматривать кристаллы холестерина, окисленные липопротеины низкой плотности (окЛПНП), внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ), свободную ДНК, белки теплового шока (HSP, от англ. «heat shock proteins»), кристаллы моноурата натрия, а также белки группы HMGB1 (от англ. «high mobility group box 1»). К PAMPs относят бактериальный липополисахарид (ЛПС), пептидогликан, флагеллин, бактериальную и вирусную нуклеиновые кислоты (неметилированные CpG-мотивы ДНК, двуцепочечную РНК), а также липотейхоевую кислоту и т. д. Ключевыми продуктами активации инфламмасомы являются активные формы провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, а также газдермин D, формирующий мембранные поры и индуцирующий пироптоз [13, 14].

Важная роль в патогенезе ИБС придается инфламмасоме NLRP3 (от англ. «NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3») [15]. Экспрессия компонентов данного комплекса обнаружена как непосредственно в очаге атеросклеротического поражения, так

и на системном уровне. Так, G. Paramel Varghese et al. (2016) обнаружили повышенную экспрессию мРНК NLRP3, ASC, каспазы-1, IL-1 β и IL-18 в атеросклеротических бляшках человека, причем NLRP3 и ASC экспрессировались в CD68+ макрофагах и гладкомышечных клетках интимы [16]. Более того, стимуляция бляшек *ex vivo* кристаллами холестерина или АТФ без праймирования бактериальным ЛПС сопровождалась продукцией IL-1 β , что свидетельствует о предсуществующей активации инфламماسомы *in vivo* [16]. Эти результаты подтверждаются исследованием K. Rajamäki et al. (2010), которые впервые показали, что кристаллы холестерина активируют NLRP3 в макрофагах человека посредством дестабилизации лизосом и высвобождения катепсина В [17]. Наряду с тканевой экспрессией компоненты инфламماسомного каскада обнаруживаются и в периферической крови. Например, J. Nordeng et al. (2021) при изучении коронарных тромбов, аспирированных у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST), установили, что гены NLRP3, каспазы-1, IL-1 β , IL-18, TLR4, IL-6, IL-6R и gp130 экспрессировались в подавляющем большинстве образцов и выявлялись в циркулирующих лейкоцитах. Более того, экспрессия NLRP3 как в тромбах, так и в лейкоцитах коррелировала с пиковым уровнем тропонина Т, что свидетельствует о связи инфламماسомной активности с объемом повреждения миокарда [18].

Помимо локальной активации NLRP3-инфламماسома способна распространять воспалительный сигнал на соседние клетки сосудистой стенки посредством межклеточного переноса активированных комплексов, как это было показано S. Gaul et al. (2021) [19]. При этом внеклеточные спекы NLRP3-инфламماسомы интернализуются гладкомышечными клетками коронарных артерий человека, в результате чего в клетках-реципиентах повышалась активность каспазы-1 и усиливалась секреция IL-1 β , а также продукция хемокинов CCL2/MCP-1 и CXCL1, способствующих миграции иммунокомпетентных клеток и продукции фибронектина [19].

Кроме NLRP3, в ремоделирование миокарда вносит вклад инфламмасома AIM2 (от англ. «Absent in Melanoma 2»), основным лигандом которой является цитозольная ДНК. Z. Onódi et al. (2021) обнаружили повышенную экспрессию AIM2 в CD68+ макрофагах левого желудочка у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью [20], а W. Zhang et al. (2022) показали, что сывороточный уровень AIM2 может являться независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС [21].

Конечные продукты инфламماسомной активации — IL-1 β и IL-18 — накапливаются в пораженной сосудистой стенке и обнаруживаются в системном кровотоке пациентов с ИБС. J. Galea et al. (1996) при иммуногистохимическом исследовании коронарных артерий человека выявили белок и мРНК IL-1 β в эндотелиоцитах, макрофагах и клетках адвентициальных сосудов, причем содержание IL-1 β в артериальной стенке нарастало пропорционально тяжести атеросклеротического по-

ражения [22]. Сходная закономерность была обнаружена и для IL-18, когда Z. Mallat et al. (2001) показали, что экспрессия IL-18 в атеросклеротических бляшках сонных артерий значительно превышала таковую в интактных сосудах [23]. Следует также отметить, что IL-18 локализовался преимущественно в макрофагах, а уровень его мРНК был достоверно выше в нестабильных бляшках по сравнению со стабильными, что указывает на участие данного цитокина в процессах дестабилизации [23]. Кроме того, на системном уровне повышение IL-18 в сыворотке крови было тесно связано с тяжестью коронарного атеросклероза, что может использоваться в качестве независимого предиктора неблагоприятных исходов [24].

Клиническая значимость инфламмасомного каскада подтверждена в серии интервенционных исследований. Наиболее масштабным из них стало исследование CANTOS, в котором канакинумаб — моноклональное антитело к IL-1 β — назначался пациентам с перенесенным ИМ и высокочувствительным С-реактивным белком (вЧСРБ) ≥ 2 мг/л [3]. Терапия канакинумабом снижала вЧСРБ на 37%, а комбинированную первичную конечную точку (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) — на 15%, причем данный эффект был преимущественно обусловлен снижением относительного риска нефатального ИМ на 24% [3]. Блокада IL-1 β дозозависимо снижала уровень нижестоящего в сигнальном каскаде IL-6, но не влияла на концентрацию IL-18, который подобно IL-1 β процессируется NLRP3-инфламмасомой, но секретируется по независимому пути. У пациентов с сохраняющимся повышением обоих цитокинов риск MACE (от англ. «major adverse cardiovascular events») оставался максимально высоким, что свидетельствует о существовании как минимум двух путей поддержания остаточного воспалительного риска — IL-1 β -зависимого (через IL-6) и IL-1 β -независимого (через IL-18/IFN- γ) [25]. В подтверждение концепции многоуровневого воспалительного каскада было проведено исследование ASSAIL-MI, в котором блокада нижестоящего в IL-1 β -зависимом каскаде IL-6 однократным внутривенным введением тоцилизумаба (моноклонального антитела к рецептору IL-6) перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) у пациентов с ИМnST в пределах 6 часов от начала симптомов приводила к увеличению индекса спасенного миокарда по данным МРТ сердца, что подтверждает кардиопротективный потенциал подавления NLRP3-опосредованного воспалительного сигнала на разных уровнях каскада [26]. Клиническое значение блокады IL-1 при остром ИМ подтверждено в объединенном анализе серии исследований VCUART (от англ. «Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial»): анакинра снижала частоту комбинированной конечной точки (впервые диагностированная СН или смерть от любых причин) к 12 месяцам [27, 28]. Эффективность блокады IL-1 распространяется и на стадию декомпенсации ХСН: в исследовании REDHART у пациентов с систолической

СН (фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50%) и вЧСРБ > 2 мг/л 12-недельный курс анакинры приводил к улучшению пикового потребления кислорода (VO₂) и снижению вЧСРБ более чем на 60% [29]. Ингибирование NLRP3 колхицином показало весьма сходную эффективность – в исследовании COLCOT частота комбинированной конечной точки снизилась на 23% [6], а в исследовании LoDoCo2 у пациентов с ХКС – на 31% [7].

Таким образом, инфламмасомный каскад NLRP3/каспазы-1/IL-1β/IL-18 играет ключевую роль в реализации провоспалительных реакций при ИБС – от хронического воспаления в бляшке до острого атеротромбоза и постинфарктного ремоделирования. Инфламмасома AIM2 дополняет данный механизм при повреждении миокарда. Общая схема каскада активации и терапевтических мишеней представлена на рис. 1. Результаты исследований CANTOS, ASSAIL-MI, VCUART, REDHART, COLCOT и LoDoCo2

последовательно подтверждают, что воздействие на различные звенья инфламмасомного каскада достоверно снижает маркеры воспаления и/или частоту сердечно-сосудистых событий (табл. 1), формируя доказательную базу для противовоспалительной терапии ИБС. Вместе с тем результаты крупнейшего исследования CLEAR SYNERGY подтвердили способность колхицина достоверно снижать маркеры системного воспаления у пациентов с острым ИМ, однако клинический эффект не был реализован, что, по мнению некоторых авторов, связано с особенностями проведения исследования в условиях пандемии COVID-19 [30]. Нерешенным остается и вопрос об оптимальном уровне вмешательства в каскад инфламмасы: данные CANTOS указывают на сохранение IL-1β-независимого остаточного риска, опосредованного осью IL-18/IFN-γ, что обосновывает поиск комбинированных терапевтических стратегий, направленных непосредственно на NLRP3-инфламмасому.

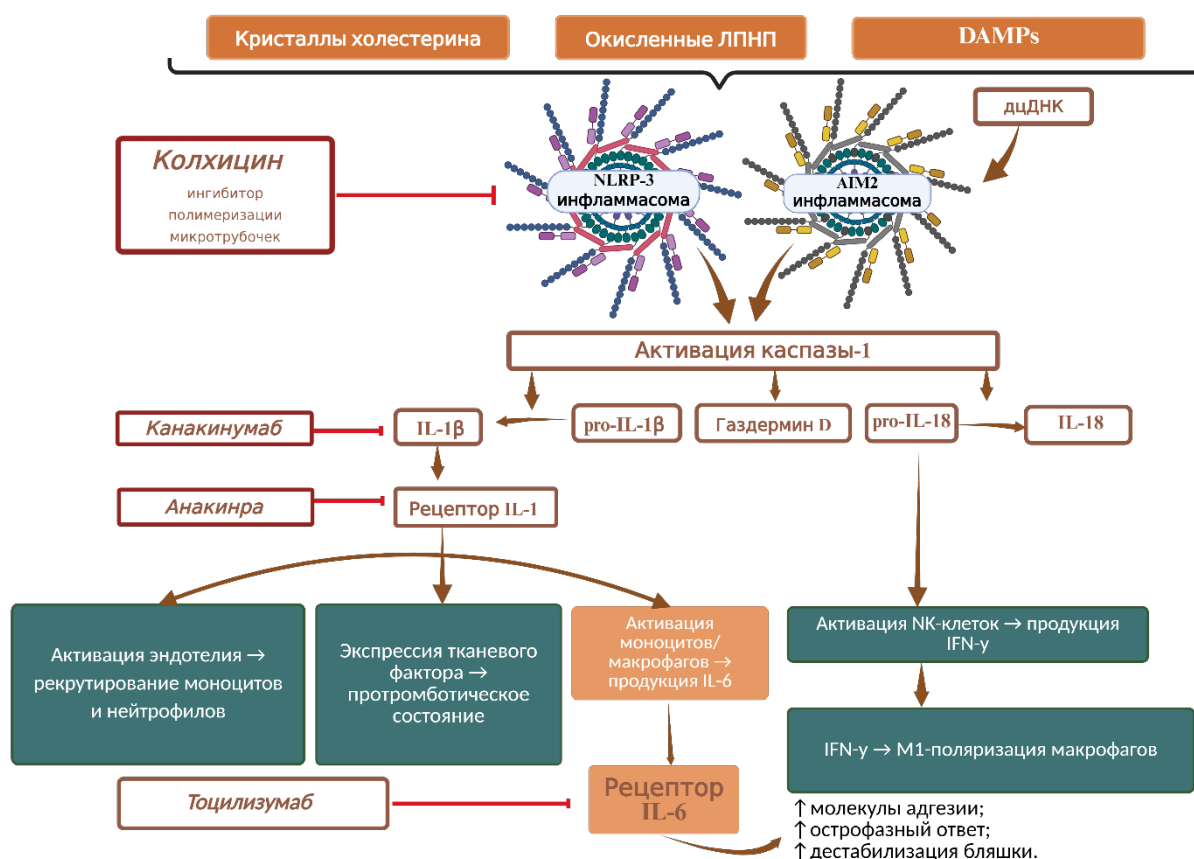


Рис. 1. Каскад активации NLRP3-инфламмасы и терапевтические мишени при ишемической болезни сердца
NLRP3 — от англ. «NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3»; AIM2 — от англ. «Absent in Melanoma 2»; DAMPs — от англ. «damage-associated molecular patterns»; окисленные ЛПНП — окисленные липопротеины низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПС — липополисахарид; дцДНК — двуцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота; IL1β — interleukin1β; IL18 — интерлейкин18; IL6 — интерлейкин6; IFNγ — интерферону; NKклетки — естественные киллеры

Fig. 1. NLRP3 inflammasome activation cascade and therapeutic targets in ischaemic heart disease.

