

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ПОГОНЧЕНКОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ДИСБАЛАНС СУБПОПУЛЯЦИЙ МОНОЦИТОВ И ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ
МЕДИАТОРОВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д-р мед. наук

С.П. Чумакова

д-р мед. наук, профессор,

член-корреспондент РАН

О.И. Уразова

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Характеристика ишемической кардиомиопатии	15
1.1.1 Эволюция взглядов на термин «ишемическая кардиомиопатия».....	16
1.1.2 Особенности течения ишемической кардиомиопатии в сравнении с другими формами кардиомиопатий.....	18
1.1.3 Ведущие типовые патологические процессы в развитии ишемической кардиомиопатии.....	23
1.2 Участие клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.....	25
1.2.1 Функциональная гетерогенность макрофагов.....	25
1.2.2 Роль макрофагов в ремоделировании сосудов при атеросклерозе.....	29
1.2.3 Роль макрофагов в ремоделировании сердца при инфаркте миокарда.....	32
1.2.4 Роль макрофагов в ремоделировании сердца при кардиомиопатии.....	35
1.3 Изменения субпопуляционного состава моноцитов и цитокинового профиля крови при сердечно-сосудистой патологии.....	38
1.3.1 Иммунофенотипическая и функциональная гетерогенность моноцитов.....	38
1.3.2 Цитокины как модуляторы субпопуляционного состава и функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы.....	43
1.3.3 Нарушения субпопуляционного состава моноцитов крови и ее цитокинового профиля при ишемической болезни сердца.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Объект и материал исследования.....	52
2.1.2 Характеристика обследуемых больных с ИБС.....	53
2.2 Методы исследования.....	57

2.2.1 Иммунофенотипирование моноцитов.....	57
2.2.2 Определение клеточности суспензии в лизатах образцов крови.....	59
2.2.3 Оценка концентрации иммунорегуляторных медиаторов в плазме крови.....	60
2.2.4 Статистический анализ результатов исследования.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63
3.1 Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	63
3.2 Содержание цитокинов и галектина-3 в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	65
3.3 Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов крови, ее медиаторного профиля и клинического статуса у больных ишемической болезнью сердца, не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	67
3.4 Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов крови, ее медиаторного профиля и клинического статуса у больных ишемической болезнью сердца, страдающих ишемической кардиомиопатией.....	68
3.5 Однофакторный дисперсионный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	70
3.5.1 Однофакторный дисперсионный анализ содержания IL-10 и неклассических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	73
3.5.2 Однофакторный дисперсионный анализ содержания галектина-3 и классических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца,	

страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	74
3.5.3 Однофакторный дисперсионный анализ содержания М-CSF и классических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	76
3.5.4 Однофакторный дисперсионный анализ содержания М-CSF и промежуточных моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	77
3.6 Многомерный факторный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.....	78
3.7 Результаты логистического регрессионного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови у больных ишемической болезнью сердца.....	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира лидирующие позиции занимают заболевания системы кровообращения. Около 37,7 млн человек в мире страдают от хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность ХСН в развитых странах среди взрослого населения обычно варьирует в пределах 1-2%, при этом абсолютное число больных в последние годы резко возрастает, что связывают с ростом численности населения и увеличением доли пожилых лиц. Наиболее частой причиной возникновения ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [280].

При сравнительном анализе данных за 5 лет (2013-2018 гг.) в структуре заболеваемости россиян число впервые выявленных случаев ИБС уменьшилось, при этом доля зарегистрированных кардиомиопатий, напротив, возросла на 8,7% [13]. Симптомы ХСН лежат в основе клинической картины как ИБС, так и ишемической кардиомиопатии (ИКМП), которая отличается от других хронических форм ИБС формированием кардиомегалии и дилатации камер сердца [12].

Процент ИКМП среди всех случаев кардиомиопатий не очень высокий и составляет около 11-13%. Однако оценка клинических исходов и прогноз ИКМП при ИБС значительно хуже, чем при наиболее распространенных кардиомиопатиях – дилатационной и гипертрофической. По данным разных авторов, трехлетняя выживаемость больных ИКМП находится в диапазоне 5-35%. При тяжелых формах ишемической кардиомиопатии смертность в течение первого года может варьировать от 30 до 50% [1, 245]. Консервативная терапия ИКМП малоэффективна. Хирургическая реваскуляризация ишемизированного миокарда в сочетании с коррекцией объема левого желудочка у 1/3 пациентов не улучшает состояние их здоровья [1]. В результате пациенты с ИКМП составляют 38% от общего числа лиц, включенных в лист ожидания на трансплантацию сердца [132].

