

## Субпопуляции моноцитов крови у больных с генерализованной гипоксией

Чумакова С.П.<sup>1</sup>, Винс М.В.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1,4</sup>, Азарова Д.А.<sup>1</sup>, Шипулин В.М.<sup>1,2</sup>,  
Пряхин А.С.<sup>2</sup>, Букреева Е.Б.<sup>1</sup>, Буланова А.А.<sup>1</sup>, Кошель А.П.<sup>1,5</sup>, Чурина Е.Г.<sup>1,3</sup>,  
Ситникова А.В.<sup>1</sup>, Гарганеева Н.П.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ РАН)  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>4</sup> Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

<sup>5</sup> Городская клиническая больница (ГКБ) № 3 им. Б.И. Альперовича  
Россия, 634045, г. Томск, ул. Нахимова, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель работы** – установить общие закономерности и особенности дифференцировки моноцитов крови на четыре субпопуляции (классические (CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточные (CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>lo</sup>), неклассические (CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>lo</sup>) и переходные (CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>-</sup>)) при заболеваниях, ассоциированных с циркуляторной и дыхательной гипоксией.

**Материалы и методы.** Обследованы 18 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), 12 больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП), 14 больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 15 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ТБЛ) и 12 здоровых доноров. В цельной крови определяли относительное количество различных субпопуляций моноцитов методом проточной цитометрии. Полученные результаты анализировали статистическими методами.

**Результаты.** Показано, что у больных ХОБЛ определяется увеличение доли классических (80,56 [77,60; 83,55]%) и дефицит промежуточных (10,38 [9,36; 11,26]%), неклассических (6,03 [5,24; 6,77]%) и переходных (2,14 [1,41; 3,92]%) моноцитов в крови по сравнению с группой здоровых доноров ( $p < 0,05$ ). В группах больных с ТБЛ и ИБС обнаруживается повышение количества промежуточных моноцитов (соответственно 26,24 [22,38; 42,88]%) и 25,27 [15,78; 31,39]%) на фоне дефицита переходных клеток (1,77 [1,36; 3,74]%) и 2,68 [2,63; 4,0]%) при нормальном содержании классических и неклассических форм моноцитов ( $p < 0,05$ ). У больных ИКМП снижение численности неклассических моноцитов (до 5,05 [4,08; 6,58]%) сочетается с нормальным содержанием клеток остальных субпопуляций ( $p < 0,05$ ). Установлена взаимосвязь между численностью классических и промежуточных моноцитов у больных ХОБЛ ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), ТБЛ ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,01$ ), ИБС ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ), ИКМП ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** При ХОБЛ, ассоциированной с генерализованной гипоксией, увеличение числа классических моноцитов сочетается с дефицитом остальных их субпопуляций в крови. При ТБЛ и ИБС антигенная стимуляция иммунной системы опосредует ускоренную дифференцировку моноцитов из классических в промежуточные формы при снижении числа переходных клеток

✉ Винс Мария Васильевна, e-mail: wmw\_1991@mail.ru.

вне зависимости от этиологии заболевания (инфекционная или неинфекционная) и вида гипоксии (дыхательная или циркуляторная).

**Ключевые слова:** субпопуляции моноцитов, ишемическая болезнь сердца, ишемическая кардиомиопатия, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, гипоксия.

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 18-015-00160/18) и Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7).

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5046 от 28.11.2016).

**Для цитирования:** Чумакова С.П., Винс М.В., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Чурина Е.Г., Ситникова А.В., Гарганеева Н.П., Новицкий В.В. Субпопуляции моноцитов крови у больных с генерализованной гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 277–285. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-277-285>.

УДК 616.155.33-001.83:612.112.95

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-277-285>

## Subpopulations of blood monocytes in patients with generalized hypoxia

Chumakova S.P.<sup>1</sup>, Vins M.V.<sup>1</sup>, Urazova O.I.<sup>1,4</sup>, Azarova D.A.<sup>1</sup>, Shipulin V.M.<sup>2</sup>,  
Pryakhin A.S.<sup>2</sup>, Bukreeva E.B.<sup>1</sup>, Bulanova A.A.<sup>1</sup>, Koshel A.P.<sup>1,5</sup>, Churina E.G.<sup>1,3</sup>,  
Sitnikova A.V.<sup>1</sup>, Garganeeva N.P.<sup>1</sup>, Novitskiy V.V.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS)  
111A, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk State University (NR TSU)  
36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (TUSUR)  
40, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>5</sup> City Clinical Hospital № 3 named after B.I. Alperovich  
3, Nakhimova Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** of the work is to establish general regularities and features of differentiation of blood monocytes into 4 subpopulations in diseases associated with circulatory and respiratory hypoxia.

