

УДК 616.12-005.4-06:[616.155.33:616-018.46]-079.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-120-131>

Дифференциация и субпопуляционный состав VEGFR2⁺ моноцитов крови и костного мозга при ишемической кардиомиопатии

Чумакова С.П.¹, Уразова О.И.^{1,2}, Шипулин В.М.³, Денисенко О.А.^{1,4}, Кононова Т.Е.¹,
Невская К.В.¹, Андреев С.Л.³

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

² Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

⁴ Томский региональный центр крови
Россия, 634045, г. Томск, ул. Вершинина, 45

РЕЗЮМЕ

Цель: установить нарушения дифференцировки и субпопуляционного состава VEGFR2⁺ моноцитов в крови и костном мозге во взаимосвязи с особенностями цитокинового профиля крови и костного мозга у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

Материалы и методы. В исследование вошли 74 больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (30 и 44 человека соответственно), и 18 здоровых доноров. У всех больных ИБС забор периферической крови производился непосредственно перед операцией коронарного шунтирования, а костного мозга – из разреза грудины во время операции. У здоровых доноров забирали только периферическую кровь. В костном мозге и крови методом проточной цитофлуориметрии определяли численность VEGFR2⁺ моноцитов (CD14⁺VEGFR2⁺ клеток) и их иммунофенотипов CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺, методом иммуноферментного анализа регистрировали концентрацию VEGF-A, TNF α , M-CSF, IL-13, а также содержание MCP-1 (только в крови) и соотношение M-CSF/IL-13 (только в костном мозге).

Результаты. Содержание CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в крови у больных ИБС без кардиомиопатии и с ИКМП было выше нормы из-за большей численности CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ форм. В костном мозге у больных ИКМП содержание CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ и CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ форм было ниже, чем у больных ИБС без кардиомиопатии, а количество CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ клеток соответствовало их числу в группе сравнения. Вне зависимости от наличия ИКМП при ИБС в крови отмечалась высокая концентрация TNF α , нормальный уровень VEGF-A и IL-13; при ИБС без кардиомиопатии – избыток MCP-1 и дефицит M-CSF в крови. В костном мозге концентрация VEGF-A, TNF α , M-CSF, IL-13 была сопоставимой между группами больных на фоне снижения M-CSF/IL-13 у пациентов с ИКМП.

Заключение. В отличие от ИБС без кардиомиопатии при ИКМП не формируется избыток VEGFR2⁺ моноцитов и MCP-1 в крови, что затрудняет активную миграцию CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ клеток из миелоидной ткани, а снижение M-CSF/IL-13 в костном мозге нарушает дифференцировку остальных форм VEGFR2⁺ моноцитов, препятствуя репарации сосудов.

✉ Чумакова Светлана Петровна, chumakova_s@mail.ru

Ключевые слова: моноциты, прогениторные эндотелиальные клетки, репарация сосудов, костный мозг, цитокины, ишемическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет грантов Российского научного фонда (проект № 22-25-00821) и (проект № 22-25-20038), а также средств Администрации Томской области (договор с РОО «ТПС» № 22-04 от 28.06.2022 в рамках реализации регионального проекта РНФ № 22-25-20038).

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследования одобрены локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5046 от 28.11.2016).

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Денисенко О.А., Кононова Т.Е., Невская К.В., Андреев С.Л. Дифференциация и субпопуляционный состав VEGFR2⁺ моноцитов крови и костного мозга при ишемической кардиомиопатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-120-131>.

Differentiation and subpopulation composition of VEGFR2⁺ cells in the blood and bone marrow in ischemic cardiomyopathy

Chumakova S.P.¹, Urazova O.I.^{1,2}, Shipulin V.M.³, Denisenko O.A.^{1,4}, Kononova T.E.¹, Nevskaya K.V.¹, Andreev S.L.³

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (TUSUR)
40, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

⁴ Tomsk Regional Blood Center
45, Vershinina Str., Tomsk, 634045, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify disturbances of differentiation and subpopulation composition of VEGFR2⁺ cells in the blood and bone marrow associated with the features of the cytokine profile in the blood and bone marrow in patients with coronary artery disease (CAD) with and without ischemic cardiomyopathy (ICM).

Materials and methods. The study included 74 patients with CAD with and without ICM (30 and 44 people, respectively) and 18 healthy donors. In all patients with CAD, peripheral blood sampling was performed immediately before coronary artery bypass grafting, and bone marrow samples were taken during the surgery via a sternal incision. In the healthy donors, only peripheral blood sampling was performed. In the bone marrow and blood samples, the number of VEGFR2⁺ cells (CD14⁺VEGFR2⁺ cells) and their immunophenotypes CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺, and CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ was determined by flow cytometry. Using enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of VEGF-A, TNF α , M-CSF, and IL-13, as well as the content of MCP-1 (only in the blood) and the M-CSF / IL-13 ratio (only in the bone marrow) were determined.

Results. The content of CD14⁺VEGFR2⁺ cells in the blood of CAD patients with and without ICM was higher than normal values due to the greater number of CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺, and CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺. In the bone marrow of the patients with ICM, the content of CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺, and CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ was lower than in patients with CAD without ICM, and the number of CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺ cells corresponded to that in the controls. Regardless of the presence of ICM in CAD, a high concentration of TNF α and normal levels of VEGF-A and IL-13 were observed in the blood. In CAD without ICM, an excess of MCP-1 and deficiency of M-CSF were revealed in the blood. In the bone marrow, the levels of

VEGF-A, TNF α , M-CSF, and IL-13 were comparable between the groups of patients against the background of a decrease in the M-CSF / IL-13 ratio in the patients with ICM.

Conclusion. Unlike CAD without cardiomyopathy, in ICM, no excess of VEGFR2⁺ cells and MCP-1 in the blood is observed, which hinders active migration of CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ cells from the myeloid tissue, and a decrease in the M-CSF / IL-13 ratio in the bone marrow disrupts differentiation of other forms of VEGFR2⁺ cells, preventing vascular repair.

Keywords: endothelial progenitor cells, monocytes, bone marrow, cytokines, vascular repair, ischemic cardiomyopathy, coronary artery disease

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grants (project No. 22-25-00821 and project No. 22-25-20038) and funds from the Administration of the Tomsk region.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 5046 of 28.11.2016).