NLRP3 — NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3; AIM2 — Absent in Melanoma 2; DAMPs — damage-associated molecular patterns; oxidised LDL — oxidised low-density lipoproteins; LDL — low-density lipoproteins; LPS — lipopolysaccharide; dsDNA — double-stranded deoxyribonucleic acid; IL1β — interleukin1β; IL18 — interleukin18; IL6 — interleukin6; IFNγ — interferon; NK cells — natural killer cells

Таблица 1

Ключевые интервенционные исследования, направленные на подавление воспалительного каскада врожденного иммунитета при ИБС

Table 1

Key interventional studies aimed at suppressing the inflammatory cascade of congenital immunity in CHD

Исследование, популяция, период наблюдения	Препарат и мишень	Доза и режим	Первичная конечная точка	Основной результат
CANTOS (P. M. Ridker et al., 2017) [3]; перенесенный ИМ, вчСРБ ≥ 2 мг/л; n = 10 061; медиана 3,7 года	Канакинумаб, моноклональные антитела к IL-1 β	50, 150 или 300 мг п/к каждые 3 месяца	Нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, СС-смерть (комбинированная)	Снижение на 15% (доза 150 мг; HR 0,85; 95% ДИ 0,74–0,98; p = 0,021); снижение вчСРБ на 37%; снижение относительного риска нефатального ИМ на 24%
COLCOT (J.-C. Tardif et al., 2019) [6]; ИМ в предшествующие 30 дней; n = 4745; медиана 22,6 месяцев	Колхицин, ингибитор полимеризации микротрубочек (подавляет, в том числе, сборку NLRP3-инфламмосомы)	0,5 мг перорально 1 р/сут	СС-смерть, реанимированная остановка сердца, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация (комбинированная)	Снижение на 23% (HR 0,77; 95% ДИ 0,61–0,96; p = 0,02)
LoDoCo2 (S. M. Nidorf et al., 2020) [7]; ХКС, стабильная ИБС; n = 5522; медиана 28,6 месяцев	Колхицин, ингибитор полимеризации микротрубочек (подавляет, в том числе, сборку NLRP3-инфламмосомы)	0,5 мг перорально 1 р/сут	СС-смерть, ИМ, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация (комбинированная)	Снижение на 31% (HR 0,69; 95% ДИ 0,57–0,83; p < 0,001)
CLEAR SYNERGY (S. S. Jolly et al., 2025) [8]; острый ИМ (95% ИМпST), ЧКВ; n = 7062; медиана 3 года	Колхицин, ингибитор полимеризации микротрубочек (подавляет, в том числе, сборку NLRP3-инфламмосомы)	0,5 мг перорально 1 р/сут	СС-смерть, ИМ, инсульт, ишемическая реваскуляризация (комбинированная MACE)	Нейтральный результат по первичной КТ (HR 0,99; 95% ДИ 0,85–1,16; p = 0,93); достоверное снижение СРБ; большинство пациентов рекрутированы в период пандемии COVID-19
VCUART (A. Abbate et al., 2020, 2022) [28]; ИМпST; n = 139 (объединенный анализ VCUART 1–3); 12 месяцев	Анакинра, рекомбинантный антагонист рецептора IL-1	100 мг п/к 1–2 р/сут, 14 дней	Смерть от любых причин или впервые диагностированная СН (комбинированная)	Частота событий 8,2% vs 29,1% (p = 0,002); госпитализация по поводу СН или смерть 0% vs 9,1% (p = 0,007)
REDHART (B. W. Van Tassel et al., 2017) [29]; декомпенсированная систолическая СН, ФВ ЛЖ < 50%, вчСРБ > 2 мг/л; n = 60; 24 недели	Анакинра, рекомбинантный антагонист рецептора IL-1	100 мг п/к 1 р/сут, 2 или 12 недель	Динамика пикового VO ₂	Анакинра 12 недель: улучшение пикового VO ₂ с 14,5 до 16,1 мл/кг/мин (p = 0,009 для внутригрупповых изменений); между группами — СН; снижение смерть/СН 6% vs 30% (p = 0,10)
ASSAIL-MI (K. Broch et al., 2021) [26]; ИМпST в пределах 6 часов от начала симптомов; n = 199; 6 месяцев	Тоцилизумаб, моноклональные антитела к рецептору IL-6	280 мг в/в однократно перед ЧКВ	Индекс спасенного миокарда (myocardial salvage index) по МРТ сердца	Увеличение индекса спасенного миокарда (тоцилизумаб vs плацебо); конечный размер инфаркта — СН

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда; ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST; ХКС — хронический коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; СС — сердечно-сосудистый; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; п/к — подкожно; в/в — внутривенно; VO₂ — потребление кислорода; МРТ — магнитно-резонансная томография; HR — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; сн — статистически незначимо.

Моноциты и макрофаги в патогенезе ИБС

Моноциты представляют собой гетерогенную популяцию клеток миелоидного ряда, которые являются одним из ключевых эффекторных звеньев врожденного иммунитета и участвуют в распознавании, элиминации и утилизации поврежденных клеток и патогенов [31]. Они способны как усиливать воспаление, так и подавлять его посредством синтеза цитокинов различного профиля, участвуют в презентации антигена клеткам адаптивной иммунной системы, фагоцитозе, секреторной дегрануляции, формировании внеклеточных ловушек и регенерации поврежденных тканей [28, 29]. Благодаря этому моноциты выступают связующим звеном между циркулирующим и тканевым иммунным ответом, а в контексте ИБС их популяции заслуживают особого внимания ввиду активного участия в формировании коронарного воспаления [31].

По экспрессии поверхностных маркеров CD14 и CD16 в периферической крови выделяют три субпопуляции моноцитов: «классические» (CD14⁺⁺CD16⁻), «промежуточные» (CD14⁺⁺CD16⁺) и «неклассические» (CD14⁺CD16⁺⁺) [32]. При развитии ОКС соотношение этих субпопуляций претерпевает существенные изменения. В проспективном исследовании с участием пациентов с ИМпST показано, что выраженное снижение числа промежуточных моноцитов (Mon2, CD14⁺⁺CD16⁺) к 1-й неделе ассоциировалось с меньшей частотой MACE, тогда как менее выраженная динамика их снижения к 1-му месяцу независимо предсказывала снижение ФВ ЛЖ [33]. Прогностическое значение моноцитарного звена не ограничивается промежуточной субпопуляцией: у пациентов с ОКС без подъема ST описана «преклассическая» субпопуляция моноцитов (CD14⁺CD16⁻), повышенная доля которой ассоциируется с разрывом фиброзной капсулы бляшки и выраженной макрофагальной инфильтрацией по данным оптической когерентной томографии [34].

Мигрируя в сосудистую стенку, моноциты дифференцируются в макрофаги, функциональная направленность которых определяется локальным микроокружением. По мере прогрессирования атеросклероза в бляшке возрастает содержание как провоспалительных M1-макрофагов (iNOS (от англ. «inducible nitric oxide synthase»)⁺, CD86⁺), так и противовоспалительных M2-клеток (CD163⁺, MR/CD206⁺) [35]. Распределение в пределах бляшки этих популяций макрофагов неоднородно — M1-клетки локализуются преимущественно в плечевых зонах (от англ. «shoulder regions») бляшки, наиболее подверженных разрыву, тогда как M2-клетки преобладают в адвентиции и областях внутривенного кровоизлияния [35]. Симптомные каротидные бляшки при этом отличаются от стабильных преобла-

данием некротической ткани и повышенной экспрессией M1-маркеров — iNOS, TNF-α и MCP-1, тогда как M2-маркеры преимущественно выявляются в зонах, ассоциированных со стабильным течением [36]. M2-макрофаги атеросклеротических бляшек характеризуются сниженной способностью к накоплению эфиров холестерина, но высокой фагоцитарной активностью, в том числе эффективным эффероцитозом (от англ. «efferocytosis») апоптотических клеток, опосредованным рецептором MerTK и регулируемым транскрипционным фактором LXRα через его целевые гены ABCA1/ABCG1 [37]. Таким образом, сдвиг баланса в сторону M1-фенотипа приводит не только к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, но и к функциональной недостаточности эффероцитоза — накоплению апоптотических телец, расширению зоны некроза и дестабилизации бляшки [37].

Помимо макрофагов сосудистой стенки, существенное значение имеют резидентные макрофаги миокарда. G. Bajpai et al. (2018) впервые обнаружили в тканях сердца человека две субпопуляции: CCR2-негативные (от англ. «C-C chemokine receptor type 2») резидентные макрофаги с репаративными свойствами, поддерживаемые за счет локальной пролиферации, и CCR2-позитивные макрофаги, происходящие из циркулирующих моноцитов и проявляющие провоспалительный фенотип. Содержание CCR2⁺ макрофагов ассоциировано с ремоделированием левого желудочка и систолической дисфункцией, что позиционирует ось «моноцит — CCR2⁺ макрофаг» как потенциальную терапевтическую мишень при сердечной недостаточности [38].

Провоспалительная активация моноцитарно-макрофагального звена может закрепляться на эпигенетическом уровне через механизм «тренированного иммунитета» (от англ. «trained immunity»). S. Bekkering et al. (2014) отметили, что кратковременное воздействие окЛПНП на первичные моноциты человека индуцирует стойкие модификации гистонов (H3K4me3) в промоторах генов провоспалительных цитокинов, проявляющиеся усиленной продукцией TNF-α и IL-6 при повторной стимуляции [39]. Более того, D. C. Ifrim et al. (2014) дополнили эти данные, установив, что перестройка секреторного фенотипа «тренированных» окЛПНП моноцитов носит комплексный характер и затрагивает не только провоспалительные (TNF-α, IL-6), но и противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-1Ra) [40]. Клиническую значимость феномена подтвердили S. Bekkering et al. (2016) в отдельном клиническом исследовании: моноциты пациентов с симптомным атеросклерозом продуцировали достоверно больше TNF-α и IL-6 при стимуляции бактериальным ЛПС ex vivo, причем выраженность данного фенотипа коррелировала с эпигенетическими маркерами в промоторах ци-

токинов [41]. Таким образом, метаболические факторы риска атеросклероза способны перепрограммировать моноциты на длительное время, формируя устойчивый провоспалительный фенотип. Примечательно, что количественное нарастание отдельных субпопуляций моноцитов сопровождается и качественной функциональной перестройкой. Например, M. Wildgruber et al. (2016), обследовав когорту пациентов с периферическим атеросклерозом, показали, что экспрессия CD162 (от англ. «P-selectin glycoprotein ligand-1») и миелопероксидазы на поверхности промежуточных моноцитов прогрессивно возрастает по мере увеличения тяжести заболевания, что свидетельствует о нарастании их адгезионного и прооксидантного потенциала [42].

Прогностическое значение отдельных субпопуляций моноцитов оценивалось в ряде проспективных когортных исследований (табл. 2), однако полученные результаты неоднозначны. Например, K. S. Rogacev et al. (2011) в двух последовательных работах показали, что абсолютное число «промежуточных» моноцитов выступает независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с хронической болезнью почек

(ХБП) [43], так и в когорте пациентов, направленных на плановую коронарную ангиографию, после коррекции по шкале Framingham Risk Score и уровню вЧСРБ; при этом классические и неклассические моноциты прогностической ценностью не обладали [44]. Вместе с тем в ряде популяционных исследований были получены противоположные данные. Так, K. E. Berg et al. (2012) обнаружили, что независимым предиктором ишемических событий при 16-летнем наблюдении являлись именно «классические», а не «промежуточные» моноциты [45]. Более того, эту закономерность подтвердили F. Höpfner et al. (2019) в исследовании PHAMOS, когда показали, что наибольшее абсолютное число «классических» моноцитов ассоциировалось с достоверно большей частотой комбинированной конечной точки (кардиальная смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), тогда как для «промежуточных» и «неклассических» субпопуляций статистически значимых взаимосвязей с клиническими показателями обнаружено не было [46]. Указанные расхождения могут быть связаны с различиями в характеристиках когорт, длительности наблюдения и протоколах проточной цитометрии.

Таблица 2

Прогностическое значение субпопуляций моноцитов при ИБС: результаты проспективных клинических исследований

Table 2

Prognostic value of monocyte subpopulations in CH: results of prospective clinical studies

Исследование, популяция, период наблюдения	n	Субпопуляция-предиктор	Конечная точка	Основной результат	HR (95% ДИ; p)
K. S. Rogacev et al. (2011) [43]; ХБП без диализа; медиана 4,9 года	119	«Промежуточные» (CD14++CD16+)	СС-события (комбинированная)	«Промежуточные» моноциты — независимый предиктор СС-событий после коррекции на возраст, пол, СКФ, СД и вЧСРБ	1,26 (1,04–1,52; p = 0,018); на 10 кл/мкл
K. S. Rogacev et al. (2012). [44]; плановая коронарная ангиография; среднее 2,6 года	951	«Промежуточные» (CD14++CD16+)	СС-смерть, ИМ, инсульт (комбинированная)	«Промежуточные» моноциты — единственный независимый предиктор; «классические» и «неклассические» моноциты значимости не достигли	3,019 (1,315–6,928; p = 0,009); Q4 vs Q1
K. E. Berg et al. (2012) [45]; когорта Malmö Diet and Cancer; медиана 16 лет	700	«Классические» (CD14++CD16–)	Ишемические события	«Классические» моноциты — независимый предиктор; «промежуточные» моноциты значимости не достигли	1,66 (1,02–2,72; p < 0,05); T3 vs T1
F. Höpfner et al. (2019) [46]; ИБС, PHAMOS; медиана 34,5 недели	994	«Классические» ² (Mon1)	ИМ, СС-смерть, инсульт (комбинированная)	«Классические» моноциты — независимый предиктор; «промежуточные» и «неклассические» моноциты значимости не достигли	1,646 (1,005–2,699; p = 0,048); T3 vs T1

E. Elchinova et al. (2018) [47]; амбулаторная ХСН; среднее 2,6 года	400	«Промежуточные» (CD14++CD16+)	Общая смертность / смерть + госпитализация	«Промежуточные» моноциты — независимый предиктор общей смертности и комбинированной КТ	1,25 (1,02–1,52; p = 0,03) / 1,20 (1,03–1,40; p = 0,02); на кл/мкл
---	-----	-------------------------------	--	--	--

Примечания: HR — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; СС — сердечно-сосудистый; ИМ — инфаркт миокарда; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; КТ — конечная точка; Q — квартиль; Т — терциль. Все HR приведены для полностью скорректированных многофакторных моделей.