**Materials and methods.** 18 patients with ischemic heart disease (IHD), 12 patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP), 14 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 15 patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (PTB) and 12 healthy donors were examined. In whole blood, we determined the relative number of different subpopulations of monocytes by flow cytometry. The results were analyzed by statistical methods.

**Results.** It is shown that an increase in the number of classical (80.56 [77.60; 83.55]%) and the deficit of intermediate (10.38 [9.36; 11.26]%), non-classical (6.03 [5.24; 6.77]%) and transitional (2.14 [1.41; 3.92]%)

monocytes in the blood is determined in patients with COPD when compared with the group of healthy donors ( $p < 0.05$ ). In groups of patients with PTB and IHD, an increase in the number of intermediate monocytes (26.24 respectively [22.38; 42.88] % and 25.27 [15.78; 31.39]%) and the lack of transitional cells (1.77 [1.36; 3.74]% and 2.68 [2.63; 4.0]%) at the normal content of classical and non-classical forms of monocytes ( $p < 0.05$ ) is detected. In patients with ICMP, a decrease in the number of non-classical monocytes (up to 5.05 [4.08; 6.58]%) is combined with the normal cell content of other subpopulations ( $p < 0.05$ ). The interrelation between the number of classical and intermediate monocytes in patients with COPD ( $r = -0.63$ ;  $p < 0.05$ ), PTB ( $r = -0.72$ ;  $p < 0.01$ ), IHD ( $r = -0.59$ ;  $p < 0.05$ ), ICMP ( $r = -0.58$ ;  $p < 0.05$ ) was established.

**Conclusion.** In COPD associated with generalized hypoxia, an increase in the number of classical monocytes is combined with a deficiency of their other subpopulations in the blood. In PTB and IHD, antigenic stimulation of the immune system mediates accelerated differentiation of monocytes from classical to intermediate forms with a decrease in the number of transitional cells regardless of the etiology of the disease (infectious or non-infectious) and the type of hypoxia (respiratory or circulatory).

**Key words:** subpopulations of monocytes, ischemic heart disease, ischemic cardiomyopathy, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, hypoxia.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (No. 18-015-00160/18) and the Council on Grants of the President of the Russian Federation for leading scientific schools (NSH-2690.2018.7).

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee under SSMU (Protocol No. 5046 of 28.11.2016).

**For citation:** Chumakova S.P., Vins M.V., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Koshel A.P., Churina E.G., Sitnikova A.V., Garganeeva N.P., Novitskiy V.V. Subpopulations of blood monocytes in patients with generalized hypoxia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 277–285. <https://doi.org/10.202538/1682-0363-2019-1-277-285>.

## ВВЕДЕНИЕ

Система мононуклеарных фагоцитов активируется при различных заболеваниях, индуцированных как инфекционными, так и неинфекционными агентами. Данные агенты являются чужеродными для организма и, согласно современным представлениям, активируют иммунокомпетентные клетки с помощью нескольких групп молекул: образцов патогенности, или патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), вирусов, бактерий, грибов, простейших и паразитов, которые связываются паттерн-распознающими рецепторами на клетках врожденного иммунитета; антигенов – высокомолекулярных соединений, способных стимулировать лимфоциты после их распознавания антигенспецифическими рецепторами на Т- и В-лимфоцитах; стрессорных молекул – эндогенных молекул, экспрессируемых на мембране клеток организма при опасности повреждения, и образцов опасности (danger-associated molecular patterns, DAMPs) – родственной им группы молекул, сигнализирующих о повреждающем действии

физических, химических, биологических (в том числе инфекционных) факторов. Последние также могут распознаваться клетками врожденного иммунитета, некоторые из них – рецепторами для PAMPs [1, 2].