Вышеизложенные факты демонстрируют, что данная патология представляет собой актуальную медицинскую проблему как с точки зрения науки и клинической практики, так и экономики здравоохранения, поскольку средний возраст пациентов с впервые диагностированной ИКМП составляет 45-55 лет [37, 203, 280].

Патогенез ИКМП на сегодняшний день недостаточно изучен, активно обсуждается роль в ее развитии воспаления и гипоксии как индукторов фиброза и ведущих типовых процессов, лежащих в основе ремоделирования миокарда [84]. Исходя из ключевой роли макрофагов в фиброзообразовании и воспалении, актуальной является проблема участия в патогенезе ИКМП клеток моноцитарно-макрофагального ряда: тканевых макрофагов и моноцитов крови, дифференциация которых находится под контролем цитокинового спектра крови и микроокружения в тканях.

В настоящее время описана иммунофенотипическая и функциональная гетерогенность моноцитов, среди которых различают классические $CD14^{++}CD16^{-}$ клетки, отвечающие за фагоцитоз, промежуточные $CD14^{++}CD16^{+}$ моноциты, обладающие провоспалительными и антигенпрезентирующими свойствами, неклассические $CD14^{+}CD16^{++}$ или «патрулирующие» клетки, характеризующиеся протективной функцией в отношении эндотелия, и переходные $CD14^{+}CD16^{-}$, эффекторный потенциал которых остается недостаточно изученным и малопонятным. Промежуточные и неклассические моноциты являются продуцентами интерлейкина (IL)- 1β и фактора некроза опухоли (TNF)- α , а классические – IL-10 [190, 194, 234].

В тканях моноциты дифференцируются в макрофаги, которым также свойственна функциональная неоднородность. Классически активированные макрофаги (M1) обладают провоспалительным потенциалом: выраженной способностью к фагоцитозу и киллингу, синтезу провоспалительных цитокинов. Для альтернативно активированных макрофагов (M2) характерны регуляторные и противовоспалительные свойства: синтез IL-12, IL-10, трансформирующего фактора роста (TGF)- β , коллагена и низкая способность к фагоцитозу

(элиминируют апоптозные тельца) [146, 177, 180].

До сих пор остается неясным участие моноцитов различных иммунофенотипов в патогенезе ИКМП. Неизвестно, как цитокиновый спектр крови влияет на субпопуляционный состав моноцитов при ИКМП и как перераспределение клеток в кровотоке соотносится с клиническим статусом пациента. Нет четкого представления о том, что опаснее – инфильтрация миокарда клетками с провоспалительной активностью или, напротив, клетками с противовоспалительными свойствами, способными активировать фибробласты и синтез коллагена. Не определены лабораторные критерии, отражающие механизм развития ИКМП. Изложенное определяют актуальность изучения особенностей субпопуляционного состава моноцитов крови и ее медиаторного спектра у больных ИКМП.

Степень разработанности темы исследования. Участие клеток моноцитарно-макрофагальной системы в процессах ремоделирования стенки сосудов при атеросклерозе и сердца после инфаркта миокарда прослеживается на всех этапах развития ИБС. На фоне ее стабильного течения наблюдается увеличение численности промежуточных моноцитов в крови. Накопление данной субпопуляции положительно коррелирует с ростом концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в кровотоке. При этом риск дестабилизации бляшки и высокая вероятность возникновения сердечно-сосудистой «катастрофы» связаны с увеличением числа моноцитов промежуточного типа [246, 247, 249].

Произошедшее острое коронарное событие является пусковым механизмом генерации моноцитов в костном мозге и миграции их в миокард [51]. В раннем постинфарктном периоде рекрутированные в очаг ишемии моноциты представлены в основном классической субпопуляцией [49, 249]. Показано, что умеренная их деактивация может обеспечивать кардиопротективный эффект и уменьшать миомаляцию [105, 220]. В острый период инфаркта миокарда моноциты в тканях трансформируются в M1-макрофаги и синтезируют провоспалительные цитокины. На 3-4-й день постинфарктного периода наступает старт репарации [44, 85]. Рекрутированные в эти сроки моноциты

трансформируются в макрофаги с «альтернативной» поляризацией [44, 145]. Последние секретируют VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), TGF- β , IL-10, которые запускают неоангиогенез и стимулируют миофибробласты, синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса [114, 206, 207, 217].