Прогностическая роль отдельных субпопуляций моноцитов не ограничивается ОКС и ХКС. Например, E. Elchinova et al. (2018) обнаружили, что абсолютное содержание «промежуточных» моноцитов является независимым предиктором общей смертности и комбинированной конечной точки (смерть + госпитализация) у пациентов с декомпенсацией ХСН [47]. Эти данные согласуются с результатами I. Merinopoulos et al. (2023), установивших, что содержание «промежуточных» моноцитов динамически изменяется после ЧКВ: значительно снижаясь в первые 4 часа, оно восстанавливалось к 2 неделям и достоверно превышало исходный уровень к 2 месяцам, причем устойчивое повышение наблюдалось исключительно у пациентов со стентами с лекарственным покрытием, что может отражать хроническую воспалительную реакцию на имплантат. Параллельно авторы отметили снижение экспрессии IL-18, CXCR4 и IL-1 β и повышение уровня пентраксина-3 в циркулирующих моноцитах, что, возможно, указывает на перераспределение провоспалительного потенциала моноцитов, включая снижение экспрессии генов, участвующих в работе инфламмосомы, в циркулирующих клетках, что может отражать их миграцию в зону сосудистого повреждения, тогда как нарастание пентраксина-3 свидетельствует о сохраняющейся активации врожденного иммунитета на системном уровне [48].

С позиции доказательной медицины наиболее убедительные данные о прогностическом значении субпопуляций моноцитов получены в исследовании K. S. Rogacev et al. (2012) [44], включавшем обследование 951 пациента с плановой коронарной ангиографией – CD14++CD16+ «промежуточные» моноциты оставались единственным независимым предиктором комбинированной конечной точки после полной коррекции на классические факторы сердечно-сосудистого риска и маркеры системного воспаления. Данное исследование отличается максимальной статистической мощностью, проспективным дизайном со слепой оценкой конечных точек и последовательной коррекцией в трех моделях нарастающей сложности. Результаты подкрепляются независимыми данными той же группы в когорте пациентов с ХБП [43], а также работой E. Elchinova et al. (2018) [47], также доказавших прогностическую значимость «промежуточных» моноцитов у пациентов с ХСН. Вместе с тем, в популяционной когорте K. E. Berg et al. (2012) [45] при 16-летнем наблюдении предиктором ишемических событий выступали «классические», а не

«промежуточные» моноциты, что может быть обусловлено различиями в характеристиках когорт, длительности наблюдения и протоколах проточной цитометрии. Указанные расхождения подчеркивают необходимость проведения крупных стандартизированных проспективных исследований с унифицированными протоколами иммунофенотипирования для окончательного определения оптимальной моноцитарной субпопуляции-биомаркера и пороговых значений, пригодных для клинического применения.

В совокупности представленные данные формируют целостную картину о патогенетической роли клеток моноцитарно-макрофагального ряда при ИБС, включая эпигенетическое перепрограммирование циркулирующих моноцитов, их усиленное рекрутирование в сосудистую стенку, причем провоспалительная поляризация макрофагов с нарушением эффероцитоза и накопление провоспалительных CCR2+ макрофагов в миокарде представляют собой взаимосвязанные звенья единого патологического процесса. Активированные моноциты и макрофаги продуцируют широкий спектр хемоаттрактантов (IL-8, MCP-1, LTB) и цитокинов (в т. ч. IL-1 β , IL-18), обеспечивающих активацию и рекрутирование нейтрофилов в зону повреждения.

Нейтрофилы в патогенезе ИБС

Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную популяцию лейкоцитов периферической крови: на их долю приходится 50–70% всех циркулирующих белых клеток крови. Являясь клетками первой линии защиты врожденного иммунитета, они обеспечивают быстрый ответ на повреждение и инфекцию [49]. Основными эффекторными механизмами нейтрофилов являются фагоцитоз, дегрануляция с высвобождением протеаз и миелопероксидазы, продукция активных форм кислорода и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек — NETs [49]. Помимо противомикробной защиты, нейтрофилы модулируют адаптивный иммунный ответ посредством продукции цитокинов и взаимодействия с антиген-презентирующими клетками [49].

Присутствие нейтрофилов в атеросклеротических бляшках человека длительное время недооценивалось в связи с их коротким периодом полужизни в тканях [50]. Тем не менее, работы последнего десятилетия показали, что нейтрофилы присутствуют на всех стадиях атеро-

генеза и способны дестабилизировать фиброзную покрывку бляшки посредством протеаз, активных форм кислорода и NETs [50]. В контексте ИБС их роль реализуется в двух взаимосвязанных процессах – хроническом воспалительном ремоделировании коронарной бляшки и остром ишемическом повреждении миокарда.

При ишемическом повреждении миокарда миграция нейтрофилов в зону некроза происходит уже в первые часы после реперфузии и достигает максимума в течение 24 часов [51]. Так, T. Naruko et al. (2002) в аутопсийном материале нестабильных коронарных бляшек обнаружили значительное количество CD66b+ нейтрофилов преимущественно в плечевых зонах и вблизи vasa vasorum; их число было достоверно выше в симптомных бляшках по сравнению с бессимптомными [52]. Эти данные подтвердили M. G. Ionita et al. (2010), которые показали, что высокое содержание нейтрофилов было тесно связано с увеличением размеров липидного ядра, сниженным содержанием коллагена, выраженной макрофагальной инфильтрацией и внутрибляшечным кровоизлиянием, а также являлось независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [53]. Кроме того, F. Marino et al. (2015) установили, что внутрибляшечные нейтрофилы продуцируют IL-8, VEGF (от англ. «vascular endothelial growth factor») и эластазу, локализуясь вблизи участков неоваскуляризации [54]. При этом, их функциональный профиль отличался от циркулирующих клеток повышенной экспрессией IL-8 и VEGF, но сниженным ответом на стимуляцию fMLP (от англ. «N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine»), что свидетельствует о частичной активации, либо о функциональном истощении этих клеток *in situ* [54]. Прогностическую значимость нейтрофил-ассоциированных биомаркеров при ОКС подтвердили J. Y. T. Yiu et al. (2024), показав, что повышенные уровни NGAL (от англ. «neutrophil gelatinase-associated lipocalin») и миелопероксидазы (МПО, от англ. «myeloperoxidase») были независимо связаны с повышенной частотой сердечно-сосудистых осложнений [55].

Важной функцией нейтрофилов является формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (от англ. «neutrophil extracellular traps», NETs), которые являются сетчатыми структурами деконденсированного хроматина, ассоциированного с белками гранул (нейтрофильная эластаза, МПО, катепсин G, лактоферрин), и способны захватывать и уничтожать бактерии [56]. Этот механизм (см. рис. 2) был определен как третий — наряду с фагоцитозом и дегрануляцией — способ антимикробной защиты нейтрофилов [56]. В настоящее время считается, что формирование NETs представляет собой форму программированной клеточной гибели, сопровождающуюся разрушением ядерной мембраны и экстразией деконденсированного хроматина во внеклеточное пространство [57]. Ключевую роль в этом процессе играет цитруллинирование гистона H3, катализируемое пептидиларгининдеиминазой 4 — PAD4 (от англ. «peptidylarginine deiminase 4»), что приводит к деконденсации хроматина [58, 59]. Наряду с литическим путем, S. Yousefi et al. (2009) описали «витальный» нетоз (от англ.

«vital NETosis») — быстрый механизм (5–60 мин), при котором нейтрофилы выбрасывают митохондриальную ДНК без гибели клетки, сохраняя способность к фагоцитозу и хемотаксису [60].

Помимо антимикробной функции, NETs непосредственно участвуют в тромбообразовании при ОКС. Так, D. A. Stakos et al. (2015) обнаружили NETs в составе коронарных тромбов у пациентов с ИМпСТ и показали, что данные структуры содержат функционально активный тканевой фактор (TF, от англ. «tissue factor»), инициирующий внешний путь коагуляции с образованием фибрина и активацией фактора Ха, что позволяет рассматривать NETs как физический каркас для TF-зависимого тромбообразования в коронарных артериях [61]. Эти результаты согласуются с проспективным когортным исследованием J. I. Borissoff et al. (2013), в рамках которого было показано, что уровни дцДНК, нуклеосом и комплексов МПО–ДНК в плазме были положительно ассоциированы с образованием тромбина и тяжелым коронарным атеросклерозом, а комплексы МПО–ДНК являлись независимыми предикторами числа пораженных сосудов и частоту неблагоприятных событий [62]. Морфологическое подтверждение этому было получено J. Novotny et al. (2018), которые при анализе коронарных тромбов обнаружили, что нейтрофилы являются доминирующей клеточной популяцией, а NETs присутствовали в значительной части образцов наряду с фактором фон Виллебранда и фибриногеном [63]. Роль NETs не ограничивается острой фазой тромбоза и распространяется на процессы постинфарктного ремоделирования. Так, T. M. Hofbauer et al. (2019) установили, что уровни дцДНК в плазме пациентов с ИМпСТ в первые сутки после ЧКВ прямо коррелировали с количеством циркулирующих фиброцитов и обратно — с ФВ ЛЖ [64]. При стимуляции фиброцитов NETs *in vitro* наблюдалось усиление их пролиферации, миграции и продукции коллагена I типа, что указывает на прямое участие нетоза в формировании постинфарктного фиброза [64].

Количественную оценку нагрузки NETs непосредственно в коронарных тромбах впервые выполнили A. Mangold et al. (2015) в систематическом морфометрическом исследовании у пациентов с ИМпСТ [65]. Уровень NETs положительно коррелировал со степенью элевации сегмента ST при поступлении и отрицательно — с ее нормализацией, являющейся суррогатным маркером размера инфаркта. Активность ДНКазы в сыворотке обратно коррелировала с нагрузкой NETs и прямо — со скоростью нормализации сегмента ST, что указывает на протективную роль эндогенной деградации NETs [65]. В последующей работе A. Mangold et al. (2019) показали совместную локализацию NETs (citH3+/МПО+) и «промежуточных» моноцитов в коронарных тромбах, что подтверждает возможную кооперацию нейтрофилов и моноцитов в атеротромбозе [66]. Важно отметить, что R. Helseth et al. (2019) измерили уровни дцДНК, комплексов МПО–ДНК и NE–ДНК у пациентов с ИМпСТ при поступлении в стационар и через 3 месяца [67]. Уровни дцДНК прямо коррелировали с размером

Таблица 3

Маркеры нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) при остром коронарном синдроме: ключевые клинические исследования

Table 3

Markers of neutrophilic extracellular traps (NETs) in acute coronary syndrome: key clinical studies

Исследование, популяция, период наблюдения	Маркеры NETs	Основной результат
D. A. Stakos et al. (2015) [61]; ИМпСТ, аспирация коронарных тромбов	citH3, NE, TF в составе NETs	NETs в коронарных тромбах содержат функционально активный тканевой фактор, инициирующий внешний путь коагуляции через активацию фактора Ха
J. I. Borissoff et al. (2013) [62]; пациенты с подозрением на ИБС, направленные на КТ-ангиографию	дцДНК, нуклеосомы, комплексы МРО–ДНК	Маркеры нетоза ассоциированы с генерацией тромбина и тяжестью коронарного атеросклероза; комплексы МРО–ДНК предсказывали количество пораженных сосудов и частоту СС-событий
A. Mangold et al. (2015) [65]; ИМпСТ, аспирация коронарных тромбов при первичном ЧКВ	citH3, NET burden (морфометрия)	Уровень NETs в тромбе коррелировала с элевацией ST и обратно — с резольвцией ST; активность ДНКазы обратно коррелировала с нагрузкой NETs
A. Mangold et al. (2019) [66]; ИМпСТ, аспирация коронарных тромбов	citH3, МРО, промежуточные моноциты	Совместная локализация NETs и промежуточных моноцитов в коронарных тромбах; уровни промежуточных моноцитов в крови из инфаркт-связанной артерии выше, чем в периферической
R. Helseth et al. (2019) [67]; ИМпСТ; 3 месяца	дцДНК, комплексы МРО–ДНК, NE–ДНК	дцДНК при поступлении коррелировала с размером инфаркта (МРТ) и обратно — с ФВ ЛЖ; через 3 месяца дцДНК сохраняла прогностическое значение
T. M. Hofbauer et al. (2019) [64]; ИМпСТ, n = 50	дцДНК, фиброциты	дцДНК коррелировала с количеством фиброцитов и обратно — с ФВ ЛЖ; стимуляция фиброцитов NETs усиливала продукцию коллагена I типа
H. H. Lim et al. (2020) [69]; ОКС, острый ишемический инсульт, контроль	citH3–ДНК, МРО–ДНК	citH3–ДНК и МРО–ДНК повышены при ОКС и инсульте; citH3–ДНК коррелировал с тропонином I при ОКС
A. Blasco et al. (2025) [70]; ИМпСТ, n = 487; 30 суток	H3Cit–ДНК	Однократное измерение H3Cit–ДНК при поступлении не являлось предиктором СС-осложнений; СРБ и IL-6 значительно улучшали прогностическую модель
K. M. Kindberg et al. (2024) [71]; ИМпСТ (ASSAIL-MI); 3 суток	дцДНК, PAD4 в нейтрофилах	Тоцилизумаб снижал дцДНК и экспрессию PAD4; первое интервенционное доказательство фармакологического подавления нетоза при ИМпСТ

Примечания: ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; МРТ — магнитно-резонансная томография; СС — сердечно-сосудистый; дцДНК — двуцепочечная ДНК; citH3 — цитруллинированный гистон H3; NE — нейтрофильная эластаза; МРО — миелопероксидаза; TF — тканевой фактор; PAD4 — пептидиларгининдеиминаза 4; СРБ — С-реактивный белок.

