

УДК 616.13-004.6

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>

# ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БЕССИМПТОМНОГО КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

ОРЕХОВ А.Н.\*, ОРЕХОВ Н.А., ОМЕЛЬЧЕНКО А.В., СОБЕНИН И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Ранее в крови пациентов с атеросклерозом были обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, содержащие липопротеины низкой плотности (ЛНП-ЦИК). Была выявлена высокая диагностическая и прогностическая значимость уровня холестерина в ЛНП-ЦИК (Хол-ЦИК) в отношении развития бессимптомного атеросклероза. Целью данной работы была попытка улучшения прогностической значимости Хол-ЦИК путем комбинирования этого маркера с другими показателями.

**Материалы и методы.** Были использованы данные исследования, в которое был включён 101 мужчина с бессимптомным каротидным атеросклерозом. На протяжении 1 года у участников исследования ежеквартально оценивали клинические и биохимические показатели, включая Хол-ЦИК и толщину интима-медиаляного слоя сонной артерии (ТИМС).

**Результаты.** Комбинация с возрастом повышала прогностическую значимость Хол-ЦИК с 63,5% до 78,3%, что превышало таковую у Хол-

ЛНП и Хол-ЦИК по отдельности. При этом возраст не улучшал прогностическую значимость других липидных параметров. Таким образом, было установлено, что Хол-ЦИК обладает более высокой прогностической значимостью, чем другие липидные параметры.

**Заключение.** Сочетание Хол-ЦИК и возраста пациентов может быть использовано для прогнозирования увеличения толщины ТИМС по отношению к начальному уровню.

**Ключевые слова:** атеросклероз, диагностическая значимость, липопротеины низкой плотности, прогностическая значимость, циркулирующие иммунные комплексы.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-10014). Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

## Для цитирования:

Орехов А.Н., Орехов Н.А., Омельченко А.В., Собенин И.А. Прогноз развития бессимптомного каротидного атеросклероза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Орехов Александр Николаевич, 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, E-mail: alexandernikolaevichorekhov@gmail.com  
© Орехов А.Н. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# CHOLESTEROL OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CONTAINING CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IMPROVES PROGNOSIS OF ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS

ALEXANDER N. OREKHOV\*, NIKOLAY A. OREKHOV, ANDREY V. OMELCHENKO, IGOR A. SOBENIN

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** Previously, low-density lipoprotein-containing circulating immune complexes (LDL-CIC) were found in the blood of atherosclerotic patients. High diagnostic and prognostic significance of cholesterol level in LDL-CIC (Chol-CIC) in relation to the development of asymptomatic atherosclerosis suggested its clinical utility. Here we attempted to improve the prognostic value of Chol-CIC by combining this marker with other features.

**Materials and Methods.** The study included 101 male patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. During 1 year, we carried out quarterly measurements of clinical and biochemical features including Chol-CIC and intima-media thickness (IMT).

**Results.** Combination with age increased the prognostic significance of Chol-CIC from 63.5% to 78.3% that exceeded those of low-density lipoprotein

cholesterol (LDL-C) and Chol-CIC alone. Age did not improve prognostic significance of other lipid parameters. Therefore, Chol-CIC had higher prognostic significance in comparison to other lipid profile parameters.

**Conclusion.** Combination of Chol-CIC and patient age may be used for the prognosis of increasing intima-media thickness.

**Keywords:** atherosclerosis, diagnostic significance, low-density lipoprotein cholesterol, prognostic significance, circulating immune complexes.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

This research was financially supported by Russian Science Foundation (grant № 23-65-10014). The publication has been supported by Immanuel Kant Baltic Federal University.

◀ English

### For citation:

Alexander N. Orekhov, Nikolay A. Orekhov, Andrey V. Omelchenko, Igor A. Sobenin. Cholesterol of low-density lipoprotein-containing circulating immune complexes improves prognosis of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>

### \*Corresponding author:

Prof. Alexander N. Orekhov, 8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation, E-mail: alexandernikolaevichorekhov@gmail.com  
© Alexander N. Orekhov, et al.

## Введение

Атеросклероз представляет собой локальное хроническое воспаление артериальной стенки, приводящее к сердечно-сосудистым катастрофам, наиболее распространенными из которых являются инфаркт миокарда, инсульт и внезапная сердечная смерть. Ранее в крови пациентов с атеросклерозом были обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, содержащие липопротеины низкой плотности (ЛНП-ЦИК) [1]. Была показана корреляция между уровнем холестерина в ЛНП-ЦИК (Хол-ЦИК) и толщиной интима-медиа-слоя сонной артерии (ТИМС), являющейся суррогатным маркером бессимптомного атеросклероза [2]. Также была выявлена высокая диагностическая значимость уровня Хол-ЦИК в крови [3]. Кроме того, была оценена прогностическая значимость этого маркера в отношении развития бессимптомного атеросклероза [2]. В настоящей работе была предпринята попытка улучшить прогностическую значимость Хол-ЦИК путем комбинирования этого маркера с другими показателями.