Недавние исследования показали, что существует опосредованное гипоксией увеличение активации и эмиграции иммунных клеток в очаг кислородного голодания [3]. Гипоксия непосредственно стимулирует наработку индуцируемого гипоксией фактора (HIF-1) в различных клетках организма и активирует моноциты (макрофаги), способные продуцировать провоспалительные цитокины, хемокины, прооксиданты, матриксные металлопротеиназы и другие факторы, усугубляющие тканевое повреждение [4]. Стимуляция процесса миграции клеток может быть вызвана индуцированным гипоксией хемокиновым градиентом или независимым от хемокина, но зависимым от HIF-1 $\alpha$  увеличением локомоторной функции моноцитов (макрофагов) в условиях снижения напряжения кислорода ниже определенного уровня [5].

Данные закономерности гипоксического повреждения дополняются новыми сведениями о функциональной гетерогенности моноцитов. В большинстве источников литературы обсуждается наличие трех фенотипических субпопуляций моноцитов у человека – классических, промежуточных и неклассических клеток. Классические моноциты CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>-</sup> проявляют высокую фагоцитарную активность, первыми эмигрируют из крови в очаг воспаления, где трансформируются в провоспалительные макрофаги [6]. Моноциты CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>lo</sup> известны как промежуточные клетки с провоспалительной активностью, способные секретировать в большом количестве провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ )) [7], индуцировать ангиогенез [8], при патологии повреждать ткани сердца и других органов [9]. Неклассические моноциты с фенотипом CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>lo</sup> являются предшественниками резидентных тканевых макрофагов. Они более эффективны в отношении презентации антигена и секреции IL-1, интерферона альфа (IFN $\alpha$ ) при слабо выраженной способности к фагоцитозу [10]. О субпопуляции переходных моноцитов (CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>-</sup>) известно мало. Предполагается, что они являются триггерами иммунной активации и дифференцируются из классических моноцитов или являются их предшественниками, так как характеризуются низкой экспрессией CD14 [9].

В связи с изложенным выше возникают вопросы о роли гипоксии в дифференцировке моноцитов на субпопуляции, наличии универсальных (типовых) механизмов их созревания при разных заболеваниях, ассоциированных с гипоксией, или же, напротив, уникальности этих процессов для каждой нозологической формы. Широкая распространенность и высокая социальная значимость таких патологий, как хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и туберкулез легких (ТБЛ) [11], обосновывают необходимость углубленного изучения их патогенеза, включая механизмы разнонаправленной дифференцировки вовлеченных в их развитие и прогрессирование клеток, в частности моноцитов.

Целью исследования явилось установление общих закономерностей и особенностей характера дифференцировки моноцитов крови на классические, промежуточные, неклассические и переходные клетки при заболеваниях, ассоциированных с генерализованной (циркуляторной или дыхательной) гипоксией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 59 больных, в том числе пациенты с ХСН, страдающие недостаточностью кровообращения II–III функционального класса по NYHA ( $n = 30$ ): 18 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (15 мужчин и 3 женщины, возраст 52–63 года) и 12 больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП) (11 мужчин и 1 женщина, возраст 49–61 год, фракция выброса левого желудочка <40%, конечный систолический индекс >60 мл/м<sup>2</sup>). Также обследованы 14 больных (9 мужчин и 5 женщин, возраст 48–64 года), страдающих эмфизематозной формой ХОБЛ в стадии ремиссии; 15 больных (11 мужчин и 4 женщины, возраст 42–60 лет) с впервые выявленным инфильтративным ТБЛ до проведения противотуберкулезной терапии. Критериями исключения из исследования считали наличие гематологических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний, вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, острого воспалительного процесса в момент исследования или менее чем за 1 мес до его проведения, отказ от исследования. В контрольную группу вошли 12 человек, находившихся в состоянии относительного здоровья и сопоставимых по полу и возрасту с больными в группах исследования.

У всех обследуемых больных и здоровых доноров утром натощак забирали 5 мл венозной крови, которую стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). В полученной крови определяли относительное количество классических (CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточных (CD14<sup>hi</sup>CD16<sup>lo</sup>), неклассических (CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>lo</sup>) и переходных (CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>-</sup>) моноцитов методом проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр Accuri C6 BD Biosciens, США), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14. Для идентификации моноцитов в цельной крови использовали моноклональные антитела CD14-FITC и CD16-PE (BD Biosciens, США), а также лизирующий раствор (BD Biosciens, США) согласно инструкциям производителя.