Базофилы, эозинофилы и тучные клетки в патогенезе ИБС

Тучные клетки являются долгоживущими тканерезидентными клетками миелоидного происхождения, завершающими свою дифференцировку в периферических тканях под влиянием фактора стволовых клеток (SCF, от англ. «stem cell factor») и цитокинового микроокружения. Их секреторные гранулы содержат преформированные медиаторы — гистамин, гепарин, триптазу, химазу, катепсин G и TNF- α , тогда как при активации эти клетки дополнительно синтезируют липидные медиаторы (лейкотриены, простагландины) и различные цитокины (IL-6, IL-13, IL-33), что позволяет тучным клеткам модулировать как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [74, 75]. В сердечно-сосудистой системе тучные клетки располагаются в стенке коронарных артерий (интиме и адвентиции), миокарде и перикарде, что создает анатомическую основу для их участия в атерогенезе, дестабилизации бляшки и постинфарктном ремоделировании [76].

Морфологические данные подтверждают участие тучных клеток на всех стадиях атеросклероза. Например, в неизменной интиме коронарных артерий тучные клетки составляют лишь 0,1% ядродержащих клеток, тогда как в липидных пятнах их доля возрастает в 9 раз, а в атеромах — в 6 раз, причем тучные клетки преимущественно скапливаются в плечевых зонах атером, а доля дегранулированных клеток достигает 65–85% против 3% в неизменной интиме [77]. В плечевых зонах до 23% тучных клеток содержат и/или секретируют TNF- α , что существенно больше по сравнению с макрофагами (1,3%) и гладкомышечными клетками (0,4%) [78]. Более того, TNF- α -позитивные тучные клетки концентрируются в зонах разрыва бляшки, что указывает на их вклад в дестабилизацию фиброзной покрышки. С другой стороны, E. Kritikou et al. (2019) методом проточной цитометрии подтвердили высокую степень активации интраплекетарных тучных клеток, показав, что 56–61% клеток экспрессировали маркер дегрануляции CD63, при этом преобладал IgE-зависимый механизм активации (40%), тогда как около 20% клеток активировались IgE-независимым путем [79].

Следует отдельно подчеркнуть, что бляшки с высоким содержанием тучных клеток характеризовались нестабильным липидно-воспалительным фенотипом и ассоциировались с симптомным течением заболевания [80]. Причем количество тучных клеток положительно коррелировало с плотностью

микрососудов — показателем внутрибляшечной неоваскуляризации, то есть формирования незрелых проницаемых капилляров, служащих источником внутрибляшечных кровоизлияний и фактором перехода стабильной бляшки в нестабильную; в проспективном наблюдении количество тучных клеток являлось независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [80].

Эти морфологические находки нашли применение на уровне в сывороточных биомаркерах. Например, концентрация триптазы у пациентов с ОКС значимо превышала контрольные значения и была наиболее высокой при поражении ствола левой коронарной артерии или трехсосудистом поражении [81]. Более того, E. N. Deliargyris et al. (2005) подтвердили эти данные при стабильной стенокардии, обнаружив корреляцию сывороточной триптазы со степенью коронарного атеросклероза [82]. В совокупности с морфологическими данными [77, 78, 79, 80] это свидетельствует об активном участии тучных клеток в атерогенезе и атеротромбозе.

Помимо коронарного атеросклероза, инфильтрация тучными клетками значительно возрастает в миокарде при ХСН. Так, плотность тучных клеток, содержание гистамина и триптазы в миокарде пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией значимо превышали контрольные показатели [83]. Иммуноэлектронная микроскопия выявила SCF непосредственно в секреторных гранулах тучных клеток, что указывает на аутокринный механизм поддержания их пролиферации в пораженном миокарде [83]. Положительную корреляцию между количеством тучных клеток и степенью интерстициального фиброза в биоптатах миокарда обнаружили M. Battle et al. (2007) [84].

Молекулярный механизм участия тучных клеток в фиброзировании миокарда может быть опосредован химазой. В тканях предсердий человека активность химазы в образовании ангиотензина II из ангиотензина-I более чем в 25 раз превышала активность АПФ, что свидетельствует о существовании АПФ-независимого пути генерации ангиотензина II в сердце и может объяснять прогрессирование фиброза, несмотря на терапию ингибиторами АПФ [85].

Базофилы — редкая популяция гранулоцитов периферической крови (менее 1% лейкоцитов), роль которых в кардиальной патологии длительное время оставалась неизученной. Было показано, что уровень циркулирующих базофилов у пациентов с ИМпСТ обратно коррелирует с площадью рубца миокарда по данным МРТ [86]. В первые 48–96 часов

наблюдалась транзиторная базофилопения с пиком секреции IL-4 и последующим восстановлением, что может свидетельствовать об участии базофилов в переключении макрофагов в M2-фенотип; однако данный механизм установлен преимущественно на мышинных моделях. Иная картина наблюдается при хронической ИБС. Так, F. Pizzolo et al. (2021) в рамках Verona Heart Study показали, что стабильно повышенный уровень базофилов являлся независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности после поправки на традиционные факторы риска и вЧСРБ, а также уровень базофилов коррелировал с прокоагулянтной активностью II фактора плазмы, причем среди других типов гранулоцитов аналогичных закономерностей выявлено не было [87]. Таким образом, базофилы выполняют двойственную роль – при остром ИМ их мобилизация предположительно носит протективный характер через IL-4/IL-13 и M2-поляризацию макрофагов, тогда как при хронической ИБС повышенный уровень базофилов ассоциирован с тромботическим риском.

Наряду с дегрануляцией тучные клетки способны к формированию внеклеточных ловушек (от англ. «mast cell extracellular traps», MCETs) при помощи механизмов, сходных с нейтрофилами. Например, K. P. Pertiwi et al. (2019) выявили MCETs во всех тромбированных бляшках коронарных артерий и на всех стадиях эволюции тромба [88]. Более того, количественно MCETs уступали NETs и макрофагальным ловушкам (METs, от англ. «macrophage extracellular traps»), однако их постоянное присутствие свидетельствует о вкладе тучных клеток в хроматин-зависимые механизмы тромбообразования.

Эозинофилы и их роль в тканевом ремоделировании и фиброзе миокарда

Эозинофилы – гранулоциты костномозгового происхождения, дифференцировка и выживаемость которых определяются IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF, от англ. «granulocyte-macrophage colony-stimulating factor»), а миграция в ткани опосредована хемокинами семейства эотаксинов [89]. Специфические гранулы эозинофилов содержат катионные белки (главный основной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин), а также некоторые цитокины и ростовые факторы, доступные для немедленного высвобождения. Помимо классической эффекторной функции в антипаразитарной защите, эозинофилы способны модулировать адаптивный иммунный ответ, регулировать поляризацию макрофагов, поддерживать гомеостаз тканей и участвовать в процессах репарации и ремоделирования [89]. В контексте ишемического повреждения миокарда именно

репаративные и иммуномодулирующие свойства эозинофилов привлекают наибольшее внимание.

На основе анализа крупных популяционных когорт было установлено, что эозинопения ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ИМ [90]. При ИМпСТ наблюдалось снижение числа эозинофилов в периферической крови с одновременной их активацией и миграцией в зону инфаркта, а дефицит эозинофилов ассоциировался с ослаблением противовоспалительной поляризации макрофагов, усилением воспалительной реакции, увеличением размера рубца и ухудшением функции миокарда [91]. Прогностическую ценность эозинопении подтвердили L. Guo et al. (2024) в многоцентровом когортном исследовании – у пациентов с ИМпСТ низкий уровень эозинофилов являлся независимым предиктором 5-летней общей смертности и частоты МАСЕ [92]. Эти результаты согласуются с исследованием K. Lin et al. (2025) на выборке пациентов с острым инфарктом миокарда, в котором было установлено, что эозинопения при поступлении ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и сниженной ФВ ЛЖ, а динамическая оценка превосходит однократное определение: сочетание низкого уровня эозинофилов при поступлении и при выписке увеличивало риск 30-дневной общей и кардиальной смертности, тогда как рост их уровня ассоциировался с более благоприятным прогнозом [93].

Роль эозинофилов при сердечно-сосудистых заболеваниях не является однозначно протективной. Так, катионный белок эозинофилов (ЕСР, от англ. «eosinophil cationic protein») и эозинофильный нейротоксин (EDN, от англ. «eosinophil-derived neurotoxin») связываются с рецепторами BMPR-1A (от англ. «bone morphogenetic protein receptor») и BMPR-1B на гладкомышечных клетках сосудов человека, вызывая их апоптоз и кальцификацию [94]. Примечательно, что IL-4 и IL-13, продуцируемые эозинофилами, указанными эффектами не обладали, что свидетельствует о дифференцированном действии отдельных медиаторов эозинофилов. Эозинофилы также способны к формированию внеклеточных ловушек (от англ. «eosinophil extracellular traps», EETs), которые были обнаружены во всех тромбированных бляшках и на всех стадиях эволюции тромба, а в минимальных количествах – и в интактных бляшках [88]. Причем EETs количественно уступали NETs и METs, однако их присутствие подтверждает универсальность механизма выброса хроматиновых ловушек, реализуемого всеми типами гранулоцитов при коронарном атеротромбозе.

Роль естественных киллеров (NK-клеток) в патогенезе коронарной патологии

Естественные киллеры (NK-клетки, от англ. «natural killer cells») – лимфоциты врожденного иммунитета, составляющие 5–15% лимфоцитов пе-

риферической крови [95]. NK-клетки способны распознавать и уничтожать вирус-инфицированные, опухолевые и иные клетки без предварительной антиген-специфической сенсибилизации; помимо цитотоксичности, они выполняют регуляторную функцию, модулируя ответы дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов [95]. Функциональная специализация NK-клеток определяется плотностью экспрессии CD56 – минорная субпопуляция CD56bright (менее 10% циркулирующих NK-клеток) продуцирует провоспалительные цитокины (IFN- γ , TNF- α и GM-CSF), тогда как доминирующая CD56dim субпопуляция (более 90%) экспрессирует перфорин, гранзимы и рецептор CD16 (Fc γ RIIIa), обеспечивая цитотоксичность, включая антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC, от англ. «antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity»).

Результаты последних двух десятилетий свидетельствуют о выраженных количественных и функциональных изменениях NK-клеток при различных формах ИБС. Так, L. Jonasson et al. (2005) отметили достоверное снижение абсолютного числа CD56dim NK-клеток и их цитотоксической активности *ex vivo* как при ОКС, так и при стабильной стенокардии; хотя выявленное снижение не коррелировало с маркерами воспаления (вЧСРБ, IL-6) и метаболическими показателями [96]. Персистирующий характер этого дефицита NK-клеток подтвердили K. Backteman et al. (2014) в проспективном 12-месячном наблюдении, когда показали, что фенотипические маркеры NK-клеток (NKG2D (от англ. «natural killer group 2 member D»), NKG2A, CD57, CD69, HLA-DR, CD94) не различались между пациентами и контролем, что свидетельствует скорее о перераспределении клеток в ткани или усилении апоптоза, а не об изменении фенотипа [97]. Сохранение сниженной численности NK-клеток за 12 месяцев коррелировало с компонентами метаболического синдрома и маркерами персистирующего низкоинтенсивного воспаления.

При ХКС была снижена не только численность CD56dim NK-клеток, но и удельная цитотоксичность в расчете на одну клетку, причем, последняя обратно коррелировала с уровнем сывороточного неоптерина — маркера активации моноцитарно-макрофагального звена [98]. Возможным механизмом функциональной несостоятельности NK-клеток является нарушение цитокиновой поддержки, как это предположили X. Guo et al. (2024), когда обнаружили значительное снижение пролиферативного ответа NK-клеток на стимуляцию IL-15 и IL-2, что подтверждает дисфункцию IL-15-зависимого пути гомеостаза NK-клеток при ИБС [99].

В свою очередь, D. L. Vredevoe et al. (2004) отметили, что у пациентов с тяжелой ХСН снижение цитотоксической активности NK-клеток было тесно связано с повышенной продукцией IL-6 и тяжестью заболевания, что свидетельствует о системных нару-

шениях в регуляции иммунной системы, затрагивающей эффекторное звено врожденного иммунитета [100]. Данное исследование остается одной из немногих работ, оценивших взаимосвязь NK-клеточной дисфункции и провоспалительного цитокинового профиля при ХСН; воспроизведение результатов с применением современных методов (многопараметровая проточная цитометрия, scRNA-seq, от англ. «single-cell RNA sequencing») до настоящего времени не проведено.

Динамику NK-клеток при остром ИМ детально охарактеризовали A. C. Ortega-Rodríguez et al. (2020) в проспективном исследовании с трехмесячным наблюдением [101]. Так, в острой фазе отмечалось снижение экспрессии активирующих рецепторов NKG2D и NKp46 с одновременным повышением ингибирующего рецептора NKG2A; дегрануляция (CD107a) и продукция IFN- γ были подавлены с частичным восстановлением лишь к 3-му месяцу. Вместе с тем продукция IL-10 NK-клетками повышалась, что свидетельствовало о сдвиге в сторону иммуnoreгуляторного фенотипа; повышенные уровни IL-10-продуцирующих NK-клеток в острой фазе коррелировали с более полным восстановлением функции левого желудочка [101]. Механизм снижения экспрессии NKG2D уточнили S. Naohan et al. (2020), обнаружив значимое повышение концентрации микрочастиц, несущих стресс-индуцированные лиганды MICA/B (от англ. «MHC class I chain-related protein A/B»), в плазме пациентов с острым ИМ [102]. Более того, уровень MICA/B-позитивных микрочастиц коррелировал с маркерами повреждения миокарда (тропонин Т, МВ-КФК, NT-proBNP, от англ. «N-terminal pro-B-type natriuretic peptide»), что позволяет предполагать лиганд-опосредованную интернализацию NKG2D как причину снижения цитотоксической активности NK-клеток при остром ИМ.