For citation: Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Denisenko O.A., Kononova T.E., Nevskaya K.V., Andreev S.L. Differentiation and subpopulation composition of VEGFR2⁺ cells in the blood and bone marrow in ischemic cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-120-131>.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) является осложненной формой хронической ишемической болезни сердца (ИБС) и служит одной из наиболее частых причин смертности во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. ИКМП характеризуется дилатацией камер сердца, гипертрофией (преимущественно левого желудочка) и снижением насосной функции сердца с формированием хронической сердечной недостаточности [2]. Считается, что в основе развития ИКМП лежит нарушение сократительной функции миокарда вследствие коронарной микрососудистой дисфункции, которая является триггером распространенной ишемии и гибернации миокарда, некроза и апоптоза кардиомиоцитов с последующим фиброзированием и ремоделированием желудочков [1, 2]. Известно, что эндотелий играет важную роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, модулируя тонус сосудов, гемокоагуляцию, обмен жидкости и растворенных веществ, а также воспаление и ангиогенез [3–5].

При этом в литературе эндотелиальная дисфункция рассматривается в основном как дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных стимулов, а процессам регенерации эндотелия не уделяется должного внимания. Между тем нарушение репарации эндотелия может быть важным патогенетическим фактором ИКМП, что обосновывает изучение механизмов дифференциации и миграции прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) при данной патологии.

В основном ПЭК присутствуют в костном мозге, созревая из гемопоэтических стволовых клеток, но также могут быть выделены из периферической крови и стенок сосудов [6, 7]. На всех этапах дифференцировки эндотелиальные клетки, в том числе ПЭК, экспрессируют рецептор 2-го типа для VEGF (VEGFR2), который ассоциирован с тирозинкиназой и является основным активатором ангиогенеза, поскольку фосфорилирование его домена Y1175 активирует пролиферацию, а Y951 и Y1214 доменов – миграцию клеток [8]. Установлено, что под воздействием проангиогенных стимулов мононуклеарные клетки крови *in vitro* могут приобретать эндотелиальные маркеры и морфологию эндотелиоцитов [7], что указывает на их смешанный фенотип и позволяет предположить актуальность исследования моноцитарных VEGFR2⁺ клеток (CD14⁺VEGFR2⁺-клеток), относящихся к ранним ПЭК, имеющим слабую экспрессию CD34 [9, 10]. В литературе описана субпопуляционная принадлежность CD14⁺VEGFR2⁺ клеток к различным иммунофенотипам моноцитов (классические CD14⁺⁺CD16⁻, промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺, неклассические CD14⁺CD16⁺⁺ и переходные CD14⁺CD16⁻) у здоровых доноров [11], однако информация об изменениях соотношения субпопуляций CD14⁺VEGFR2⁺ клеток при сердечно-сосудистой патологии не встречается.

Известно, что в норме эндотелиальные клетки-предшественницы являются очень малочисленной популяцией в крови, но при повреждении или гипоксии ПЭК мобилизуются из костного мозга

под действием цитокинов и привлекаются в зону повреждения [12]. В модели ангиогенеза на мышях S.K. Chauhan и соавт. (2015) идентифицировали моноклеарные клетки, экспрессирующие протеин-тирозинкиназу 7 и VEGFR2 (как потомки субпопуляции моноцитов-макрофагов, располагающихся в периваскулярной области формирующихся *de novo* сосудов), а также экспрессирующие маркеры перититов и секретирующие ангиопоэтин-1 и другие проангиогенные факторы [13].

Процесс мобилизации ПЭК активируется несколькими цитокинами: фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцируемым гипоксией фактором 1 (HIF-1), интерлейкином (IL) 6 [14, 15], моноцитарным хемотаксическим протеином (MCP) 1 [15, 16], фактором некроза опухоли α (TNF α) [6], колониестимулирующим фактором макрофагов (M-CSF) [17]. При этом не исключено, что увеличение численности ПЭК в крови может быть связано и с интенсификацией их дифференциации в миелоидной ткани. M-CSF, IL-6 и TNF α могут быть вовлечены в процесс созревания ПЭК как провоспалительные цитокины, стимулирующие созревание клеток моноцитарного ряда [18], а VEGF – как цитокин, имеющий специфические рецепторы на мембране ПЭК [10, 13]. Кроме того, негативное влияние на миелопоэз могут оказывать противовоспалительные цитокины, а именно продуцируемый T-регуляторными клетками (Treg) IL-13, который индуцирует секрецию IL-10 макрофагами [19].

Примечательно, что информация о влиянии цитокинов на дифференциацию ПЭК и о содержании моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов CD14⁺VEGFR2⁺ в костном мозге или крови у больных ИКМП в литературе не встречается. Не описаны изменения субпопуляционной принадлежности ПЭК к различным иммунофенотипам моноцитов при ИБС, осложненной и неосложненной ИКМП. Между тем выявление характерных для ИКМП девиаций выше названных показателей и понимание роли цитокинов в дифференциации и миграции ПЭК при ИБС могло бы стать залогом успешного лечения ИКМП.

Цель: установить нарушения дифференцировки и субпопуляционного состава VEGFR2⁺ моноцитов в крови и костном мозге во взаимосвязи с особенностями цитокинового профиля крови и костного мозга у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное, контролируемое (случай – контроль), одноцентровое, наблюдательное исследование с участием 74 больных ИБС со стенокардией напряжения II–IV функционального класса

и недостаточностью кровообращения II–III класса по NYHA, страдающих ИКМП (27 мужчин и 3 женщины, возраст 61,0 [56,0; 64,0] лет) и не страдающих ИКМП (36 мужчин и 8 женщин, возраст 64,0 [59,5; 68,0] лет), имеющих инфаркт миокарда в анамнезе. Группу сравнения составили 18 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с когортами пациентов.