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й перцентили  $Me [Q_1-Q_3]$ . С целью проверки нулевой гипотезы при сравнении независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена  $r$ . Результаты статистического анализа считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных наиболее значительные изменения субпопуляционного состава

ва моноцитов отмечались у пациентов с ХОБЛ, у которых отмечались увеличение численности классических и дефицит остальных субпопуляций моноцитов в крови (таблица). Подобную реакцию моноцитарно-макрофагальной системы можно объяснить патогенезом заболевания, функциональной ролью классических моноцитов и закономерностями дифференцировки этих клеток. Поскольку основной функцией классических моноцитов является фагоцитоз [12], а главным этиологическим фактором ХОБЛ – мелкодисперсные частицы [13], то увеличение количества классических моноцитов вполне закономерно и отражает состоятельность моноцитопоза при ХОБЛ. Предполагается, что созревание моноцитов происходит последовательно: классические моноциты дифференцируются в промежуточные, а затем в неклассические клетки [14]. В настоящем исследовании это подтверждается отрицательной корреляцией между численностью классических и промежуточных моноцитов

( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ) у больных ХОБЛ. При этом снижение численности промежуточных и неклассических моноцитов при ХОБЛ, вероятно, является следствием блокирования процесса завершения дифференцировки классических клеток в другие их формы.

У больных ТБЛ, как и у пациентов с ИБС, обнаруживался избыток промежуточных моноцитов на фоне дефицита переходных клеток при нормальном содержании классических и неклассических моноцитов. Однотипность характера дифференцировки моноцитов при таких столь различных заболеваниях можно объяснить развитием воспаления и гипоксии – типовых патологических процессов, ассоциированных с альтерацией [15]. Известно, что промежуточные моноциты являются провоспалительными, так как активно синтезируют IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  [16]. Между тем воспаление и гипоксия имеют место и при ХОБЛ, но субпопуляционный состав моноцитов крови у этих больных иной (см. таблицу).

Т а б л и ц а  
T a b l e

Субпопуляция моноцитов Monocyte subpopulations	Группа обследуемых лиц Group of surveyed persons				
	ИКМП ICMP	ИБС CHD	ХОБЛ COPD	ТБЛ Pulmonary TB	Здоровые доноры Healthy donors
Классические моноциты CD14 <sup>hi</sup> CD16 <sup>-</sup> Classical monocytes CD14 <sup>hi</sup> CD16 <sup>-</sup>	57,77 [46,35; 79,76] $p = 0,682$	57,23 [49,60; 66,42] $p = 0,155$	80,56 [77,60; 83,55] $p = 0,013$	58,55 [47,21; 70,74] $p = 0,712$	67,75 [64,34; 70,65]
Промежуточные моноциты CD14 <sup>hi</sup> CD16 <sup>lo</sup> Intermediate monocytes CD14 <sup>hi</sup> CD16 <sup>lo</sup>	25,06 [4,96; 42,31] $p = 0,813$	25,27 [15,78; 31,39] $p = 0,038$	10,38 [9,36; 11,26] $p = 0,42$	26,24 [22,38; 42,88] $p = 0,004$	14,36 [12,06; 14,98]
Неклассические моноциты CD14 <sup>lo</sup> CD16 <sup>lo</sup> Nonclassical monocytes CD14 <sup>lo</sup> CD16 <sup>lo</sup>	5,05 [4,08; 6,58] $p = 0,019$	9,10 [6,02; 17,93] $p = 0,762$	6,03 [5,24; 6,77] $p = 0,011$	9,83 [6,67; 14,50] $p = 0,906$	10,07 [9,34; 13,84]
Переходные моноциты CD14 <sup>lo</sup> CD16 <sup>-</sup> Transitional monocytes CD14 <sup>lo</sup> CD16 <sup>-</sup>	6,03 [3,58; 10,89] $p = 0,815$	2,68 [2,63; 4,09] $p = 0,027$	2,14 [1,41; 3,92] $p = 0,032$	1,77 [1,36; 3,74] $p = 0,009$	6,80 [5,03; 6,87]

Примечание. ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ТБЛ – туберкулез легких,  $p$  – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению со здоровыми донорами.