Если в системном кровотоке при ИБС наблюдается дефицит NK-клеток, то непосредственно в атеросклеротических бляшках картина противоположная. I. Bonaccorsi et al. (2019) впервые охарактеризовали NK-клетки в каротидных эндалтерэктомиях, где они составляли 1–5% от лимфоидного инфильтрата [103]. Более того, симптомные бляшки содержали значимо больше NK-клеток с повышенным соотношением CD56bright/CD56dim, а в ответ на стимуляцию *ex vivo* эти клетки продуцировали повышенное количество IFN- γ , при этом экспрессия маркеров тканевой резидентности (CD103, CD69, CD49a) свидетельствовала об их длительном пребывании в ткани [103]. Проатерогенный потенциал IFN- γ (основного цитокина CD56bright NK-клеток) в настоящее время хорошо охарактеризован, так как этот цитокин активирует макрофаги по M1-типу, усиливает экспрессию МНС (от англ. «major histocompatibility complex») II на гладкомышечных клетках, подавляет синтез коллагена и повышает экспрессию матриксных металлопроте-

иназ, способствуя истончению фиброзной капсулы [104]. В составе нестабильных бляшек IFN- γ обнаруживался в тех же зонах, что и CD56-позитивными клетками в плечевых зонах [103]. В продолжение этой работы I. Bonaccorsi et al. (2015) перенесли наблюдения на коронарное русло и показали, что у пациентов, обследованных методом внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией (BCUZI-BG), уровень циркулирующих CD56bright NK-клеток положительно коррелировал с объемом атеромы, содержанием некротического и кальцифицированного компонентов, но находился в обратной зависимости от фиброзного компонента. Ассоциации были специфичны для CD56bright и отсутствовали для CD56dim, что позволяет рассматривать CD56bright NK-клетки в качестве возможных неинвазивных биомаркеров нестабильности коронарных бляшек [105].

Таким образом, системный дефицит цитотоксических CD56dim NK-клеток при ИБС сочетается с локальным накоплением CD56bright субпопуляции в нестабильных бляшках, где посредством IFN- γ они усиливают провоспалительную активацию макрофагов и дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Описанные изменения NK-клеточного звена вписываются в общую картину участия клеток врожденного иммунитета в патогенезе ИБС, дополняя данные об инфламмасомной активации, моноцитарном рекрутировании и нейтрофильном нетозе. Интеграция данных по всем клеточным популяциям позволяет сформировать целостное представление об участии различных клеток и продуцируемых ими молекул на разных этапах патологического процесса при ИБС, что является предметом последующего обсуждения.

Обсуждение

Проведенный анализ литературы позволяет заключить, что воспаление является не сопутствующим феноменом, а центральным патогенетическим звеном ИБС на всех ее этапах — от формирования бляшки до декомпенсации сердечной недостаточности и постинфарктного ремоделирования. Исследования CANTOS, COLCOT и LoDoCo2 окончательно подтвердили концепцию остаточного воспалительного риска, когда даже при оптимальной липидснижающей терапии персистирующее системное воспаление остается независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Принципиально важно, что противовоспалительная терапия колхицином продемонстрировала достоверное подавление маркеров воспаления во всех проведенных исследованиях, включая крупнейшее исследование при остром ИМ — CLEAR SYNERGY, что подтверждает способность колхицина модулировать инфламмасомный каскад на клиническом уровне.

Ключевым наблюдением настоящего обзора является выявление множественных точек межклеточ-

ного взаимодействия, формирующих иммунный ответ при коронарной патологии. Инфламмасомный каскад «NLRP3 — каспаза-1 — IL-1 β и IL-18» играет центральную роль в этой сети, так как IL-1 β стимулирует экспрессию молекул адгезии и хемотактантов (IL-8, MCP-1) на эндотелии, обеспечивая привлечение моноцитов и нейтрофилов в зону повреждения, тогда как IL-18 усиливает продукцию IFN- γ NK-клетками и макрофагами, способствуя поляризации последних в сторону M1.

Особую роль играет ось «инфламмасома — нейтрофил — тромбоз». IL-1 β и IL-18 являются мощными активаторами нейтрофилов, вызывая их дегрануляцию и формирование NETs, которые предоставляют физический каркас для тромбообразования и одновременно активируют тканевой фактор, запуская внешний путь коагуляции. Совместная локализация NETs и «промежуточных моноцитов» в коронарных тромбах свидетельствует о прямом взаимодействии этих популяций в процессе атеротромбоза, а корреляция циркулирующих NETs-ассоциированных маркеров с тяжестью коронарного атеросклероза дополнительно подтверждает роль NETs как связующего звена между воспалением и тромбозом.

Аналогичные взаимодействия прослеживаются между тучными клетками и макрофагами, так как химаза активирует матриксные металлопротеиназы, разрушающие фиброзную капсулу, тогда как гистамин и TNF- α усиливают M1-поляризацию макрофагов. Транзиторная базофилопения при ИМ-пСТ может отражать миграцию базофилов в зону повреждения, однако роль базофильных IL-4/IL-13 в формировании M2 макрофагов при ИМ у человека остается предметом дальнейших исследований. Эозинопения при ОКС, ассоциированная с ослаблением M2-поляризации и ухудшением прогноза, дополняет эту картину, свидетельствуя о том, что дефицит протективных гранулоцитарных популяций столь же значим, как и избыточная провоспалительная активация. NK-клетки, в свою очередь, посредством IFN- γ поддерживают провоспалительную петлю, стимулируя экспрессию NLRP3 и поляризацию M1 макрофагов в атеросклеротических бляшках.

Однако результаты интервенционных исследований следует интерпретировать с осторожностью. Терапия канакинумабом в исследовании CANTOS, хотя и небольшим, но все же достоверным образом была сопряжена с повышением частоты фатальных инфекций (0,31 vs 0,18 на 100 пациенто-лет) при отсутствии достоверного влияния на общую смертность. В крупнейшем исследовании CLEAR SYNERGY колхицин, назначаемый в первые 72 часа после ЧКВ по поводу острого ИМ, не вызывал снижения частоты MACE при медиане наблюдения 3 года, несмотря на достоверное снижение уровня СРБ. Интерпретация этого результата требует взвешенного подхода, так как большинство пациентов были включены в иссле-

дование в период пандемии COVID-19 или после нее, что могло повлиять на соблюдение протоколов лечения, полноту наблюдения и регистрацию нефатальных сердечно-сосудистых событий. Примечательно, что соотношение нефатальных ИМ и общей смертности в CLEAR SYNERGY было обратным по сравнению с аналогичным допандемийным исследованием COMPLETE той же группы, что косвенно указывает на возможную недорегистрацию ИМ. В независимом анализе J.-C. Tardif и S. Kouz (2024) обратили внимание на то, что в допандемийной фазе исследования наблюдалось снижение частоты первичной конечной точки на 22%, сопоставимое с результатами COLCOT и LoDoCo2, тогда как в пандемийную фазу данный эффект нивелировался [30]. Хотя авторы оригинального исследования указывают на стабильно нейтральный результат при всех вариантах субанализа, включая пациентов, набранных до пандемии COVID-19, что, по их заключению, не позволяет объяснить нейтральный результат исключительно влиянием пандемии. Дополнительным фактором является то, что уровень вЧСРБ на фоне терапии в CLEAR SYNERGY оставался существенно выше, чем в COLCOT и LoDoCo2, тогда как данные CANTOS свидетельствуют о снижении частоты сердечно-сосудистых событий лишь при достижении целевого уровня подавления воспаления.

Таким образом, нейтральный результат CLEAR SYNERGY не опровергает противовоспалительную гипотезу, а скорее подчеркивает критическую значимость достижения эффективного подавления воспаления и необходимость учета внешних факторов при оценке результатов клинических испытаний. Эти данные указывают на необходимость оптимального баланса между подавлением воспаления и сохранением иммунной защиты — одну из ключевых нерешенных проблем противовоспалительной кардиологии.

На основании проведенного анализа литературы складывается представление о фазоспецифическом участии различных клеток и продуцируемых ими медиаторов в патологическом процессе при ИБС (табл. 4): хроническое воспаление в бляшке (M1-макрофаги, тучные клетки, CD56bright NK-клетки) сменяется фазой дестабилизации и тромбоза (нейтрофилы/NETs, промежуточные моноциты), за которой следует постинфарктное ремоделирование (M2-макрофаги, базофилы, эозинофилы) и, при неблагоприятном течении, декомпенсация ХСН (AIM2-инфламмосома, дефицит NK-клеток, химазозависимая генерация ангиотензина II). Следует подчеркнуть, что доминирование определенных клеточных популяций на каждом этапе носит условный характер, поскольку многие клетки присутствуют на нескольких стадиях заболевания, меняя свой функциональный профиль.

Таблица 4

Роль клеток врожденного иммунитета при ишемической болезни сердца и потенциальные патогенетические мишени

Table 4

The role of innate immune cells in coronary heart disease and potential pathogenetic targets

Фаза заболевания	Доминирующие клеточные популяции	Ключевые механизмы	Потенциальные патогенетические мишени
Хроническое воспаление в бляшке	M1-макрофаги, тучные клетки, CD56bright NK-клетки	Активация NLRP3 кристаллами холестерина и окисленными ЛПНП [17, 16]; «тренированный иммунитет» (эпигенетическое репрограммирование H3K4me3) [39, 41]; продукция IFN-γ CD-56bright NK-клетками с M1-поляризацией макрофагов [105]; дегрануляция тучных клеток с высвобождением протеаз [77]	Колхицин (COLCOT [6], LoDoCo2 [7]); антагонисты CCR2 (блокада рекрутирования провоспалительных макрофагов) [38]; ингибиторы химазы тучных клеток [76]
Дестабилизация бляшки и тромбоз	Нейтрофилы, «промежуточные» моноциты (CD14++CD16+), тучные клетки	Формирование NETs с активацией тканевого фактора [61]; кооперация NETs и «промежуточных» моноцитов в коронарных тромбах [65]; секреция TNF-α и химазы тучными клетками с деградацией фиброзной капсулы [77]	Канакинумаб (CANTOS) [3]; ДНКаза I (разрушение каркаса NETs) [65]; ингибиторы PAD4 [59]; блокада оси IL-6R — STAT3 — PAD4 (ASSAIL-MI) [26,71]

Острая фаза ИМ (0–7 суток)	Нейтрофилы, базофилы, эозинофилы	Массивный выброс NETs; транзиторная базофилопения с миграцией в зону повреждения [86]; эозинопения с рекрутированием эозинофилов в миокард [106]; IL-4/IL-13-опосредованное переключение макрофагов в M2-фенотип [90]	Анакинра (VCUART) [28]; серийный мониторинг эозинофилов как прогностический инструмент [106, 107]
Постинфарктное ремоделирование	M2-макрофаги, базофилы, эозинофилы	M2-поляризация и эффероцитоз [37]; химазозависимая генерация ангиотензина II тучными клетками с индукцией фиброза [85]; формирование MCETs и EETs [88]	Ингибиторы химазы (блокада АПФ-независимого пути генерации ангиотензина II) [85]; модуляция M1/M2-баланса [37]
Декомпенсация ХСН	AIM2-инфламмосома (CD68+ макрофаги), тучные клетки, NK-клетки (дефицит)	Активация AIM2 в макрофагах миокарда [20]; аутокринная пролиферация тучных клеток (SCF-петля) [76]; дефицит цитотоксических NK-клеток [100]	Дапансугрил (селективный ингибитор NLRP3, фаза 1b) [108]; анакинра (REDHART) [29]; таргетная блокада AIM2-инфламмосомы (перспективная мишень) [20]; восстановление NK-клеточного профиля (экспериментальное направление) [100]

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда; ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NETs — нейтрофильные внеклеточные ловушки; MCETs — внеклеточные ловушки тучных клеток; EETs — внеклеточные ловушки эозинофилов; PAD4 — пептидиларгининдеиминаза 4; SCF — фактор стволовых клеток; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Заключение

Проведенный обзор литературы позволяет сделать вывод о том, что вклад отдельных клеточных популяций врожденного иммунитета в патогенез ИБС носит фазоспецифический характер, что обосновывает персонализированный подход к противовоспалительной терапии. Выбор мишени и препарата должен определяться индивидуально и зависеть от конкретной фазы заболевания — от подавления инфламмосомного каскада и нетоза при ОКС до модуляции M1/M2-баланса и восстановления NK-клеточного профиля при ХСН. Вопрос об эффективности колхицина при остром ИМ остается открытым и требует верификации в постпандемических исследованиях. Дальнейшее развитие противовоспалительной терапии при ИБС предполагает проведение проспективных исследований со стратификацией пациентов на основании индивидуального иммунного профиля.

Ограничения обзора

Настоящий обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, строгое исключение исследований на животных моделях может приводить к неполному освещению механизмов, которые пока не обследованы на человеческом материале (в частности, роль базофилов и эозинофилов при ИМ). Во-вторых, поиск был ограничен журналами Q1/Q2, что исключает ряд потенциально значимых работ из менее рейтинговых изданий. В-третьих, ряд клеточных популяций врожденного иммунитета (дендритные клетки, «неканонические» популяции лимфоцитов, лимфоидные клетки врожденного иммунитета) не были включены в настоящий обзор по причине их преимущественной связи с адаптивным иммунным ответом.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа выполнена при финансовой поддержке по плановой теме НИР ФГБНУ «ИЭМ» FGWG-2025-0004 (per. № 1022041101001-1).