## Материалы и методы

Были использованы данные исследования, в которое был включен 101 мужчина с бессимптомным каротидным атеросклерозом [4]. У участников исследования на протяжении 1 года ежеквартально оценивали клинические и биохимические показатели, включая Хол-ЦИК и ТИМС. Статистическую значимость различий между группами с различной динамикой ТИМС определяли с использованием статистики Манна-Уитни и непарного двуххвостого t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных, а также тестами хи-квадрат для категориальных переменных, используя программный пакет SPSS 10.1.7. Прогностическую значимость липидных параметров, включая Хол-ЦИК, определяли с использованием статистики хи-квадрат и теста Фишера. Чувствительность и специфичность параметров определяли с использованием анализа ROC-кривых. Для определения прогностической значимости липидных параметров в комбинации с другими клиническими параметрами использовали библиотеку "sklearn" языка программирования Python.

## Результаты

Прогностическую значимость оценивали у 98 участников исследования, у которых на протяжении двух лет оценивались клинические и биохимические характеристики. Алгоритм оценки включал в себя следующие этапы измерения: один раз при включении в исследование и далее каждые 3 месяца в первые 12 месяцев, один раз спустя 18 месяцев и по окончании 24 месяцев наблюдения.

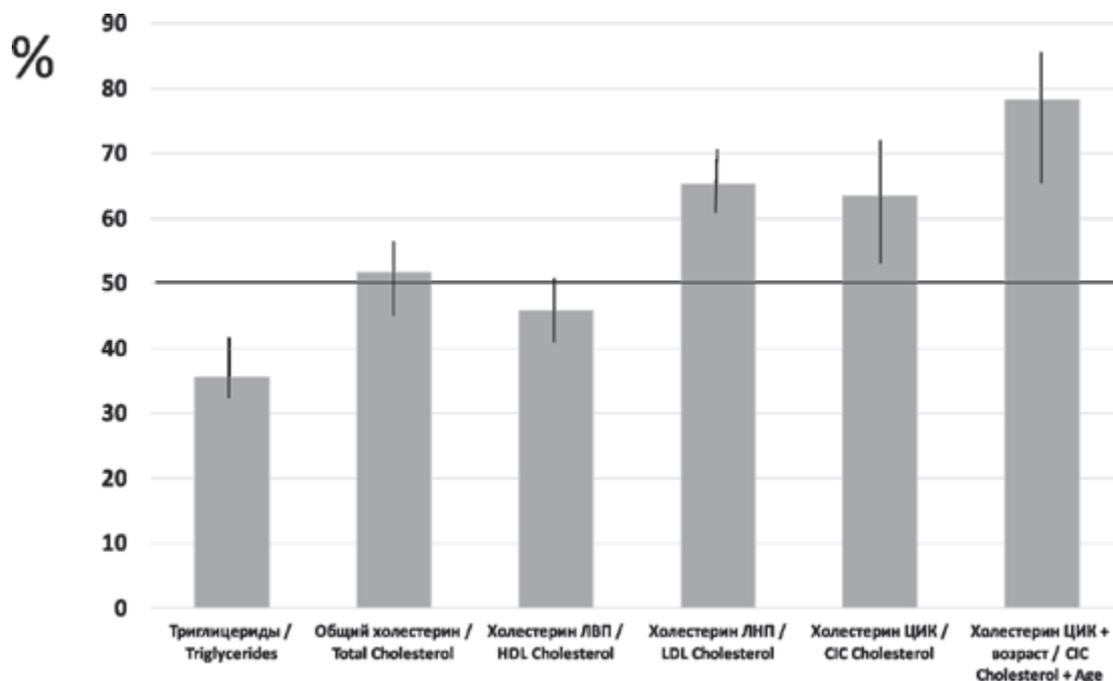
У 52 участников к концу окончания исследования было выявлено увеличение толщины ТИМС по отношению к начальному уровню, у 21 – уменьшение толщины ТИМС по отношению к начальному уровню и у 25 – отсутствие значительных значимых изменений. В соответствии с этим участники исследования были разделены на группы с нормальной, повышенной

ТИМС и с выраженным диффузным утолщением интимы. С помощью анализа ROC-кривой были определены значения дискриминаторов для каждого липидного параметра, что позволило разделить пациентов на группы с низкими и высокими значениями показателей.