Note. ICMP – ischemic cardiomyopathy, CHD – ischemic heart disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary TB – pulmonary tuberculosis,  $p$  – the level of statistical significance of differences in indicators compared with healthy donors.

По всей видимости, для детерминации созревания моноцитов имеет значение сам факт антигенной природы флоггена независимо от того, является он инфекционным или нет. Туберкулезная инфекция характеризуется проникновением в организм и размножением *Mycobacterium*

*tuberculosis*, имеющих PAMPs и антигенные детерминанты [15, 17]; атеросклероз коронарных артерий вызван реакцией иммунокомпетентных клеток на модифицированные липопротеины низкой плотности – высокомолекулярные соединения, приобретающие свойства аутоантигенов в результате их

пероксидации, гликозилирования, десИАлирования, фрагментации апопротеина В100 и др. [18]. Известно, что они, также как и РAMPs микроорганизмов, могут распознаваться scavenger-рецепторами моноцитов (макрофагов) и дендритных клеток [1, 19], стимулируя синтез провоспалительных цитокинов при ИБС [20]. Считается, что иммунную функцию взаимодействия с Т-лимфоцитами осуществляют промежуточные моноциты [16], в связи с чем, видимо, их численность возрастает у больных ИБС и пациентов с ТБЛ (см. таблицу). При этом содержание классических моноцитов отрицательно коррелирует с долей промежуточных клеток в крови как у больных с ТБЛ ( $r = -0,72; p < 0,01$ ), так и у пациентов с ИБС ( $r = -0,59; p < 0,05$ ). Развитие ХОБЛ, напротив, индуцировано поступлением в бронхи мелкодисперсных частиц чаще всего неорганического происхождения (дым, профессиональные вредности), представляющих собой факторы, вызывающие в организме экспрессию DAMPs [1, 21]. Возможно, при ХОБЛ в борьбе с инородными объектами эффективными оказываются активно фагоцитирующие клетки, что и вызывает увеличение численности классических моноцитов как путем блокирования их созревания в промежуточные клетки, так и вследствие ускоренной дифференцировки переходных моноцитов в классические (см. таблицу).

Наименее существенные отклонения субпопуляционного состава моноцитов крови от нормы отмечались у больных ИКМП, страдающих, как и пациенты с ИБС, хронической сердечной недостаточностью, у которых отмечалось снижение только числа неклассических моноцитов. Согласно современным представлениям, в основе ИКМП лежат эндотелиальная дисфункция и нарушение сосудистого тонуса мелких коронарных артерий с развитием практически тотальной ишемии миокарда [22]. Данный процесс, вероятно, не сопровождается образованием в организме видоизмененных аутологических субстанций со свойствами антигенов, что объясняет нормальное содержание промежуточных моноцитов в крови у больных ИКМП. Между тем численность этих клеток проявляла отчетливую тенденцию к увеличению и отрицательно коррелировала с долей классических моноцитов в крови ( $r = -0,58; p < 0,05$ ), что может быть связано со способностью гипоксии индуцировать синтез провоспалительных цитокинов [4, 5]. Вероятной причиной дефицита неклассических моноцитов в крови у больных ИКМП может быть реципрокное угнетение на фоне воспалительной реакции синтеза противовоспалительных цитокинов, к числу которых

относится IL-4, способный усиливать экспрессию CD16 и угнетать экспонирование CD14 на моноцитах [23].