Критериями диагностики ИКМП являлись следующие показатели: фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острый инфаркт миокарда или реваскуляризация в анамнезе, стеноз $\geq 75\%$ левой основной или проксимальной части левой нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардальных сосудов [20]. Больные не имели достоверных отличий по величине функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности, частоте встречаемости гипертонической болезни (III стадия), заболеваний желудочно-кишечного тракта и легких. Но у пациентов с ИКМП определялась большая частота хронических нарушений мозгового кровообращения (у 90 против 59,09%, $p = 0,023$), у больных ИБС без кардиомиопатии – сахарного диабета 2-го типа (у 31,82 против 6,67%, $p = 0,046$). Критериями исключения больных из исследования считали наличие аутоиммунных заболеваний, аллергического процесса в стадии обострения, опухолевого процесса, гипопластической, B₁₂- или фолиевоедефицитной анемий, лейкозов и других гематологических заболеваний и синдромов, хронических инфекций (вирусных гепатитов, сифилиса, ВИЧ-инфекции), проведение до операции курсов лечения железосодержащими препаратами, эритропоэтиновой или иммуносупрессивной терапии и наличие острых инфекционных заболеваний менее чем за 3 нед до операции, а также отказ пациента от исследования.

Пациентам была проведена операция коронарного шунтирования в сочетании с реконструкцией полости левого желудочка в условиях искусственного кровообращения на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. На дооперационном этапе больным ИБС обеих групп исследования проводилось сходное лечение лекарственными средствами: антиангинальная терапия с применением нитратов продленного действия, бета₁-адреноблокаторов, блокаторов Ca²⁺-каналов, коррекция гемостаза путем назначения антиагрегантов и коррекция липидного обмена с использованием статинов. Премедикация и индукция в наркоз больных обеих групп исследования проводились аналогичным образом с использованием седативных и наркотических средств, наркотических анальгетиков и миорелаксантов (диазепама, кетамина, фентанила, промедола, пипекурония) в сопоставимых дозах.

Непосредственно перед операцией у всех больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, производился забор 5 мл периферической крови из локтевой вены, которую стабилизировали гепарином (25 Ед/мл). Во время операции после получения доступа к сердцу путем срединной стернотомии и до начала искусственного кровообращения осуществлялся забор красного костного мозга из разреза грудины в количестве 2 мл в пробирку с добавлением гепарина (25 Ед/мл).

В образцах крови и костного мозга у больных обеих групп исследования и в крови здоровых доноров на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ определяли относительное содержание CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в общей популяции моноцитов (принимая за 100% клетки, положительные по CD14), исследовали распределение CD14⁺VEGFR2⁺ клеток среди субпопуляций моноцитов (классических CD14⁺⁺CD16⁻, промежуточных CD14⁺⁺CD16⁺, неклассических CD14⁺CD16⁺⁺, переходных CD14⁺CD16⁻ моноцитов), определяя долю CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺, CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ клеток от общего количества CD14⁺VEGFR2⁺ клеток (принимая за 100% клетки, положительные по CD14 и VEGFR2) в крови методом проточной лазерной цитофлуориметрии.

Для идентификации субпопуляций исследуемых клеток крови использовали моноклональные антитела CD14-FITC, CD16-PE, VEGFR2 (KDR, CD309)-Alexa Fluor 647 (BD Biosciens, США). Абсолютное содержание вышеперечисленных субпопуляций клеток оценивали, исходя из их доли и абсолютного содержания моноцитов в костном мозге, определяя стандартными гематологическими методами общее количество миелокариоцитов с помощью камеры Горяева и долю моноцитарных клеток (моноциты и промоноциты) среди таковых путем микроскопии мазков костного мозга, а также исходя из абсолютного содержания моноцитов в крови, которое фиксировали из данных анализа клинических карт пациентов.

Плазму крови и миелоплазму (надосадов костного мозга) больных получали путем центрифугирования соответствующего биоматериала 15 мин при 2 000g, консервировали и хранили при температуре -80 °С. Концентрацию TNF α , MCP-1, IL-13, M-CSF и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) определяли на базе кафедры патофизиологии СибГМУ Минздрава России с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» и «MCP-1-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), Human IL-13 Platinum ELISA (eBioscience, Австрия), RayBio Human M-CSF

ELISA Kit (RayBiotech, США), Human VEGF-A ELISA Kit (Clou-Clone-Corp., США).

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану и интерквартильный диапазон $Me [Q_1; Q_3]$. Ввиду малочисленности выборок и несоответствия распределения выборочных данных нормальному закону применяли непараметрические методы статистического анализа. С целью проверки нулевой гипотезы при сравнении независимых выборок использовали U -критерий Манна – Уитни с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественное сравнение. Для анализа взаимосвязей рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при уровне p менее 0,05. Данные анализировали с помощью программы Statistica for Windows 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенных исследований установлено, что общее содержание моноцитов, включающее все субпопуляции этих клеток, в крови у больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП соответствовало норме (табл. 1). При этом численность CD14⁺VEGFR2⁺ клеток оказалось повышенной лишь у больных ИБС без кардиомиопатии и достоверно отличалась от физиологических значений данного показателя у пациентов с ИКМП (см. табл. 1).

Субпопуляционный состав CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в зависимости от интенсивности экспрессии CD14- и CD16-молекул на моноцитах периферической крови у пациентов с ИКМП полностью соответствовал таковому у здоровых доноров (рис. 1). В то же время у больных ИБС без кардиомиопатии отмечалось повышенное содержание неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ моноцитов относительно нормы и отчетливая тенденция ($p = 0,072$) к увеличению численности классических CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺ клеток в крови. При этом у данной категории больных содержание VEGFR2⁺ моноцитов всех иммунофенотипов определялось выше, чем у пациентов с ИКМП (за исключением равных значений для переходных CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ клеток, см. рис. 1).

В костном мозге общее содержание моноцитарных клеток, а также относительное и абсолютное количество CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов были сопоставимы между группами больных ИБС, однако имелись характерные особенности субпопуляционного состава этих клеток (табл. 2, рис. 2). Так, численность классических CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺, неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ и переходных CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ клеток в костном мозге у больных ИБС без кардиомиопатии превышала их содержание у пациентов с ИКМП.