Funding

This work was carried out with the financial support of the planned research topic of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine» FGWG-2025-0004 (per. № 1022041101001-1).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Соответствие нормам этики

Настоящая статья представляет собой обзор литературы и не содержит описания результатов собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследования. Одобрение этического комитета и получение информированного согласия не требовались.

Compliance with ethical standards

This article is a literature review and does not contain any original research involving human participants or animals performed by the authors. Ethical committee approval and informed consent were not required.

Список источников

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. 2002. Vol. 420, № 6917. P. 868–874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>.
- Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340, № 2. P. 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
- Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, № 12. P. 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>.
- Frangogiannis N. G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling // *Nat Rev Cardiol*. 2014. Vol. 11, № 5. P. 255–265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28>.
- Benenati S., Bona F., Colucci M. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Residual Inflammatory Risk in Chronic Coronary Syndrome // *Front. Cardiovasc. Med*. 2025. Vol. 33, № 1. P. 1–12. PMID: 40967771.
- Tardif J.-C., Kouz S., Waters D. D. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381, № 26. P. 2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
- Nidorf S. M., Fiolet A. T. L., Mosterd A. et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, № 19. P. 1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>.
- Jolly S. S., d'Entremont M. A., Lee S. F. et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction // *N Engl J Med*. 2025. Vol. 392, № 7. P. 633–642. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405922>.
- Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity // *Nat Rev Immunol*. 2022. Vol. 22, № 4. P. 251–265. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00584-1>.
- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis // *Nature*. 2021. Vol. 592, № 7855. P. 524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
- Martinson F., Burns K., Tschopp J. The Inflammasome. P. A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- β // *Molecular Cell*. 2002. Vol. 10, № 2. P. 417–426. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3).
- Swanson K. V., Deng M., Ting J. P.-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics // *Nat Rev Immunol*. 2019. Vol. 19, № 8. P. 477–489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.
- Shi J., Zhao Y., Wang K. et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death // *Nature*. 2015. Vol. 526, № 7575. P. 660–665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>.
- Ding J., Wang K., Liu W. et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family // *Nature*. 2016. Vol. 535, № 7610. P. 111–116. <https://doi.org/10.1038/nature18590>.
- Pellegrini C., Martelli A., Antonoli L. et al. NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases. P. Pathophysiological and pharmacological implications // *Med Res Rev*. 2021. Vol. 41, № 4. P. 1890–1926. <https://doi.org/10.1002/med.21781>.
- Paramel Varghese G., Folkersen L., Strawbridge R. J. et al. NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis // *JAHA*. 2016. Vol. 5, № 5. P. e003031. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003031>.
- Rajamäki K., Lappalainen J., Öörni K. et al. Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, № 7. P. e11765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011765>.
- Nordeng J., Schandiz H., Solheim S. et al. The Inflammasome Signaling Pathway Is Actively Regulated and Related to Myocardial Damage in Coronary Thrombi from Patients with STEMI // *Mediators Inflamm*. 2021. Vol. 2021. P. 5525917. <https://doi.org/10.1155/2021/5525917>.
- Gaul S., Schaeffer K. M., Opitz L. et al. Extracellular NLRP3 inflammasome particles are internalized by human coronary artery smooth muscle cells and induce pro-atherogenic effects // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 15156. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94314-1>.
- Onódi Z., Ruppert M., Kucsera D. et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure // *Cardiovasc Res*. 2021. Vol. 117, № 13. P. 2639–2651. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab202>.
- Zhang W., Yan G., Xu C., Tang C. The Association of Serum AIM2 Level with the Prediction and Short-Term Prognosis of Coronary Artery Disease // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022. Vol. 2022. P. 6774416. <https://doi.org/10.1155/2022/6774416>.
- Galea J., Armstrong J., Gadsdon P. et al. Interleukin-1 β in Coronary Arteries of Patients With Ischemic Heart Disease // *ATVB*. 1996. Vol. 16, № 8. P. 1000–1006. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.8.1000>.
- Mallat Z., Corbaz A., Scoazec A. et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability // *Circulation*. 2001. Vol. 104, № 14. P. 1598–1603. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096721>.
- Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina // *Circulation*. 2002. Vol. 106, № 1. P. 24–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000020546.30940.92>.
- Ridker P. M., MacFadyen J. G., Thuren T., Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, № 22. P. 2153–2163. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz542>.
- Broch K., Anstensrud A. K., Woxholt S. et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, № 15. P. 1845–1855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.049>.
- Abbate A., Trankle C. R., Buckley L. F. et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction // *J Am Heart Assoc*. 2020. Vol. 9, № 5. P. e014941. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014941>.
- Abbate A., Wohlford G. F., Del Buono M. G. et al. Interleukin-1 blockade with anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction. P. results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022. Vol. 8, № 5. P. 503–510. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab075>.

29. Van Tassel B. W., Canada J., Carbone S. et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) // *Circ Heart Fail*. 2017. Vol. 10, № 11. P. e004373. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373>.
30. Tardif J.-C., Kouz S. Efficacy and safety of colchicine and spironolactone after myocardial infarction: the CLEAR-SYNERGY trial in perspective // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024. Vol. 13, № 12. P. 843–844. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac135>.
31. Williams M., Mildner A., Yona S. et al. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes // *Immunity*. 2018. Vol. 49, № 4. P. 595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.009>.
32. Трулев А. С., Борисов А. Г., Кудрявцев И. В. и др. Роль моноцитов в иммунопатогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний: от теории к практике // *Медицинский академический журнал*. 2024. Т. 24, № 4. С. 9–32. <https://doi.org/10.17816/MAJ634763>.
33. Boidin M., Lip G. Y. H., Shantsila A. et al. Dynamic changes of monocytes subsets predict major adverse cardiovascular events and left ventricular function after STEMI // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13. P. 48. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26688-9>.
34. Vinci R., Pedicino D., Bonanni A. et al. A Novel Monocyte Subset as a Unique Signature of Atherosclerotic Plaque Rupture // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 753223. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.753223>.
35. Stöger J. L., Gijbels M. J. J., van der Velden S. et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 225, № 2. P. 461–468. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013>.
36. de Gaetano M., Crean D., Barry M., Belton O. M1- and M2-Type Macrophage Responses Are Predictive of Adverse Outcomes in Human Atherosclerosis // *Front Immunol*. 2016. Vol. 7. P. 275. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00275>.
37. Chinetti-Gbaguidi G., Baron M., Bouhlef M. A. et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR γ and LXR α pathways // *Circ Res*. 2011. Vol. 108, № 8. P. 985–995. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.233775>.
38. Bajpai G., Schneider C., Wong N. et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, № 8. P. 1234–1245. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0059-x>.
39. Bekkering S., Quintin J., Joosten L. A. B. et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Induces Long-Term Proinflammatory Cytokine Production and Foam Cell Formation via Epigenetic Reprogramming of Monocytes // *ATVB*. 2014. Vol. 34, № 8. P. 1731–1738. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303887>.
40. Ifrim D. C., Quintin J., Joosten L. A. B. et al. Trained Immunity or Tolerance. P. Opposing Functional Programs Induced in Human Monocytes after Engagement of Various Pattern Recognition Receptors // *Clin Vaccine Immunol*. 2014. Vol. 21, № 4. P. 534–545. <https://doi.org/10.1128/CVI.00688-13>.
41. Bekkering S., van den Munckhof I., Nielsen T. et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 254. P. 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.019>.
42. Wildgruber M., Aschenbrenner T., Czubba M. et al. The «Intermediate» CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 39483. <https://doi.org/10.1038/srep39483>.
43. Rogacev K. S., Seiler S., Zawada A. M. et al. CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease // *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32, № 1. P. 84–92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq371>.
44. Rogacev K. S., Cremers B., Zawada A. M. et al. CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60, № 16. P. 1512–1520. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.019>.
45. Berg K. E., Ljungerantz I., Andersson L. et al. Elevated CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ monocytes predict cardiovascular events // *Circ Cardiovasc Genet*. 2012. Vol. 5, № 1. P. 122–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960385>.
46. Höpfner F., Jacob M., Bode C. et al. Subpopulations of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease: the PHAMOS trial // *Immun Inflamm Dis*. 2019. Vol. 7, № 4. P. 288–297. <https://doi.org/10.1002/iid3.275>.
47. Elchinova E., Tedeschi A., Lusito E. et al. Intermediate monocytes predict adverse outcome in patients with heart failure // *Int J Cardiol*. 2018. Vol. 271. P. 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.115>.
48. Merinopoulos I., Bhalraam U., Holmes T. et al. Circulating intermediate monocytes CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$ are increased after elective percutaneous coronary intervention // *PLoS One*. 2023. Vol. 18, № 12. P. e0294746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294746>.
49. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity // *J Leukoc Biol*. 2020. Vol. 108, № 1. P. 377–396. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>.
50. Silvestre-Roig C., Braster Q., Ortega-Gomez A., Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation // *Nat Rev Cardiol*. 2020. Vol. 17, № 6. P. 327–340. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7>.
51. Frangogiannis N. G., Smith C. W., Entman M. L. The inflammatory response in myocardial infarction // *Cardiovasc Res*. 2002. Vol. 53, № 1. P. 31–47. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00434-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00434-5).
52. Naruko T., Ueda M., Haze K. et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes // *Circulation*. 2002. Vol. 106, № 23. P. 2894–2900. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042674.89762.20>.
53. Ionita M. G., van den Borne P., Catez N. J. et al. High neutrophil numbers in human carotid atherosclerotic plaques are associated with characteristics of rupture-prone lesions // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010. Vol. 30, № 9. P. 1842–1848. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.209296>.
54. Marino F., Tozzi M., Schembri L. et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 4. P. e0124565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124565>.
55. Yiu J. Y. T., Hally K. E., Larsen P. D., Holley A. S. Neutrophil-Enriched Biomarkers and Long-Term Prognosis in Acute Coronary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis // *J Cardiovasc Transl Res*. 2024. Vol. 17, № 2. P. 426–447. <https://doi.org/10.1007/s12265-023-10425-2>.
56. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // *Science*. 2004. Vol. 303, № 5663. P. 1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
57. Fuchs T. A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps // *J Cell Biol*. 2007. Vol. 176, № 2. P. 231–241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.
58. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hyperacetylation mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation // *J Cell Biol*. 2009. Vol. 184, № 2. P. 205–213. <https://doi.org/10.1083/jcb.200806072>.
59. Rohrbach A. S., Slade D. J., Thompson P. R., Mowen K. A. Activation of PAD4 in NET formation // *Front Immunol*. 2012. Vol. 3. P. 360. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00360>.
60. Yousefi S., Mihalache C., Kozlowski E. et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps // *Cell Death Differ*. 2009. Vol. 16, № 11. P. 1438–1444. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.96>.
61. Stakos D. A., Kambas K., Konstantinidis T. et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36, № 22. P. 1405–1414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv007>.
62. Borissoff J. I., Joosen I. A., Versteilen M. O. et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. Vol. 33, № 8. P. 2032–2040. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301627>.