Еще одной особенностью больных ИКМП было нормальное содержание переходных моноцитов в крови при дефиците неклассических клеток в отличие от других групп пациентов, у которых отмечалась недостаточность переходных клеток на фоне увеличения численности моноцитов другой субпопуляции – промежуточных (при ИБС и ТБЛ) или классических (при ХОБЛ) (см. таблицу). Возможно, переходные моноциты являются предшественниками указанных субпопуляций моноцитов. Данную закономерность позволяет предположить анализ субпопуляционного состава моноцитов у здоровых доноров, в организме которых структурно-функциональное состояние клеток моноцитарно-макрофагальной системы соответствует физиологическому уровню. Так, у здоровых лиц отмечалось наличие отрицательных взаимосвязей между содержанием переходных и классических моноцитов ( $r = -0,60; p < 0,05$ ), а также численностью классических и неклассических клеток ( $r = -0,58; p < 0,05$ ) в крови. При этом корреляция между классическими и промежуточными моноцитами у здоровых доноров, как и у пациентов групп исследования, отсутствовала. Следовательно, в норме переходные моноциты, вероятно, дифференцируются в классические, а затем в неклассические клетки. При заболеваниях, связанных с усилением фагоцитарной активности моноцитов (макрофагов) на фоне генерализованной гипоксии, классические моноциты могут изменять свою численность за счет популяции промежуточных моноцитов. При стимуляции моноцитарно-макрофагальной системы модифицированными липопротеинами (при ИБС) и *Mycobacterium tuberculosis* (при ТБЛ) усиливается созревание классических моноцитов в промежуточные формы, а при патологии, вызванной воздействием экзогенных факторов, не являющихся РAMPs и антигенами (при ХОБЛ), напротив, блокируется. В обоих случаях это влечет ускоренное созревание переходных моноцитов в другие их субтипы, в результате чего содержание переходных форм клеток в крови снижается (см. таблицу). Изолированное влияние гипоксии на дифференцировку моноцитов, по данным настоящего исследования, однозначно определить нельзя, но, возможно, оно связано с угнетением созревания неклассических моноцитов из промежуточных и классических клеток, ввиду чего содержание переходных моноцитов в крови, как их предшественников, у больных ИКМП сохраняется в норме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие генерализованной гипоксии в организме человека индуцирует разные формы реагирования моноцитарно-макрофагальной системы в зависимости от природы этиологического фактора. Действие экзогенных факторов физической или химической природы вызывает увеличение численности классических моноцитов в сочетании с формированием дефицита остальных их субпопуляций в крови. PAMPs-опосредованная и антигенная стимуляция иммунной системы запускает универсальную форму реагирования процессов дифференцировки клеток врожденного иммунитета в виде ускоренной генерации моноцитов из классических в промежуточные формы на фоне снижения численности переходных клеток, что характерно для патологии как инфекционного, так и неинфекционного генеза вне зависимости от вида гипоксии – дыхательной или циркуляторной. Изолированное влияние гипоксии на дифференцировку моноцитов, возможно, опосредовано медиаторным ответом тканей, находящихся в состоянии кислородного голодания, и может выражаться в уменьшении численности неклассических моноцитов в крови, что требует дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 5: 312–318. [Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunology*, 2015; 5: 312–318 (in Russ.)].
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752. [Jarilin A.A. Immunology. M.: Geotar-Media Publ., 2010: 752 (in Russ.)].
3. Hollander A.P., Corke K.P., Freemont A.J., Lewis C.E. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha by macrophages in the rheumatoid synovium: implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1540–1544. DOI: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1540::AID-ART277>3.0.CO;2-7.
4. Belton M., Brilha S., Manavaki R., Mauri F., Nijran K., Hong Y.T., Patel N.H., Dembek M., Tezera L., Green J., Moores R., Aigbirio F., Al-Nahhas Adil, Fryer T.D., Elkington P.T., Friedland J.S. Hypoxia and tissue destruction in pulmonary TB. *Thorax*. 2016; 71 (12): 1145–1153. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207402.
5. Hulsmans M., Sam F., Nahrendorf M. Monocyte and Macrophage Contributions to Cardiac Remodeling. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2016; 93: 149–155. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.015.
6. Semba H., Takeda N., Isagawa T., Sugiura Y., Honda K., Wake M. HIF-1alpha-PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity. *Nat. Commun*. 2016; 7: 11635. DOI: 10.1038/ncomms11635.
7. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Субпопуляционный состав моноцитов – прогностический маркер тяжелых осложнений системного воспалительного ответа после операции коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014; 4: 5–12. [Matveeva V.G., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. Subpopulation of monocytes is a prognostic marker of severe complications of a systemic inflammatory response after coronary artery bypass surgery. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2014; 4: 5–12 (in Russ.)].
8. Barisionea C., Garibaldia S., Ghigliottia G., Fabbia P., Altieria P., Casalea M., Spallarossaa P., Berteroa G., Balbia M., Corsigliab L., Brunellia C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Dis. Marker*. 2010: 115–124. DOI: 10.3233 / DMA-2010-0691.
9. Loems Ziegler-Heitbrock, Thomas P.J. Hofer. Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets. *Front. Immunol*. 2013; 4: 23. DOI: 10.3389 / fimmu.2013.00023.
10. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol*. 1997; 79: 1426–1430.
11. Ханин А.А., Кравец С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 6: 60–70. [Khanin A.L., Kravets S.L. Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an actual problem in real practice (literature review). *Bulletin of Modern Clinical Medic*. 2017; 6: 60–70. (in Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70.
12. Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. Development of monocytes, macrophages and dendritic cells. *Science (New York, NY)*. 2010; 327 (5966): 656–661. DOI: 10.1126/science.1178331.
13. Мальхин Ф.Т., Косторная И.В. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких. *Архив патологии*. 2016; 78 (1): 42–50. [Malykhin F.T., Kostorna I.V. Morphological changes in the respiratory system in chronic obstructive pulmonary disease. *Archive of Pathology*. 2016; 78 (1): 42–50. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/patol201678142-50.
14. Wacleche V.S., Tremblay C.L., Routy J.-P., Ancuta P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses*. 2018; 10 (2): 65. DOI: 10.3390/v10020065.
15. Новицкий В.В., Воронкова О.В., Уразова О.И., Стрелис А.К., Ткаченко С.Б., Серебрякова В.А., Земляная Н.А., Пирогова Н.П., Филинюк О.В., Шилько Т.А. К вопросу о патологии иммунитета при туберкулезе легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008; 1: 15–18. [Novitskiy V.V., Voronkova O.V., Urazova O.I., Strelis A.K., Tkachenko S.B., Serebryakova V.A., Zemlyanaya N.A., Pirogova N.P., Filinyuk O.V., Shilko T.A. To the question of the pathology of immunity in pulmonary tuberculosis.

- Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2008; 1: 15–18 (in Russ.)].
16. Rojas J., Salazar J., Martnez M.S., Palmar J., Bautista J., Chávez-Castillo M., Gymez A., Bermúdez V. Macrophage Heterogeneity and Plasticity: Impact of Macrophage Biomarkers on Atherosclerosis. *Scientifica*. 2015; 2015: 851252. DOI: 10.1155/2015/851252.
  17. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Хасанова Р.Р., Кошкина А.А., Чурина Е.Г. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние *M. tuberculosis* на течение иммунного ответа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 3: 79–86. [Esimova I.E., Urazova O.I., Novitsky V.V., Hasanova R.R., Koshkina A.A., Churina E.G. Causes of dysregulation of the immune response in pulmonary tuberculosis: the effect of *M. tuberculosis* on the course of the immune response. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 3: 79–86 (in Russ.)].
  18. Bjornheden T., Levin M., Evaldsson M., Wiklund O. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 870–876.
  19. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология*. 2011. 6 (13): 557–568. [Chereshnev V.A., Chereshneva M.V. Immunological mechanisms of local inflammation. *Med. Immunol.* 2011; 6 (13): 557–568 (in Russ.)].
  20. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардикова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 260–268. [Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Novitsky V.V., Khardikova S.A. Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 260–268. (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268.
  21. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease • 12: New treatments for COPD. *Thorax*. 2003; 58: 803–808. DOI: 10.1136/thorax.58.9.803.
  22. Esper R.J. Hypertension arterial mechanics and other issues. *Revista Argentina de Cardiologia*. 2011; 79 (4): 13.
  23. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Чернова М.Н. Динамика CD14+CD16+ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (4–5): 391–398. [Matveeva V.G., Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Grigoriev E.V., Chernova M.N. Dynamics of CD14+CD16+ subpopulations of monocytes in uncomplicated systemic inflammatory response in the perioperative period of coronary shunting. *Medical Immunology*. 2012; 14 (4–5): 391–398 (in Russ.)].

## Вклад авторов

Чумакова С.П. – разработка дизайна исследования, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования и их интерпретация, написание и оформление текста рукописи. Винс М.В. – пробоподготовка биоматериала, выполнение метода проточной цитометрии, написание и оформление текста рукописи. Уразова О.И. – материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов, написание текста рукописи. Азарова Д.А. – взаимодействие с пациентами и здоровыми донорами, пробоподготовка биоматериала, поиск литературы. Шипулин В.М. – консультирование по вопросам планирования исследования и интерпретации результатов. Прякин А.С. – взаимодействие с кардиологическими пациентами, обеспечение клинического материала, поиск литературы. Букреева Е.Б. – обеспечение взаимодействия с пациентами, консультирование по вопросам интерпретации результатов. Буланова А.А. – взаимодействие с пациентами, участие в сборе и подготовке биоматериала, поиск литературы. Кошель А.П. – обеспечение клинического материала, консультирование по вопросам планирования исследования. Гарганеева Н.П. – консультирование по вопросам интерпретации результатов. Чурина Е.Г. – консультирование и интерпретация результатов. Ситникова А.В. – поиск и анализ литературы. Новицкий В.В. – консультирование по вопросам интерпретации результатов, корректировка текста рукописи.