Таблица 1

Содержание моноцитов, цитокинов, клеток CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ в крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, Me [Q ₁ ; Q ₃]			
Показатель	Здоровые доноры	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП
Содержание моноцитов, ×10 ⁹ /л	0,58 [0,40; 0,66]	0,57 [0,50; 0,76] <i>p_к</i> = 0,616	0,67 [0,57; 0,73] <i>p_к</i> = 0,189 <i>p</i> = 0,464
Содержание CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ клеток, %	1,91 [0,75; 3,92]	4,98 [3,86; 10,12] <i>p_к</i> = 0,006	2,13 [0,95; 2,66] <i>p_к</i> = 0,665 <i>p</i> = 0,002
Содержание CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ клеток, ×10 ⁶ /л	15,25 [5,07; 22,70]	26,01 [24,24; 34,31] <i>p_к</i> = 0,049	13,16 [8,51; 15,97] <i>p_к</i> = 0,685 <i>p</i> = 0,024
VEGF-A, пг/мл	6,50 [1,75; 13,25]	7,00 [4,50; 15,25] <i>p_к</i> = 0,721	7,00 [6,00; 13,00] <i>p_к</i> = 0,415 <i>p</i> = 0,811
TNFα, пг/мл	0,64 [0,04; 0,83]	1,16 [0,90; 1,82] <i>p_к</i> = 0,012	2,08 [1,04; 3,60] <i>p_к</i> = 0,009 <i>p</i> = 0,247
MCP-1, пг/мл	175,0 [145,0; 185,0]	225,0 [182,0; 280,0] <i>p_к</i> = 0,027	205,0 [170,0; 260,0] <i>p_к</i> = 0,104 <i>p</i> = 0,660
IL-13, пг/мл	0,50 [0,40; 0,75]	0,60 [0,41; 0,82] <i>p_к</i> = 0,683	0,82 [0,40; 0,95] <i>p_к</i> = 0,420
M-CSF, пг/мл	2,50 [1,60; 4,40]	0,40 [0,12; 2,37] <i>p_к</i> = 0,046	2,00 [1,21; 3,24] <i>p_к</i> = 0,177 <i>p</i> = 0,097

Примечание. Уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов и (или) клеток у здоровых доноров – *p_к*, у больных ИБС – *p* (здесь и в табл. 2).

Примечательно, что количество промежуточных CD14⁺CD16⁺VEGFR2⁺ моноцитов в костном мозге у больных ИБС обеих групп было сопоставимым, а в

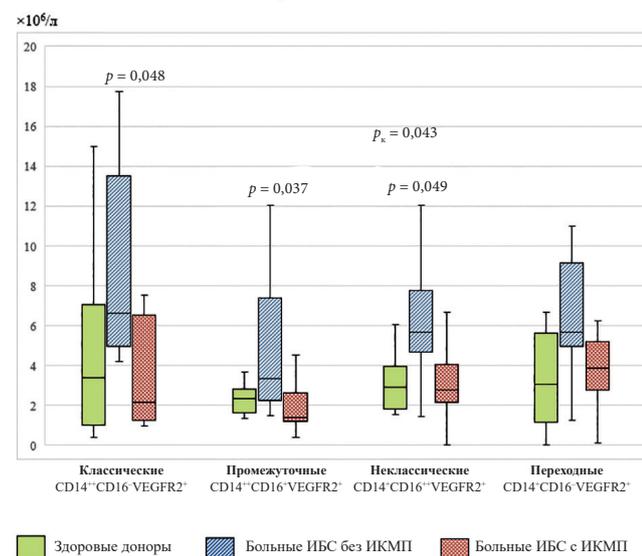


Рис. 1. Субпопуляционный состав CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией: *p_к* – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием клеток у здоровых доноров, *p* – у больных ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии

крови – отличным: у пациентов с ИКМП оно было в 2,4 раза меньше, чем у больных ИБС без кардиомиопатии (см. рис. 2).

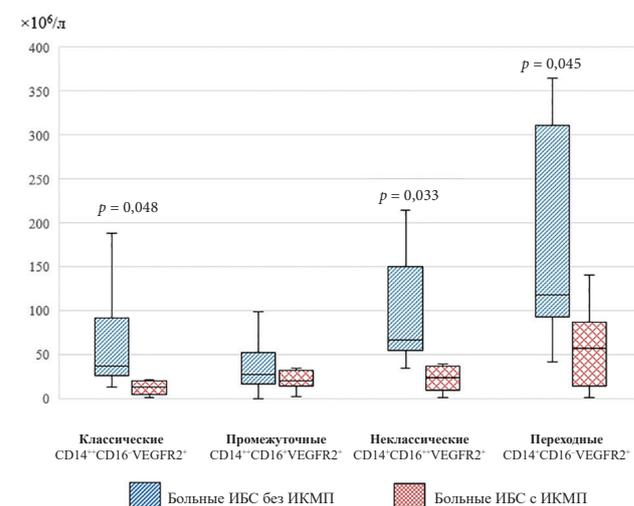


Рис. 2. Субпопуляционный состав CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов костного мозга у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией: *p* – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием клеток у больных ишемической болезнью сердца без кардиомиопатии

Таблица 2

Содержание моноцитарных клеток, цитокинов, CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ -клеток в костном мозге у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, Me [Q ₁ ; Q ₃]		
Показатель	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП
Содержание моноцитарных клеток, ×10 ⁹ /л	1,05 [0,84; 1,57]	0,89 [0,71; 1,40] <i>p</i> = 0,525
Содержание CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ клеток, %	27,85 [22,57; 42,88]	28,30 [11,98; 36,21] <i>p</i> = 0,637
Содержание CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ клеток, ×10 ⁶ /л	343,90 [208,75; 638,10]	223,90 [38,20; 546,10] <i>p</i> = 0,325
VEGF-A, пг/мл	18,50 [12,10; 25,30]	21,00 [16,00; 28,50] <i>p</i> = 0,344
TNFα, пг/мл	10,80 [9,90; 21,84]	18,06 [14,15; 19,40] <i>p</i> = 0,517
IL-13, пг/мл	1,00 [0,80; 1,23]	1,22 [0,80; 2,41] <i>p</i> = 0,874
M-CSF, пг/мл	7,16 [3,45; 16,33]	3,22 [1,20; 8,04] <i>p</i> = 0,792
M-CSF / IL-13	9,00 [2,13; 22,09]	1,02 [0,41; 2,00] <i>p</i> = 0,047