63. Novotny J., Chandraratne S., Gusev E. et al. Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, № 1. P. e0190728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190728>.
64. Hofbauer T.M., Mangold A., Scherz T. et al. Neutrophil extracellular traps and fibrocytes in ST-segment elevation myocardial infarction // Basic Res Cardiol. 2019. Vol. 114, № 5. P. 33. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0740-3>.
65. Mangold A., Alias S., Scherz T. et al. Coronary Neutrophil Extracellular Trap Burden and Deoxyribonuclease Activity in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Are Predictors of ST-Segment Resolution and Infarct Size // Circ Res. 2015. Vol. 116, № 7. P. 1182–1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>.
66. Mangold A., Hofbauer T. M., Ondracek A. S. et al. Neutrophil extracellular traps and monocyte subsets at the culprit lesion site of myocardial infarction patients // Sci Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 16304. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52671-y>.
67. Helseth R., Shetelig C., Andersen G. Ø. et al. Neutrophil Extracellular Trap Components Associate with Infarct Size, Ventricular Function, and Clinical Outcome in STEMI // Mediators Inflamm. 2019. Vol. 2019. P. 7816491. <https://doi.org/10.1155/2019/7816491>.
68. Langseth M. S., Helseth R., Ritschel V. N. et al. Double-Stranded DNA and NETs Components in Relation to Clinical Outcome After ST-Elevation Myocardial Infarction // Sci Rep. 2020. Vol. 10, № 1. P. 5007. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61971-7>.
69. Lim H. H., Jeong I.-H., An G.-D. et al. Evaluation of neutrophil extracellular traps as the circulating marker for patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke // J Clin Lab Anal. 2020. Vol. 34, № 5. P. e23190. <https://doi.org/10.1002/jcla.23190>.
70. Blasco A., Aragonés-Benedí C., Betrán A. et al. Citrullinated histone H3-DNA complexes and cardiovascular outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction // JACC Adv. 2025. Vol. 4, № 3. P. 101466. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101466>.
71. Kindberg K. M., Broch K., Andersen G. Ø. et al. Neutrophil Extracellular Traps in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // JACC Adv. 2024. Vol. 3, № 9. P. 101193. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101193>.
72. Kindberg K. M., Helseth R., Stokke M. K. et al. Interleukin-6 receptor signaling regulates PAD4-dependent neutrophil extracellular trap formation in ST-elevation myocardial infarction // Int J Mol Sci. 2025. Vol. 26, № 11. P. 5348. <https://doi.org/10.3390/ijms26115348>.
73. Blasco A., Guillamón-Vivancos T., Martín M. et al. Inflammatory and Neutrophil Extracellular Trap Markers to Predict Major Cardiac Events After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // PLoS ONE. 2025. Vol. 20, № 3. P. e0319759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319759>.
74. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle // Nat Rev Immunol. 2014. Vol. 14, № 7. P. 478–494. <https://doi.org/10.1038/nri3690>.
75. Galli S. J., Nakae S., Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses // Nat Immunol. 2005. Vol. 6, № 2. P. 135–142. <https://doi.org/10.1038/ni1158>.
76. Bot I., Shi G. P., Kovanen P. T. Mast cells as effectors in atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015. Vol. 35, № 2. P. 265–271. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303570>.
77. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P. T. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture // Circulation. 1994. Vol. 90, № 4. P. 1669–1678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.4.1669>.
78. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P. T. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF- α // Circulation. 1996. Vol. 94, № 11. P. 2787–2792. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2787>.
79. Kritikou E., Depuydt M. A. C., de Vries M. R. et al. Flow Cytometry-Based Characterization of Mast Cells in Human Atherosclerosis // Cells. 2019. Vol. 8, № 4. P. 334. <https://doi.org/10.3390/cells8040334>.
80. Willems S., Vink A., Bot I. et al. Mast cells in human carotid atherosclerotic plaques are associated with intraplaque microvessel density and the occurrence of future cardiovascular events // Eur Heart J. 2013. Vol. 34, № 48. P. 3699–3706. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh186>.
81. Morici N., Femia E. A., Aghemo A. et al. Mast cells and acute coronary syndromes: relationship between serum tryptase, clinical outcome and severity of coronary artery disease // Open Heart. 2016. Vol. 3, № 2. P. e000472. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000472>.
82. Deliargyris E. N., Upadhy B., Sane D. C. et al. Mast cell tryptase: a new biomarker in patients with stable coronary artery disease // Atherosclerosis. 2005. Vol. 178, № 2. P. 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.008>.
83. Patella V., Marinò I., Lamparter-Schummert B. et al. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy // Circulation. 1998. Vol. 97, № 10. P. 971–978. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.10.971>.
84. Batlle M., Pérez-Villa F., Lázaro A. et al. Correlation between mast cell density and myocardial fibrosis in congestive heart failure patients // Transplant Proc. 2007. Vol. 39, № 7. P. 2347–2349. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.047>.
85. Ahmad S., Simmons T., Varagic J. et al. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin-(1-12) in human atrial tissue // PLoS ONE. 2011. Vol. 6, № 12. P. e28501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028501>.
86. Sicklinger F., Meyer I. S., Li X. et al. Basophils balance healing after myocardial infarction via IL-4/IL-13 // J Clin Invest. 2021. Vol. 131, № 13. P. e136778. <https://doi.org/10.1172/JCI136778>.
87. Pizzolo F., Castagna A., Olivieri O. et al. Basophil Blood Cell Count Is Associated With Enhanced Factor II Plasma Coagulant Activity and Increased Risk of Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease // JAHA. 2021. Vol. 10, № 5. P. e018243. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018243>.
88. Pertiwi K. R., de Boer O.J., Mackaaij C. et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis // J Pathol. 2019. Vol. 247, № 4. P. 505–512. <https://doi.org/10.1002/path.5212>.
89. Rosenberg H. F., Dyer K. D., Foster P. S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease // Nat Rev Immunol. 2013. Vol. 13, № 1. P. 9–22. <https://doi.org/10.1038/nri3341>.
90. Liu J., Yang C., Liu T. et al. Eosinophils improve cardiac function after myocardial infarction // Nat Commun. 2020. Vol. 11, № 1. P. 6396. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19297-5>.
91. Toor I. S., Rücklé T., Seber J. et al. Eosinophil Deficiency Promotes Aberrant Repair and Adverse Remodeling Following Acute Myocardial Infarction // JACC Basic Transl Sci. 2020. Vol. 5, № 7. P. 665–681. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.05.005>.
92. Guo L., Liu H., Dong Z. et al. Evaluating the Impact of Eosinophil Count on the Long-term Clinical Outcomes in Patients With STEMI Undergoing Emergency PCI // Cardiol Discov. 2024. Vol. 4, № 4. P. 280–287. <https://doi.org/10.1097/CD9.000000000000140>.
93. Lin K., Luo M., Gu X. et al. Changes in Blood Eosinophil Counts Predict the Death of Patients With Myocardial Infarction After Hospital Discharge // J Am Heart Assoc. 2025. Vol. 14, № 1. P. e035383. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.035383>.
94. Meng Z., Zhang S., Li W. et al. Cationic proteins from eosinophils bind bone morphogenetic protein receptors promoting vascular calcification and atherogenesis // Eur Heart J. 2023. Vol. 44, № 29. P. 2763–2783. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad262>.
95. Vivier E., Raulet D. H., Moretta A. et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells // Science. 2011. Vol. 331, № 6013. P. 44–49. <https://doi.org/10.1126/science.1198687>.
96. Jonasson L., Backteman K., Ernerudh J. Loss of natural killer cell activity in patients with coronary artery disease // Atherosclerosis. 2005. Vol. 183, № 2. P. 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.011>.
97. Backteman K., Ernerudh J., Jonasson L. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease: no aberrations in phenotype but sustained reduction of NK cells is associated with low-grade inflammation.

- Clin Exp Immunol. 2014. Vol. 175, № 1. P. 104–112. <https://doi.org/10.1111/cei.12210>.
 98. Hak Ł., Myśliwska J., Wieckiewicz J. et al. NK cell compartment in patients with coronary heart disease // *Immun Ageing*. 2007. Vol. 4. P. 3. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-4-3>.
 99. Guo X., Xiao T., Lin L. et al. Proliferation capability of natural killer cells upon cytokines stimulation correlated negatively with serum lactate dehydrogenase level in coronary artery disease patients // *Front Immunol*. 2024. Vol. 15. P. 1436747. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436747>.
 100. Vredevoe D. L., Widawski M., Fonarow G. C. et al. Interleukin-6 (IL-6) expression and natural killer (NK) cell dysfunction and anergy in heart failure // *Am J Cardiol*. 2004. Vol. 93, № 8. P. 1007–1011. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.054>.
 101. Ortega-Rodríguez A. C., Marín-Jáuregui L. S., Martínez-Shio E. et al. Altered NK cell receptor repertoire and function of natural killer cells in patients with acute myocardial infarction: A three-month follow-up study // *Immunobiology*. 2020. Vol. 225, № 3. P. 151909. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151909>.
 102. Haohan S., Pussadhamma B., Jumnainsong A. et al. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Related Chain A/B Positive Microparticles with Acute Myocardial Infarction and Disease Severity // *Diagnostics*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 766. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100766>.
 103. Bonaccorsi I., Spinelli D., Ferreri G. et al. Symptomatic Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated with Increased Infiltration of Natural Killer (NK) Cells and Higher Serum Levels of NK Activating Receptor Ligands // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1503. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01503>.
 104. McLaren J. E., Ramji D. P. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009. Vol. 20, № 2. P. 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.003>.
 105. Bonaccorsi I., De Pasquale C., Campana S. et al. Natural killer cells in the innate immunity network of atherosclerosis // *Immunol Lett*. 2015. Vol. 168, № 1. P. 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.09.006>.
 106. Guo J., Wang R., Liu D. et al. Bone marrow-derived eosinophils reduce infarct size and improve cardiac function after myocardial infarction // *Circulation*. 2023. Vol. 148, Suppl_1. P. A14890.
 107. Alkhalil M., Kearney A., Hegarty M. et al. Eosinopenia as an Adverse Marker of Clinical Outcomes in Patients Presenting with Acute Myocardial Infarction // *Am J Med*. 2019. Vol. 132, № 12. P. e827–e834. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.021>.
 108. Wohlford G. F., Van Tassel B. W., Billingsley H. E. et al. Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrile in Subjects With NYHA II–III Systolic Heart Failure // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. Vol. 77, № 1. P. 49–60. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000931>.
- ### References
1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>.
 2. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
 3. Ridker P. M., Everett B. M., Thuren T. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>.
 4. Frangogiannis N. G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255–265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28>.
 5. Benenati S., Bona F., Colucci M. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Residual Inflammatory Risk in Chronic Coronary Syndrome. *Front. Cardiovasc. Med*. 2025;33(1):1–12. PMID: 40967771.
 6. Tardif J.-C., Kouz S., Waters D. D. et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
 7. Nidorf S. M., Fiolet A. T. L., Mosterd A. et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>.
 8. Jolly S. S., d'Entremont M. A., Lee S. F. et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2025;392(7):633–642. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405922>.
 9. Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(4):251–265. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00584-1>.
 10. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
 11. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL- β . *Molecular Cell*. 2002;10(2):417–426. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3).
 12. Swanson K. V., Deng M., Ting J. P.-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.
 13. Shi J., Zhao Y., Wang K. et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526(7575):660–665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>.
 14. Ding J., Wang K., Liu W. et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family. *Nature*. 2016;535(7610):111–116. <https://doi.org/10.1038/nature18590>.
 15. Pellegrini C., Martelli A., Antonioli L. et al. NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases: Pathophysiological and pharmacological implications. *Med Res Rev*. 2021;41(4):1890–1926. <https://doi.org/10.1002/med.21781>.
 16. Paramel Varghese G., Folkersen L., Strawbridge R. J. et al. NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *JAHA*. 2016;5(5):e003031. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003031>.
 17. Rajamäki K., Lappalainen J., Öörni K. et al. Cholesterol Crystals Activate the NLRP3 Inflammasome in Human Macrophages. *PLoS ONE*. 2010;5(7):e11765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011765>.
 18. Nordeng J., Schandiz H., Solheim S. et al. The Inflammasome Signaling Pathway Is Actively Regulated and Related to Myocardial Damage in Coronary Thrombi from Patients with STEMI. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5525917. <https://doi.org/10.1155/2021/5525917>.
 19. Gaul S., Schaeffer K. M., Opitz L. et al. Extracellular NLRP3 inflammasome particles are internalized by human coronary artery smooth muscle cells and induce pro-atherogenic effects. *Sci Rep*. 2021;11(1):15156. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94314-1>.
 20. Onódi Z., Ruppert M., Kucsera D. et al. AIM2-driven inflammasome activation in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2021;117(13):2639–2651. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab202>.
 21. Zhang W., Yan G., Xu C., Tang C. The Association of Serum AIM2 Level with the Prediction and Short-Term Prognosis of Coronary Artery Disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022;2022:6774416. <https://doi.org/10.1155/2022/6774416>.
 22. Galea J., Armstrong J., Gadsdon P. et al. Interleukin-1 β in Coronary Arteries of Patients With Ischemic Heart Disease. *ATVB*. 1996;16(8):1000–1006. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.8.1000>.
 23. Mallat Z., Corbaz A., Scoazec A. et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*. 2001;104(14):1598–1603. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096721>.
 24. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002;106(1):24–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000020546.30940.92>.
 25. Ridker P. M., MacFadyen J. G., Thuren T., Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2153–2163. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz542>.
 26. Broch K., Anstensrud A. K., Woxholt S. et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients with Acute ST-Segment

- Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1845–1855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.049>.
27. Abbate A., Trankle C. R., Buckley L. F. et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e014941. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014941>.
28. Abbate A., Wohlford G. F., Del Buono M. G. et al. Interleukin-1 blockade with anakinra and heart failure following ST-segment elevation myocardial infarction: results from a pooled analysis of the VCUART clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(5):503–510. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab075>.
29. Van Tassel B. W., Canada J., Carbone S. et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):e004373. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373>.
30. Tardif J.-C., Kouz S. Efficacy and safety of colchicine and spironolactone after myocardial infarction: the CLEAR-SYNERGY trial in perspective. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(12):843–844. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac135>.
31. Williams M., Mildner A., Yona S. et al. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity*. 2018;49(4):595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.009>.
32. Trulioff A. S., Borisov A. G., Kudriavtsev I. V. et al. Role of monocytes in immunopathogenesis of infectious and inflammatory diseases: from theory to practice. *Medical academic journal*. 2024;24(4):9–32. <https://doi.org/10.17816/MAJ634763>.
33. Boidin M., Lip G. Y. H., Shantsila A. et al. Dynamic changes of monocytes subsets predict major adverse cardiovascular events and left ventricular function after STEMI. *Sci Rep*. 2023;13:48. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26688-9>.
34. Vinci R., Pedicino D., Bonanni A. et al. A Novel Monocyte Subset as a Unique Signature of Atherosclerotic Plaque Rupture. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:753223. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.753223>.
35. Stöger J. L., Gijbels M. J. J., van der Velden S. et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):461–468. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013>.
36. de Gaetano M., Crean D., Barry M., Belton O. M1- and M2-Type Macrophage Responses Are Predictive of Adverse Outcomes in Human Atherosclerosis. *Front Immunol*. 2016;7:275. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00275>.
37. Chinetti-Gbaguidi G., Baron M., Bouhlef M. A. et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR γ and LXRA pathways. *Circ Res*. 2011;108(8):985–995. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.233775>.
38. Bajpai G., Schneider C., Wong N. et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions. *Nat Med*. 2018;24(8):1234–1245. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0059-x>.
39. Bekkering S., Quintin J., Joosten L. A. B. et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Induces Long-Term Proinflammatory Cytokine Production and Foam Cell Formation via Epigenetic Reprogramming of Monocytes. *ATVB*. 2014;34(8):1731–1738. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303887>.
40. Ifrim D. C., Quintin J., Joosten L. A. B. et al. Trained Immunity or Tolerance: Opposing Functional Programs Induced in Human Monocytes after Engagement of Various Pattern Recognition Receptors. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(4):534–545. <https://doi.org/10.1128/CVI.00688-13>.
41. Bekkering S., van den Munckhof I., Nielen T. et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo. *Atherosclerosis*. 2016;254:228–236. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.019>.
42. Wildgruber M., Aschenbrenner T., Czubba M. et al. The «Intermediate» CD14++CD16+ monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans. *Sci Rep*. 2016;6:39483. <https://doi.org/10.1038/srep39483>.
43. Rogacev K. S., Seiler S., Zawada A. M. et al. CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2011;32(1):84–92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq371>.
44. Rogacev K. S., Cremers B., Zawada A. M. et al. CD14++CD16+ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1512–1520. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.019>.
45. Berg K. E., Ljungcrantz I., Andersson L. et al. Elevated CD14++CD16– monocytes predict cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):122–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960385>.
46. Höpfner F., Jacob M., Bode C. et al. Subpopulations of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease: the PHAMOS trial. *Immun Inflamm Dis*. 2019;7(4):288–297. <https://doi.org/10.1002/iid3.275>.
47. Elchinova E., Tedeschi A., Lusito E. et al. Intermediate monocytes predict adverse outcome in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;271:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.115>.
48. Merinopoulos I., Bhalraam U., Holmes T. et al. Circulating intermediate monocytes CD14++CD16+ are increased after elective percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2023;18(12):e0294746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294746>.
49. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):377–396. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR0220-574RR>.
50. Silvestre-Roig C., Braster Q., Ortega-Gomez A., Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(6):327–340. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7>.
51. Frangogiannis N. G., Smith C. W., Entman M. L. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2002;53(1):31–47. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00434-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00434-5).
52. Naruko T., Ueda M., Haze K. et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2894–2900. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042674.89762.20>.
53. Ionita M. G., van den Borne P., Catez N. J. et al. High neutrophil numbers in human carotid atherosclerotic plaques are associated with characteristics of rupture-prone lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(9):1842–1848. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.209296>.
54. Marino F., Tozzi M., Schembri L. et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124565>.
55. Yiu J. Y. T., Hally K. E., Larsen P. D., Holley A. S. Neutrophil-Enriched Biomarkers and Long-Term Prognosis in Acute Coronary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2024;17(2):426–447. <https://doi.org/10.1007/s12265-023-10425-2>.
56. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
57. Fuchs T. A., Abed U., Goosmann C. et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol*. 2007;176(2):231–241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>.
58. Wang Y., Li M., Stadler S. et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol*. 2009;184(2):205–213. <https://doi.org/10.1083/jcb.200806072>.
59. Rohrbach A. S., Slade D. J., Thompson P. R., Mowen K. A. Activation of PAD4 in NET formation. *Front Immunol*. 2012;3:360. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00360>.
60. Yousefi S., Mihalache C., Kozłowski E. et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ*. 2009;16(11):1438–1444. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.96>.
61. Stakos D. A., Kambas K., Konstantinidis T. et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1405–1414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv007>.

62. Borissoff J. I., Joosen I. A., Versteyleen M. O. et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(8):2032–2040. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301627>.
63. Novotny J., Chandraratne S., Gusev E. et al. Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190728>.
64. Hofbauer T. M., Mangold A., Scherz T. et al. Neutrophil extracellular traps and fibrocytes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2019;114(5):33. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0740-3>.
65. Mangold A., Alias S., Scherz T. et al. Coronary Neutrophil Extracellular Trap Burden and Deoxyribonuclease Activity in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Are Predictors of ST-Segment Resolution and Infarct Size. *Circ Res.* 2015;116(7):1182–1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>.
66. Mangold A., Hofbauer T. M., Ondracek A. S. et al. Neutrophil extracellular traps and monocyte subsets at the culprit lesion site of myocardial infarction patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):16304. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52671-y>.
67. Helseth R., Shetelig C., Andersen G. Ø. et al. Neutrophil Extracellular Trap Components Associate with Infarct Size, Ventricular Function, and Clinical Outcome in STEMI. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:7816491. <https://doi.org/10.1155/2019/7816491>.
68. Langseth M. S., Helseth R., Ritschel V. N. et al. Double-Stranded DNA and NETs Components in Relation to Clinical Outcome After ST-Elevation Myocardial Infarction. *Sci Rep.* 2020;10(1):5007. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61971-7>.
69. Lim H. H., Jeong I.-H., An G.-D. et al. Evaluation of neutrophil extracellular traps as the circulating marker for patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23190. <https://doi.org/10.1002/jcla.23190>.
70. Blasco A., Aragonés-Benedí C., Betrán A. et al. Citrullinated histone H3-DNA complexes and cardiovascular outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Adv.* 2025;4(3):101466. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2025.101466>.
71. Kindberg K. M., Broch K., Andersen G. Ø. et al. Neutrophil Extracellular Traps in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Adv.* 2024;3(9):101193. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2024.101193>.
72. Kindberg K. M., Helseth R., Stokke M. K. et al. Interleukin-6 receptor signaling regulates PAD4-dependent neutrophil extracellular trap formation in ST-elevation myocardial infarction. *Int J Mol Sci.* 2025;26(11):5348. <https://doi.org/10.3390/ijms26115348>.
73. Blasco A., Guilmón-Vivancos T., Martín M. et al. Inflammatory and Neutrophil Extracellular Trap Markers to Predict Major Cardiac Events After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLoS ONE.* 2025;20(3):e0319759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319759>.
74. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(7):478–494. <https://doi.org/10.1038/nri3690>.
75. Galli S. J., Nakae S., Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6(2):135–142. <https://doi.org/10.1038/nri1158>.
76. Bot I., Shi G. P., Kovanen P. T. Mast cells as effectors in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):265–271. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303570>.
77. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P. T. Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation.* 1994;90(4):1669–1678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.4.1669>.
78. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P. T. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation.* 1996;94(11):2787–2792. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2787>.
79. Kritikou E., Depuydt M. A. C., de Vries M. R. et al. Flow Cytometry-Based Characterization of Mast Cells in Human Atherosclerosis. *Cells.* 2019;8(4):334. <https://doi.org/10.3390/cells8040334>.
80. Willems S., Vink A., Bot I. et al. Mast cells in human carotid atherosclerotic plaques are associated with intraplaque microvessel density and the occurrence of future cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2013;34(48):3699–3706. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd186>.
81. Morici N., Femia E. A., Aghemo A. et al. Mast cells and acute coronary syndromes: relationship between serum tryptase, clinical outcome and severity of coronary artery disease. *Open Heart.* 2016;3(2):e000472. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000472>.
82. Deliargyris E. N., Upadhyay B., Sane D. C. et al. Mast cell tryptase: a new biomarker in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;178(2):381–386. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.008>.
83. Patella V., Marinò I., Lamparter-Schummert B. et al. Stem cell factor in mast cells and increased mast cell density in idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 1998;97(10):971–978. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.10.971>.
84. Battle M., Pérez-Villa F., Lázaro A. et al. Correlation between mast cell density and myocardial fibrosis in congestive heart failure patients. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2347–2349. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.047>.
85. Ahmad S., Simmons T., Varagic J. et al. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin-(1-12) in human atrial tissue. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e28501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028501>.
86. Sicklinger F., Meyer I. S., Li X. et al. Basophils balance healing after myocardial infarction via IL-4/IL-13. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e136778. <https://doi.org/10.1172/JCI136778>.
87. Pizzolo F., Castagna A., Olivieri O. et al. Basophil Blood Cell Count Is Associated With Enhanced Factor II Plasma Coagulant Activity and Increased Risk of Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *JAHA.* 2021;10(5):e018243. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018243>.
88. Pertwi K. R., de Boer O. J., Mackaaij C. et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J Pathol.* 2019;247(4):505–512. <https://doi.org/10.1002/path.5212>.
89. Rosenberg H. F., Dyer K. D., Foster P. S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):9–22. <https://doi.org/10.1038/nri3341>.
90. Liu J., Yang C., Liu T. et al. Eosinophils improve cardiac function after myocardial infarction. *Nat Commun.* 2020;11(1):6396. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19297-5>.
91. Toor I. S., Rücklé T., Seber J. et al. Eosinophil Deficiency Promotes Aberrant Repair and Adverse Remodeling Following Acute Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(7):665–681. <https://doi.org/10.1016/j.jacpts.2020.05.005>.
92. Guo L., Liu H., Dong Z. et al. Evaluating the Impact of Eosinophil Count on the Long-term Clinical Outcomes in Patients With STEMI Undergoing Emergency PCI. *Cardiol Discov.* 2024;4(4):280–287. <https://doi.org/10.1097/CD9.0000000000000140>.
93. Lin K., Luo M., Gu X. et al. Changes in Blood Eosinophil Counts Predict the Death of Patients With Myocardial Infarction After Hospital Discharge. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(1):e035383. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.035383>.
94. Meng Z., Zhang S., Li W. et al. Cationic proteins from eosinophils bind bone morphogenetic protein receptors promoting vascular calcification and atherogenesis. *Eur Heart J.* 2023;44(29):2763–2783. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad262>.
95. Vivier E., Raulet D. H., Moretta A. et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science.* 2011;331(6013):44–49. <https://doi.org/10.1126/science.1198687>.
96. Jonasson L., Backteman K., Ernerudh J. Loss of natural killer cell activity in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;183(2):316–321. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.011>.

97. Backteman K., Ernerudh J., Jonasson L. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease: no aberrations in phenotype but sustained reduction of NK cells is associated with low-grade inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(1):104–112. <https://doi.org/10.1111/cei.12210>.
98. Hak L., Mysliwska J., Wieckiewicz J. et al. NK cell compartment in patients with coronary heart disease. *Immun Ageing.* 2007;4:3. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-4-3>.
99. Guo X., Xiao T., Lin L. et al. Proliferation capability of natural killer cells upon cytokines stimulation correlated negatively with serum lactate dehydrogenase level in coronary artery disease patients. *Front Immunol.* 2024;15:1436747. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436747>.
100. Vredevoe D. L., Widawski M., Fonarow G. C. et al. Interleukin-6 (IL-6) expression and natural killer (NK) cell dysfunction and anergy in heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(8):1007–1011. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.054>.
101. Ortega-Rodríguez A. C., Marín-Jáuregui L. S., Martínez-Shio E. et al. Altered NK cell receptor repertoire and function of natural killer cells in patients with acute myocardial infarction: A three-month follow-up study. *Immunobiology.* 2020;225(3):151909. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151909>.
102. Haoan S., Pussadhamma B., Jumnainsong A. et al. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Related Chain A/B Positive Microparticles with Acute Myocardial Infarction and Disease Severity. *Diagnostics.* 2020;10(10):766. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100766>.
103. Bonaccorsi I., Spinelli D., Ferreri G. et al. Symptomatic Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated with Increased Infiltration of Natural Killer (NK) Cells and Higher Serum Levels of NK Activating Receptor Ligands. *Front Immunol.* 2019;10:1503. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01503>.
104. McLaren J. E., Ramji D. P. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(2):125–135. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.003>.
105. Bonaccorsi I., De Pasquale C., Campana S. et al. Natural killer cells in the innate immunity network of atherosclerosis. *Immunol Lett.* 2015;168(1):51–57. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.09.006>.
106. Guo J., Wang R., Liu D. et al. Bone marrow-derived eosinophils reduce infarct size and improve cardiac function after myocardial infarction. *Circulation.* 2023;148(Suppl_1):A14890.
107. Alkhalil M., Kearney A., Hegarty M. et al. Eosinopenia as an Adverse Marker of Clinical Outcomes in Patients Presenting with Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2019;132(12):e827–e834. Doi: 10.1016/j.amjmed.2019.05.021.
108. Wohlford G. F., Van Tassel B. W., Billingsley H. E. et al. Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrile in Subjects With NYHA II–III Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;77(1):49–60. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000931>.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансовая поддержка

Данная работа выполнена при финансовой поддержке по плановой теме НИР ФГБНУ «ИЭМ» FGWG-2025-0004 (per. № 1022041101001-1).

Funding

This work was carried out with the financial support of the planned research topic of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine» FGWG-2025-0004 (per. № 1022041101001-1).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author's Contribution

The authors contributed equally to this article.

Информация об авторах

Дюсенов Даурен Оразбаевич, аспирант, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), dauren.dyusenov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7196-6166>; **Фролов Дмитрий Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), froloff_82@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4625-2671>; **Тирикова Полина Валерьевна**, лаборант-исследователь НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), tipo.paulina2002@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4433-1640>; **Литвинова Диана Даниловна**, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), litvinova.diana.danilovna@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2376-3246>; **Рубинштейн Артем Аркадьевич**, младший научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), arrubin6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; **Кудрявцев Игорь Владимирович**, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), igorek1981@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; **Марченко Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.

Information about authors

Dauren O. Dyusenov, Postgraduate Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), dauren.dyusenov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7196-6166>; **Dmitriy S. Frolov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course in Allergology and Immunology named after M. V. Chernorutsky with a clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), froloff_82@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4625-2671>; **Polina V. Tirikova**, Research Laboratory Assistant, Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), tipo.paulina2002@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4433-1640>; **Diana D. Litvinova**, Student, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), litvinova.diana.danilovna@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2376-3246>; **Artem A. Rubinstein**, Junior Research Fellow; Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), arrubin6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; **Igor V. Kudryavtsev**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), igorek1981@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; **Valeriy N. Marchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Acad. M. V. Chernorutsky; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>.