## Authors contribution

Chumakova S.P. – design of research, analysis of literature, statistical processing of research results and their interpretation, writing and design of the text of the manuscript. Vins M.V. – Sample preparation of biomaterial, performance of flow cytometry method, writing and design of manuscript text. Urazova O.I. – material and technical support of laboratory studies, interpretation of results, writing the text of the manuscript. Azarova D.A. – interaction with patients and healthy donors, sample preparation of biomaterial, literature search. Shipulin V.M. – advice on research planning and interpretation of results. Pryakhin A.S. – interaction with cardiac patients, provision of clinical material, literature search. Bukreeva E.B. – providing interaction with patients, counseling on the interpretation of results. Bulanova A.A. – interaction with patients, participation in the collection and preparation of biomaterial, literature search. Koshelev A.P. – providing clinical material, research planning advice. Churina E.G. – consultation and interpretation of results. Sitnikova A.V. – literature search and analysis. Garganeeva N.P. – advice on the interpretation of results. Novitsky V.V. – counseling on the interpretation of results, the correction of the text of the manuscript.

**Сведения об авторах**

**Чумакова Светлана Петровна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

**Винс Мария Васильевна**, аспирант, ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

**Уразова Ольга Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

**Азарова Дарья Александровна**, соискатель, СибГМУ, г. Томск.

**Шипулин Владимир Митрофанович**, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, науч. руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН; профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1956-0692.

**Пряхин Андрей Сергеевич**, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, г. Томск.

**Букреева Екатерина Борисовна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7699-5492.

**Буланова Анна Александровна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2600-1621.

**Кошель Андрей Петрович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, СибГМУ, ГКБ № 3 им. Б.И. Альперовича, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5337-3183.

**Чурина Елена Георгиевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра органической химии, НИ ТГУ; вед. науч. сотрудник, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8509-9921.

**Ситникова Анжелика Владимировна**, аспирант, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

**Гарганеева Наталья Петровна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7353-7154.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Винс Мария Васильевна**, e-mail: wmw\_1991@mail.ru.

**Authors information**

**Chumakova Svetlana P.**, DM, Professor, Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

**Vins Maria V.**, Post-graduate Student, Assistant, Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Urazova Olga I.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

**Azarova Daria A.**, Post-graduate Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Shipulin Vladimir M.**, DM, Professor, Honored Scientist of Russia, Scientific Head of the Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC; Professor, Division of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1956-0692.

**Pryakhin Andrey S.**, Post-graduate Student, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation.

**Bukreeva Ecatherina B.**, DM, Professor, Division of Internal Diseases Propaedeutic with the Therapy Course of Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7699-5492.

**Bulanova Anna A.**, PhD, Assistant, Division of Internal Diseases Propaedeutic with the Therapy Course of Pediatric Faculty, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2600-1621.

**Koshel Andrey P.**, DM, Professor, Head of Surgery Division with Course of Mobilization Preparation and Disaster Medicine, SSMU; Chief Doctor of the Clinical Hospital № 3 named after B.I. Alperovich, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5337-3183.

**Churina Elena G.**, DM, Professor, Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Organic Chemistry Department, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8509-9921.

**Sitnikova Anzhelika V.**, Post-graduate Student, Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Garganeeva Natalia P.**, DM, Professor, Division of General Medical Practice and Outpatient Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID ID in 0000-0002-7353-7154.

**Novitskiy Vyacheslav V.**, DM, Professor, Academician of RAS, Honored Scientist of Russia, Professor of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Vins Maria V.**, e-mail: wmw\_1991@mail.ru.

Received 12.10.2018

Accepted 17.12.2018

Поступила в редакцию 12.10.2018

Подписана в печать 17.12.2018