Корреляционный анализ параметров клеточного состава VEGFR2⁺ моноцитов в крови выявил у больных ИБС без кардиомиопатии две положительные взаимосвязи: абсолютного содержания CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов с числом классических CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺ форм ($r_s = 0,86$; $p < 0,01$), количества переходных CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ моноцитов с численностью неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ клеток ($r_s = 0,93$; $p < 0,01$), а у пациентов с ИКМП установил три положительные корреляции – абсолютного содержания CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов с числом классических CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺ ($r_s = 0,74$; $p < 0,01$), неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ ($r_s = 0,79$; $p < 0,01$) и переходных CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ ($r_s = 0,81$; $p < 0,01$) моноцитов. Аналогичная корреляционная картина у больных ИКМП обнаруживалась и в костном мозге при наличии положительной связи количества классических CD14⁺⁺CD16⁻VEGFR2⁺ моноцитов с числом неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ ($r_s = 0,90$; $p < 0,05$) клеток, а у больных ИБС без кардиомиопатии в костном мозге устанавливалась прямо пропорциональная связь абсолютного содержания CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов с их неклассической субпопуляцией ($r_s = 0,71$; $p < 0,05$).

Вне зависимости от наличия ИКМП концентрация VEGF-A и IL-13 в крови у больных ИБС варьировала в пределах физиологических значений, а содержание TNFα превышало норму. При этом у больных ИБС без кардиомиопатии отмечался избыток MCP-1 и дефицит M-CSF в отличие от пациентов с ИКМП, у которых содержание данных цитокинов сохранялось аналогичным таковому у здоровых доноров (см. табл. 1). В костном мозге концентрация VEGF-A,

IL-13, TNFα и M-CSF у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, была сопоставимой, характеризуясь у пациентов с ИКМП тенденцией к большим значениям TNFα и меньшим значениям M-CSF. При этом в ходе визуального анализа данных были отмечены реципрокные изменения уровня M-CSF и IL-13 в костном мозге у многих пациентов, что побудило рассчитать коэффициент M-CSF/IL-13, который у больных ИБС без кардиомиопатии оказался в 9 раз выше, чем у пациентов с ИКМП (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, у больных ИБС без кардиомиопатии обнаруживается почти двукратное увеличение содержания CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов в крови как относительно нормы, так и у пациентов с ИКМП (см. табл. 1). Данное явление у больных ИБС без кардиомиопатии можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма в условиях атерогенеза. Аккумуляция в атероме нагруженных липидами макрофагов сопровождается активацией в них NADPH-оксидазной системы с последующей генерацией активных форм кислорода, а также секрецией макрофагами матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа, повреждающих элементы межклеточного матрикса и базальную мембрану сосудов, что приводит к деструкции сосудистого эндотелия [21].

В то же время вследствие повреждения сосудов, ишемии и гипоксии происходит активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая индуцирует высвобождение из эндотелия и клеток тканей проангиогенных факторов (HIF-1α, VEGF и др.), миграцию и пролиферацию ПЭК [22]. Поскольку

CD14⁺VEGFR2⁺ моноциты относятся к ранним ПЭК, способным паракринным образом стимулировать дифференцировку клеток сосудов и препятствовать их апоптозу путем секреции VEGF и ангиопоэтина-1 и других проангиогенных факторов [10, 13], то физиологический уровень CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов в крови у пациентов с ИКМП (см. табл. 1) на фоне верифицированного атеросклеротического процесса можно рассматривать как отсутствие компенсаторной реакции организма, направленной на репарацию сосудов при их повреждении.

Анализ субпопуляционного состава CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов крови демонстрирует, что их переходный CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ иммунофенотип не вовлечен в увеличение численности общей популяции CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в крови у больных ИБС без кардиомиопатии (см. рис. 1). Это объясняется тем, что переходные CD14⁺CD16⁻ клетки представляют собой незрелые формы моноцитов, сосредоточенные преимущественно в костном мозге, а в крови составляют около 6% [23], поэтому CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ клетки не поступают в кровоток в большом количестве. Однако, несмотря на малочисленность данной популяции моноцитов в крови, переходные CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ моноциты составляют 25–35% от всех CD14⁺VEGFR2⁺ клеток у здоровых доноров и у больных ИБС (см. рис. 1). Это свидетельствует, вероятно, о значимой проангиогенной роли переходных CD14⁺CD16⁻VEGFR2⁺ клеток как более молодых представителей клеток моноцитарного ряда в крови, но в меньшей степени подверженных модуляции собственной численности в кровотоке.

В наибольшей степени количественным изменениям в крови подвержены зрелые формы CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов. Так, согласно полученным данным, увеличение их общего содержания в крови у больных ИБС относительно таковых у пациентов с ИКМП происходит за счет почти трехкратного накопления классических CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ и промежуточных CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ форм при двукратном увеличении количества неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ клеток, однако численность последних при этом превышает даже показатель у здоровых доноров (см. рис. 1). Следовательно, содержание неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ клеток в крови представляет собой параметр, наименее варьирующий и более точно отражающий усиление репарации сосудов при сердечно-сосудистой патологии.

Ранее нами было показано, что отличительной особенностью пациентов с ИКМП является дефицит неклассических моноцитов в крови (вне зависимо-

сти от экспрессии VEGFR2 на их мембране), которые способны элиминировать иммунные комплексы и погибшие клетки с поверхности интимы сосудов и защищать ее от повреждения [24]. В связи с тем, что наибольшей экспрессией VEGFR2 и VEGFR1, а также долей VEGFR2⁺ клеток характеризуются промежуточные моноциты, а классические и неклассические – несколько меньшей (8,25; 5,00 и 2,80% от соответствующей популяции моноцитов) [11], и, вероятно, именно промежуточные формы обладают высокой проангиогенной активностью, то обращает на себя внимание тенденция к снижению численности этой субпопуляции клеток в крови у пациентов с ИКМП относительно нормы (см. табл. 1). Ввиду этого можно предположить, что при ИКМП не только отсутствует компенсаторная активация репарации сосудов при атеросклерозе в виде накопления CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в крови и снижается очищение эндотелия от иммунных комплексов при дефиците неклассических моноцитов, но и имеется тенденция к недостаточности физиологической регенерации сосудистого эндотелия с участием промежуточных CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ моноцитов.