Значения Хол-ЦИК ниже дискриминационного порога (16,0 мкг/мл) позволяли прогнозировать отсутствие прогрессирования ТИМС. Холестерин ЛНП и Хол-ЦИК обладали высокой прогностической значимостью сами по себе; показатели холестерин-липопротеидов высокой плотности (Хол-ЛВП), общий холестерин (Хол) и триглицериды (ТГ) не обладали прогностической значимостью (Рисунок 1). Далее были применены модели машинного обучения, используя библиотеку “sklearn” из языка программирования Python: линейная регрессия

**Рисунок 1.** Прогностическая значимость липидных показателей в отношении прогрессирования каротидного атеросклероза.

**Figure 1.** Prognostic significance of lipid parameters with regards to the progression of carotid atherosclerosis.



с алгоритмом кросс-валидации, линейная регрессия с вручную созданными выборками тренировки и теста (3:1) и дерево решений. В результате единственным параметром, улучшавшим прогностическую значимость Хол-ЦИК, был возраст. Хол-ЦИК в комбинации с возрастом имел прогностическую значимость выше, чем Хол-ЛНП и/или Хол-ЦИК по отдельности. При этом возраст не улучшал прогностическую значимость других липидных параметров. Таким образом, Хол-ЦИК обладал более высокой прогностической значимостью, чем другие липидные параметры. Комбинация с возрастом повышала прогностическую значимость Хол-ЦИК с 63,5% до 78,3% (рисунок 1).

## Обсуждение

В этом исследовании мы разработали и использовали несколько математических прогностических моделей, которые позволили достичь высокой точности при минимальном уровне ошибочной классификации. Эти модели смогли предсказать прогрессирование ТИМС у пациентов в течение 3–12 последующих месяцев, при использовании уровня Хол-ЦИК и возраста в качестве прогностических переменных. Следует отметить, что ни возраст, ни уровень ЦИК-ЛНП по отдельности не могут рассматриваться как надежные прогностические маркеры прогрессирования ТИМС у бессимптом-

ных мужчин, по крайней мере, на период наблюдения, охватываемый данным исследованием.

Ранее было установлено, что повышенный уровень Хол-ЦИК является слабым предиктором прогрессирования атеросклероза, наряду с повышенным уровнем общего холестерина и холестерина ЛНП [2, 5]. Однако низкий уровень Хол-ЦИК (ниже 16,0 мкг/мл) был единственным биохимическим показателем, предсказывающим отсутствие прогрессирования ТИМС при прогностической значимости 78,3%, в то время как все остальные обычные показатели липидного профиля не имели никакой прогностической значимости. Однако взаимодействие между Хол-ЦИК и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний не оценивалось; таким образом, настоящее исследование восполняет этот пробел.

В последние десятилетия накопились данные о роли, которую могут играть в атерогенезе циркулирующие иммунные комплексы, содержащие ЛНП. ЛНП-ЦИК могут оказывать прямое атерогенное действие, вызывая накопление липидов и другие связанные с атеросклерозом фенотипические изменения в культивируемых клетках, как это было продемонстрировано в нескольких исследованиях *in vitro* [6–10]. Более того, клинические исследования, в которых использовались повторные измерения ТИМС для оценки прогрессирования ИБС, также показали, что уровень ЛНП-ЦИК является сильным предиктором прогрессирования атеро-

склероза [11, 12]. Было продемонстрировано, что уровень ЛНП-ЦИК действует как предиктор кальцификации коронарных артерий независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Однако до сих пор неясно, является ли ЛНП-ЦИК прямым и независимым игроком в атерогенезе или лишь отражает присутствие модифицированных атерогенных липопротеидов в кровотоке. В любом случае уровень ЛНП-ЦИК может быть потенциальным биомаркером сердечно-сосудистого риска. Далее возникает вопрос, целесообразно ли разрабатывать какие-либо терапевтические подходы для снижения уровня ЛНП-ЦИК в кровообращении? Ответ на этот вопрос очень важен, поскольку аутоантитела к модифицированным липопротеидам могут вырабатываться *in vivo* именно для быстрого удаления и элиминации атерогенных частиц. По крайней мере, использование антител к модифицированным липопротеидам в настоящее время изучается в исследованиях *in vitro* и *in vivo* как перспективный подход к разработке новых альтернативных методов профилактики и лечения атеросклероза [14, 15].

## Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что ЦИК-ЛНП можно использовать в качестве прогностического маркера клинических последствий. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения прогностической значимости и роли в атерогенезе ЦИК-ЛНП в

## Литература:

1. Тертов В.В., Качарава А.Г., Саидян Х.С., Серебренников С.Г., Лякишев А.А., Козлов С.Г., Грацианский Н.А., Рогова Е.М., Бочарова О.И., Орехов А.Н. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы - компонент сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца, обуславливающий её атерогенность // *Кардиология*. 1989;29(8): 35-38.
2. Sobenin IA, Orekhova VA, Melnichenko AA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes have better prognostic value in carotid intima-media thickness progression than other lipid parameters. *Int. J. Cardiol.* 2013;166(3):747-748. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.175..
3. Orekhov AN, Kalenich OS, Tertov VV, Perova NV, Novikov IyD, Lyakishhev AA, Deev AD, Ruda MYa. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Risk.* 1995;2(5):459-466. doi: 10.1177/174182679500200511.
4. Orekhov AN, Sobenin IA, Korneev NV, Kirichenko TV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Balcells M, Edelman ER, Bobryshev YV. Anti-atherosclerotic therapy based on botanicals. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2013;8(1):56-66. doi: 10.2174/18722083113079990008.
5. Sobenin IA, Karagodin VP, Melnichenko AC, Bobryshev YV, Orekhov AN. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis. *J. Clin. Immunol.* 2013;33(2):489-495. doi: 10.1007/s10875-012-9819-4.
6. Tertov VV, Orekhov AN, Sayadyan KS, Serebrennikov SG, Kacharava AG, Lyakishhev AA, Smirnov VN. Correlation between cholesterol content in circulating immune complexes and atherogenic properties of CHD patients' serum manifested in cell culture. *Atherosclerosis.* 1990;81(3):183-189. doi: 10.1016/0021-9150(90)90065-q.
7. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IYu, Pokrovsky SN, Smirnov VN. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler. Thromb.* 1991;11(2):316-326. doi: 10.1161/01.atv.11.2.316.
8. Lopes-Virella MF, Virella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2013;20(10):743-754. doi: 10.5551/jat.19281.
9. Virella G, Wilson K, Elkes J, Hammad SM, Rajab HA, Li Y, Chassereau C, Huang Y, Lopes-Virella M. Immune complexes containing malondialdehyde (MDA) LDL induce apoptosis in human macrophages. *Clin. Immunol.* 2018;187:1-9. doi: 10.1016/j.clim.2017.06.010.
10. Rhoads JP, Lukens JR, Wilhelm AJ, Moore JL, Mendez-Fernandez Y, Kanneganti TD, Major AS. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and FcyR cooperation and is dependent on CARD9. *J. Immunol.* 2017;198(5):2105-2114. doi: 10.4049/jimmunol.1601563.
11. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella

- G; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(2):582-589. doi: 10.2337/db10-0915.
12. Hunt KJ, Baker N, Cleary P, Backlund JY, Lyons T, Jenkins A, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):315-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027.
  13. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lachin J, Nathan D, Virella G; DCCT/ EDIC Research Group. Oxidized LDL immune complexes and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):462-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.012.
  14. Hartley A, Pradeep M, Van den Berg V, Khan AHA, Shah HA, Allaf M, Chow A, Caga-Anan M, Shalhoub J, Koenig W, Fisher M, Haskard DO, Khamis RY. Depletion of homeostatic antibodies against malondialdehyde-modified low-density lipoprotein correlates with adverse events in major vascular surgery. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):271. doi: 10.3390/antiox11020271.
  15. Cavalcante MF, Adorne MD, Turato WM, Kemmerer M, Uchiyama MK, Asbahr ACC, Alves ACS, Farsky SHP, Drewes C, Spatti MC, Kazuma SM, Boss M, Guterres SS, Araki K, Brüne B, Namgaladze D, Pohlmann AR, Abdalla DSP. scFv-Anti-LDL(-)-metal-complex multi-wall functionalized-nanocapsules as a promising tool for the prevention of atherosclerosis progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:652137. doi: 10.3389/fmed.2021.652137.