Причиной отсутствия роста числа CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в крови при ИКМП, вероятно, являются особенности цитокинового профиля крови. При равнозначном в когортах пациентов профиците TNF α и физиологическом уровне VEGF-A, IL-13 в крови у больных обеих групп у больных ИБС без кардиомиопатии отмечался избыток MCP-1 и дефицит M-CSF в крови, а концентрация этих цитокинов у пациентов с ИКМП соответствовала норме (см. табл. 1). Следовательно, увеличение содержания CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов в крови у больных ИБС с ИКМП ассоциировано с накоплением MCP-1 и не зависит от плазменной концентрации M-CSF. Известно, что в физиологических условиях дифференцировка моноцитов и макрофагов определяется концентрацией M-CSF, который конститутивно синтезируется стромальными клетками-предшественниками, фибробластами и макрофагами, однако в условиях воспаления большее значение в регуляции гемопоэза и моноцитопоэза приобретает колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) [25]. Кроме того, в присутствии M-CSF или GM-CSF предшественники моноцитов в костном мозге интенсивно пролиферируют и дифференцируются, после чего зрелые моноциты становятся рефрактерными к этим стимулам роста [26], а рецептор для M-CSF им необходим, прежде всего, для регуляции дифференцировки макрофагов [27]. Поэтому, вероятно, не M-CSF, а MCP-1, как провоспалительный цитокин и мощнейший хемоаттрактант для моноцитов и макро-

фагов [21, 24], участвует в миграции моноцитарных CD14⁺VEGFR2⁺ клеток из миелоидной ткани в кровь у больных ИБС без кардиомиопатии.

Сопоставимое количество CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в костном мозге у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (см. табл. 2), при наличии у них различий по этому показателю в крови (см. табл. 1) позволяет предварительно заключить, что при ИКМП нарушается лишь миграция CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов в кровотоки без изменений процесса их дифференцировки в миелоидной ткани. Между тем при анализе субпопуляционного состава CD14⁺VEGFR2⁺ клеток становится очевидным, что это присуще только промежуточным CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ моноцитам, число которых в крови, действительно, оказалось сопоставимым между группами пациентов на фоне их повышенных значений в крови у больных ИБС без кардиомиопатии (см. рис. 1, 2).

Как обсуждалось выше, высокая плазменная концентрация MCP-1 у этих пациентов (см. табл. 1), по-видимому, позволяет CD14⁺VEGFR2⁺ клеткам активно мигрировать из костного мозга в кровь, чего не отмечается у пациентов с ИКМП. Однако костный мозг содержит большое количество гемопоэтических и стромальных стволовых клеток и клеток-предшественниц, которые находятся в избыточном факторах микроокружении на разных стадиях дифференцировки и становятся разными подмножествами клеток [12]. Так, содержание классических CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ и неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ моноцитов в миелоидной ткани у больных ИБС без кардиомиопатии превышало аналогичные показатели у пациентов с ИКМП почти в 3 раза, а численность переходных CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ моноцитов – в 2 раза (см. рис. 2). Следовательно, при ИКМП нарушается дифференцировка этих трех субпопуляций CD14⁺VEGFR2⁺ моноцитов, что и объясняет тенденцию к снижению общего количества CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в костном мозге у пациентов с ИКМП.

Сравнительный анализ концентрации VEGF-A, TNF α , IL-13 и M-CSF в миелоидной ткани у больных ИБС не выявил отличий между группами пациентов, что не позволяет выделить определенный цитокин, ответственный за нарушение дифференцировки CD14⁺VEGFR2⁺ клеток в костном мозге при ИКМП. Вместе с этим наблюдение отчетливой тенденции к повышенным значениям M-CSF у больных ИБС без кардиомиопатии при реципрокных (у многих пациентов) изменениях IL-13 в костном мозге позволило рассчитать соотношение этих цитокинов и выявить девятикратное снижение коэффициента M-CSF/IL-13 у пациентов с ИКМП относительно его величины

у больных ИБС без кардиомиопатии. Это имеет важное значение, так как данные цитокины обладают различным действием на моноцитопоз.

Стимуляция рецептора для M-CSF (CSF-1R), экспрессия которого в 10 раз возрастает в ряду клеток «колониобразующая единица макрофагов – монобласт – промоноцит – моноцит – макрофаг», индуцирует раннюю реакцию моноцитарных клеток в виде усиления синтеза белка и реорганизации актиновой сети цитоскелета, позднее – дифференцировку и пролиферацию макрофагов с трофическими и рост-стимулирующими свойствами. В ходе миелопоэза пролиферативный ответ на M-CSF возможен именно в миелобластах за счет повышенной активности протеинкиназы C ζ -типа, стимулирующей путь Erk1/2. В промоноцитах данный фермент отсутствует, и стимуляция CSF-1R приводит только к их дифференцировке с участием пути PI3K/Akt, который также обеспечивает выживаемость моноцитов/макрофагов [28, 29].

Наряду с этим продуцируемый Treg IL-13, действуя на моноциты, обладает дифференцировочным потенциалом (индуцирует созревание моноцитов в макрофаги альтернативного типа и секрецию ими иммуносупрессорного IL-10) [19], но пролиферативный и антиапоптотический его эффекты на моноцитарные клетки не описаны. В моноцитах IL-13 активирует STAT 1, 3, 5, 6 с помощью киназ Jak2 и Tyk2, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , и подавляет поверхностную экспрессию Fc-рецептора для IgG (то есть CD16-молекул) [30]. Последнее, вероятно, объясняет пониженное содержание неклассических CD14⁺CD16⁺⁺VEGFR2⁺ моноцитов в костном мозге у пациентов с ИКМП относительно больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 2). Уменьшение численности неэкспрессирующих CD16-молекулы классических CD14⁺⁺CD16⁺VEGFR2⁺ и переходных CD14⁺CD16⁺VEGFR2⁺ клеток у пациентов с ИКМП (см. табл. 2) скорее связано как с недостаточной пролиферацией, так и с пониженной выживаемостью моноцитарных клеток в костном мозге при низком соотношении M-CSF/IL-13. Таким образом, высокое соотношение M-CSF/IL-13 у больных ИБС без кардиомиопатии свидетельствует о преобладании пролиферативного, антиапоптотического и дифференцировочного сигналов M-CSF в моноцитарных предшественниках над IL-13-опосредованным стимулом, блокирующим созревание наиболее дифференцированных CD16⁺ форм VEGFR2⁺ моноцитов. При ИКМП эти сигналы в моноцитарных клетках уравновешены (соотношение M-CSF/IL-13 близко к единице, см. табл. 2).

Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава VEGFR2⁺ моноци-

тов демонстрируют, что у больных ИБС содержание $CD14^+VEGFR2^+$ клеток в костном мозге определяется количеством неклассических $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ форм, а в крови – числом классических $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$ форм, как наиболее многочисленной субпопуляции моноцитов крови у этих больных. В крови у пациентов с ИКМП наиболее многочисленной является популяция переходных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ моноцитов, определяя, наряду с классическими $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$ и неклассическими $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ формами, общую численность $CD14^+VEGFR2^+$ клеток как в крови, так и в костном мозге. При этом соотношение между субпопуляциями $CD14^+VEGFR2^+$ клеток у пациентов с ИКМП равнозначное в обеих тканях (см. рис. 1, 2), а у больных ИБС без кардиомиопатии доминирующей популяцией в костном мозге являются переходные $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$, в крови – классические $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$ моноциты.

В совокупности это означает, что при ИКМП не происходит дальнейшей дифференцировки $CD14^+VEGFR2^+$ клеток и их субпопуляционный состав в крови соответствует таковому в костном мозге, где неклассические $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ моноциты дифференцируются из классических $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$ клеток (согласно результатам корреляции, см. выше). При ИБС без кардиомиопатии образование неклассических $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ клеток осуществляется не только в костном мозге, но, вероятно, продолжается в крови из переходных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ моноцитов (согласно корреляции). По всей видимости, образование классических $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$ и переходных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ клеток происходит в большей степени конститутивно, а генерация неклассических $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ – индуцибельно. Примечательно, что содержание промежуточных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ моноцитов не коррелировало ни с численностью других их субпопуляций, ни с общим количеством $CD14^+VEGFR2^+$ клеток, что может объясняться сочетанием дифференцировки этих моноцитов с параллельным их хоумингом в сосудистую стенку как субпопуляции $CD14^+VEGFR2^+$ клеток, имеющих максимальную степень экспрессии $VEGFR2^+$ молекул на моноцитах [11]. Показано, что ПЭК участвуют в ангиогенезе непосредственно путем включения в сосудистую стенку в области роста сосудов и косвенно путем секреции проангиогенных факторов [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие ИКМП, очевидно, сопряжено с недостаточной репарацией сосудов ввиду отсутствия компенсаторной реакции организма

в форме увеличения при атерогенезе численности $CD14^+VEGFR2^+$ клеток, относящихся к ПЭК. Содержание $CD14^+VEGFR2^+$ клеток в крови при ИКМП снижено относительно их числа у больных ИБС без кардиомиопатии за счет меньшей численности классических $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$, промежуточных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ и неклассических $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ форм. При этом в костном мозге у больных ИКМП вследствие низкого соотношения $M-CSF/IL-13$ понижена (относительно больных ИБС без ИКМП) дифференцировка их предшественников – переходных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ клеток, и, как следствие, классических $CD14^{++}CD16^-VEGFR2^+$ и неклассических $CD14^+CD16^{++}VEGFR2^+$ форм. Образование последних при ИКМП не активируется ни на уровне костного мозга, ни в кровотоке из переходных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ клеток, что, напротив, характерно для больных ИБС без кардиомиопатии.

Созревание промежуточных $CD14^+CD16^-VEGFR2^+$ клеток в миелоидной ткани не страдает, а их меньшее содержание в крови обусловлено отсутствием активной миграции этих форм из костного мозга в условиях физиологической концентрации $MCP-1$ в крови, которая у больных ИБС без кардиомиопатии повышена. При этом концентрация $VEGF-A$ и $TNF\alpha$ в крови и костном мозге, вероятно, не влияет на численность $CD14^+VEGFR2^+$ клеток и их субпопуляций. Следовательно, они дифференцируются и мигрируют из миелоидной ткани, как моноцитарные клетки при воспалении, и медиатор гипоксии $VEGF-A$ контролирует эти процессы в меньшей степени (ввиду отсутствия роста его концентрации в крови и костном мозге). Знание подобных закономерностей генерации и миграции ПЭК поможет в будущем индуцировать этот процесс у больных ИКМП и разработать новый метод лечения данного тяжелого заболевания сердца.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Chen C., Tian J., He Z., Xiong W., He Y., Liu S. Identified three interferon induced proteins as novel biomarkers of human ischemic cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):13116. DOI: 10.3390/ijms222313116.
2. Dang H., Ye Y., Zhao X., Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):320. DOI: 10.1186/s12872-020-01596-w.
3. Cui S., Men L., Li Y., Zhong Y., Yu S., Li F. et al. Selenoprotein S attenuates tumor necrosis factor- α -induced dysfunction in endothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1625414. DOI: 10.1155/2018/1625414.
4. Xue M., Qiqige C., Zhang Q., Zhao H., Su L., Sun P. et al. Effects of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukina 10