## References:

1. Tertov VV, Kacharava AG, Saidyan KhS, Serebrennikov SG, Lyakishev AA, Kozlov SG, Gratsianskiy NA, Rogova EM, Bocharova OI, Orekhov AN. Cholesterol-containing circulating immune complexes: an atherogenic component in serum of patients with coronary artery disease // *Kardiologiya*. 1989;29(8):35-38.
2. Sobenin IA, Orekhova VA, Melnichenko AA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes have better prognostic value in carotid intima-media thickness progression than other lipid parameters. *Int. J. Cardiol*. 2013;166(3):747-748. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.175..
3. Orekhov AN, Kalenich OS, Tertov VV, Perova NV, Novikov IyD, Lyakishev AA, Deev AD, Ruda MYa. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Risk*. 1995;2(5):459-466. doi: 10.1177/174182679500200511.
4. Orekhov AN, Sobenin IA, Korneev NV, Kirichenko TV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Balcells M, Edelman ER, Bobryshev YV. Anti-atherosclerotic therapy based on botanicals. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov*. 2013;8(1):56-66. doi: 10.2174/18722083113079990008.
5. Sobenin IA, Karagodin VP, Melnichenko AC, Bobryshev YV, Orekhov AN. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis. *J. Clin. Immunol*. 2013;33(2):489-495. doi: 10.1007/s10875-012-9819-4.
6. Tertov VV, Orekhov AN, Sayadyan KS, Serebrennikov SG, Kacharava AG, Lyakishev AA, Smirnov VN. Correlation between cholesterol content in circulating immune complexes and atherogenic properties of CHD patients' serum manifested in cell culture. *Atherosclerosis*. 1990;81(3):183-189. doi: 10.1016/0021-9150(90)90065-q.
7. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IYu, Pokrovsky SN, Smirnov VN. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler. Thromb*. 1991;11(2):316-326. doi: 10.1161/01.atv.11.2.316.
8. Lopes-Virella MF, Virella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb*. 2013;20(10):743-754. doi: 10.5551/jat.19281.
9. Virella G, Wilson K, Elkes J, Hammad SM, Rajab HA, Li Y, Chassereau C, Huang Y, Lopes-Virella M. Immune complexes containing malondialdehyde (MDA) LDL induce apoptosis in human macrophages. *Clin. Immunol*. 2018;187:1-9. doi: 10.1016/j.clim.2017.06.010.
10. Rhoads JP, Lukens JR, Wilhelm AJ, Moore JL, Mendez-Fernandez Y, Kanneganti TD, Major AS. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and FcyR cooperation and is dependent on CARD9. *J. Immunol*. 2017;198(5):2105-2114. doi: 10.4049/jimmunol.1601563.
11. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella G; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(2):582-589. doi: 10.2337/db10-0915.
12. Hunt KJ, Baker N, Cleary P, Backlund JY, Lyons T, Jenkins A, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):315-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027.
13. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lachin J, Nathan D, Virella G; DCCT/ EDIC Research Group. Oxidized LDL immune complexes and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):462-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.012.
14. Hartley A, Pradeep M, Van den Berg V, Khan AHA, Shah HA, Allaf M, Chow A, Caga-Anan M, Shalhoub J, Koenig W, Fisher M, Haskard DO, Khamis RY. Depletion of homeostatic antibodies against malondialdehyde-modified low-density lipoprotein correlates with adverse events in major vascular surgery. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):271. doi: 10.3390/antiox11020271.
15. Cavalcante MF, Adorne MD, Turato WM, Kemmerer M, Uchiyama MK, Asbahr ACC, Alves ACS, Farsky SHP, Drewes C, Spatti MC, Kazuma SM, Boss M, Guterres SS, Araki K, Brüne B, Namgaladze D, Pohlmann AR, Abdalla DSP. scFv-Anti-LDL(-)-metal-complex multi-wall functionalized-nanocapsules as a promising tool for the prevention of atherosclerosis progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:652137. doi: 10.3389/fmed.2021.652137.

## Сведения об авторах

**Орехов Александр Николаевич**, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

**Вклад в статью:** разработка идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-3318-4681

**Орехов Николай Александрович**, лаборант-исследователь лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии

## Authors

**Prof. Alexander N. Orekhov**, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-3318-4681

**Mr. Nikolay A. Orekhov**, Assistant Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

**Вклад в статью:** анализ полученных данных, написание статьи.

**ORCID:** 0009-0002-1339-2878

**Омельченко Андрей Владимирович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

**Вклад в статью:** сбор данных, анализ полученных данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-4512-4413

**Собенин Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

**Вклад в статью:** разработка идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-0978-6444

Статья поступила: 18.04.2024 г.

Принята в печать: 29.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Contribution:** performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0009-0002-1339-2878

**Dr. Andrey V. Omelchenko**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-4512-4413

**Dr. Igor A. Sobenin**, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-0978-6444

Received: 18.04.2024

Accepted: 29.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.