- (IL-10) on intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and cluster of differentiation 31 (CD31) in human coronary artery endothelial cells. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:4433–4439. DOI: 10.1371/journal.pone.0081363.
5. Zepeda-Garcia O., Dominguez-Perez M., Gonzalez-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L., Medina-Leyte D.J. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):3850. DOI: 10.3390/ijms22083850.
6. Prisco A.R., Prisco M.R., Carlson B.E., Greene A.S. TNF- α increases endothelial progenitor cell adhesion to the endothelium by increasing bond expression and affinity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015;308(11):1368–1381. DOI: 10.1152/ajpheart.00496.2014.
7. Lopes-Coelho F., Silva F., Gouveia-Fernandes S., Martins C., Lopes N., Domingues G. et al. Monocytes as endothelial progenitor cells (EPCs), another brick in the wall to disentangle tumor angiogenesis. *Cells.* 2020;9(1):107. DOI: 10.3390/cells9010107.
8. Parma L., Peters H.A.B., Johansson M.E., Gutierrez S., Meijerink H., de Kimpe S. et al. Bis(maltolato)oxovanadium(IV) induces angiogenesis via phosphorylation of VEGFR2. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4643. DOI: 10.3390/ijms21134643.
9. Chopra H., Hung M.K., Kwong D.L., Zhang C.F., Pow E.H.N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1–24. DOI: 10.1155/2018/9847015.
10. Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(2):23–29. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29.
11. Shantsila E., Wrigley B., Tapp L., Apostolakis S., Montoro-Garcia S., Drayson M.T. et al. Immunophenotypic characterization of human monocyte subsets: possible implications for cardiovascular disease pathophysiology. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9(5):1056–1066. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04244.x.
12. Qiu Y., Zhang C., Zhang G., Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med. (Milton).* 2018;1(2):204–208. DOI: 10.1002/agm2.12041.
13. Chauhan S.K., Lee H.K., Lee H.S., Park E.Y., Jeong E., Dana R. PTK7+ mononuclear cells express VEGFR2 and contribute to vascular stabilization by upregulating angiotensin-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35(7):1606–1615. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305228.
14. Li D.-W., Liu Z.-Q., Wei J., Liu Y., Hu L.-S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(5):1000–1006. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1108.
15. Peplow P.V. Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization. *Neural. Regen. Res.* 2014;9(15):1425–1429. DOI: 10.4103/1673-5374.139457.
16. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
17. Sinha S.K., Miikeda A., Fouladian Z., Mehrabian M., Edilior C., Shih D. et al. Local macrophage colony-stimulating factor expression regulates macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(1):220–233. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315255.
18. Urazova O.I., Chumakova S.P., Vins M.V., Maynagashva E.S., Shipulin V.M., Pryahin A.S. et al. Characteristics of humoral regulation of differentiation of bone marrow monocyte subpopulations in patients with ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Biomedicine.* 2019;9(2):91–96. DOI: 10.21103/Article9(2)_OA1.
19. Proto J.D., Doran A.C., Gusarova G., Yurdagul A. Jr., Sozen E., Subramanian M. et al. Regulatory T cells promote macrophage efferocytosis during inflammation resolution. *Immunity.* 2018;49(4):666–677. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.015.
20. Felker G.M., Shaw L.K., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):210–218. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
21. Munjal A., Khandia R. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* 2020;120:85–122. DOI: 10.1016/bs.apesb.2019.11.002.
22. Esquivia G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018;315(5):664–674. DOI: 10.1152/ajpcell.00200.2018.
23. Винс М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С. и др. Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):16–22. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-16-22.
24. Chumakova S., Urazova O., Vins M., Kolobovnikova Y., Churina E., Novitskiy V. et al. Galectin 3 and non-classical monocytes of blood as myocardial remodeling factors at ischemic cardiomyopathy. *IJC Heart and Vasculature.* 2021;33:100766. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100766.
25. Hamidzadeh K., Belew A.T., El-Sayed N.M., Mosser D.M. The transition of M-CSF-derived human macrophages to a growth-promoting phenotype. *Blood Adv.* 2020;4(21):5460–5472. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002683.
26. Gordon S., Pluddemann A., Firestein G.S., Gabriel S.E., O'Dell J.R., Budd R.C. et al. Mononuclear Phagocytes. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition).* Philadelphia: Elsevier, 2017;1:145–168.e3.
27. Chitu V., Stanley E.R. Regulation of embryonic and post-natal development by the CSF-1 receptor. *Current Topics in Developmental Biology.* 2017;123:229–275. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2016.10.004.
28. Stanley E.R., Chitu V. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014;6(6):a021857. DOI: 10.1101/cshperspect.a021857.
29. Mun S.H., Park P.S.U., Park-Min K.-H. The M-CSF receptor in osteoclasts and beyond. *Exp. Mol. Med.* 2020;52(8):1239–1254. DOI: 10.1038/s12276-020-0484-z.

30. Roy B., Bhattacharjee A., Xu B., Ford D., Maizel A.L., Cathcart M.K. IL-13 signal transduction in human monocytes: phosphorylation of receptor components, association

with Jaks, and phosphorylation/activation of Stats. *Journal of Leukocyte Biology*. 2002;72(3):580–589. DOI: 10.1189/jlb.72.3.580.

Вклад авторов

Чумакова С.П. – разработка дизайна исследования, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования и их интерпретация, написание и оформление текста рукописи. Уразова О.И. – разработка дизайна исследования, материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов, корректировка текста рукописи. Шипулин В.М. – консультирование по вопросам планирования исследования и интерпретации клинических аспектов полученных результатов. Денисенко О.А. – пробоподготовка биоматериала, анализ литературы. Кононова Т.Е. – выполнение метода иммуноферментного анализа, подготовка рисунков. Невская К.В. – выполнение метода проточной цитофлуориметрии. Андреев С.Л. – взаимодействие с кардиологическими пациентами, обеспечение клинического материала, интраоперационный забор костного мозга.

Информация об авторах

Чумакова Светлана Петровна – д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, chumakova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск, urazova72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Шипулин Владимир Митрофанович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, СибГМУ, г. Томск, shipulin@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

Денисенко Ольга Анатольевна – врач клинической лабораторной диагностики, Томский региональный центр крови, г. Томск, oolga-muraveinik@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4524-8491>.

Кононова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, kononova.te@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8457-9440>

Невская Ксения Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, nevskayaksenia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1659-8812>

Андреев Сергей Леонидович – канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ст. науч. сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, anselen@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>

✉ **Чумакова Светлана Петровна**, chumakova_s@mail.ru

Поступила в редакцию 11.04.2022;
одобрена после рецензирования 16.05.2022;
принята к публикации 25.05.2022