Впоследствии естественное течение постинфарктного периода характеризуется смещением медиаторного спектра в пользу противовоспалительных цитокинов, увеличивается концентрация IL-10, который проявляет ангиопротекторные и антиатеросклеротические свойства [114, 207]. На этом этапе может произойти нарушение репаративных процессов, когда фиброобразование перестает ограничиваться постинфарктной зоной и запускается чрезмерное и пролонгированное фиброзирование миокарда вследствие хронического воспаления [206, 217, 242]. Последнее сопровождается экспрессией галектина-3 – хемоаттрактанта макрофагов, активатора их альтернативной трансформации и синтетической функции фибробластов [3, 238]. Кроме того, гипоксия может потенцировать воспаление и фиброз путем синтеза индуцируемых гипоксией факторов (HIF-1 и HIF-2), влияющих на синтез про- и противовоспалительных цитокинов [112, 183]. Со временем аккумулярованные в миокарде макрофаги начинают фагоцитировать не только погибшие кардиомиоциты, но и гипоксически поврежденные клетки уже за пределами зоны некроза, способствуя вторичной альтерации кардиомиоцитов. В соответствии с преобладающей популяцией макрофагов в тканях и субпопуляцией моноцитов в крови наблюдается гиперсекреция про- или противовоспалительных цитокинов [147, 148, 152, 166, 275].

Клиническим проявлением патологического ремоделирования миокарда с развитием чрезмерного фиброза становится прогрессирование ХСН. В связи с этим при ИКМП нарастает концентрация мозгового натрийуретического пептида в крови, что отражает преднагрузку на сердце, но уже как следствие снижения его насосной функции и результат ремоделирования миокарда. Патогенетически значимые маркеры формирования ИКМП у больных ИБС пока не установлены [100, 197, 203].

Учитывая исследовательские работы последних лет о фенотипической гетерогенности мононуклеарных фагоцитов и влиянии цитокинов на субпопуляционный состав моноцитов крови, а также высокую социальную значимость заболеваний сердечно-сосудистой системы, представляется важным изучение роли моноцитов различных иммунофенотипов и спектра иммунорегуляторных медиаторов крови в патогенезе ИКМП, имеющей крайне неблагоприятный прогноз.

Цель исследования: установить особенности и общие закономерности нарушений субпопуляционного состава моноцитов и баланса иммунорегуляторных медиаторов в крови и их связь с клиническим статусом у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать субпопуляционный состав моноцитов крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.
2. Определить концентрацию иммунорегуляторных медиаторов (цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , M-CSF и галектина-3) в крови и дать оценку их влияния на субпопуляционный состав моноцитов крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.
3. Выявить общие закономерности и различия нарушений субпопуляционного состава моноцитов и баланса иммунорегуляторных медиаторов крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, во взаимосвязи с клиническими показателями основного заболевания и характером сопутствующей патологии.
4. Определить патогенетические факторы, влияющие на формирование ишемической кардиомиопатии (многомерный факторный анализ), и ее дифференциальные показатели в сравнении с ИБС без кардиомиопатии (метод логистической регрессии) на основе дисбаланса субпопуляционного состава моноцитов и содержания иммунорегуляторных медиаторов в крови.

Научная новизна. Впервые установлены особенности субпопуляционного состава моноцитов крови при ИКМП и ИБС, неосложненной ИКМП, и проведен анализ взаимосвязей между содержанием моноцитов отдельных иммунофенотипов и концентрацией иммунорегуляторных медиаторов в крови у больных с кардиомиопатией. Получены актуальные сведения о модулирующем влиянии плазменной концентрации IL-10 и галектина-3 на численность неклассических и классических моноцитов крови при ИКМП. Важным аспектом исследования является сопоставление численности субпопуляций моноцитов крови с клиническим статусом, характером коморбидности и антропометрическими характеристиками у больных ИКМП, что позволило впервые доказать взаимосвязь увеличения числа неклассических моноцитов в крови с изменениями морфофункциональных параметров левого желудочка при ИКМП и показать протективную роль этих клеток в ремоделировании миокарда. Принципиально новым стало выявление патогенетических факторов развития ИКМП, отражающих иммуносупрессию и нарушение регуляции дифференциации M1/M2-макрофагов, с помощью многомерного факторного анализа массива параметров субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного спектра крови, и установление на их основе дифференциальных показателей ИКМП, отражающих особенности ее патогенеза.

Теоретическая и практическая значимость работы. При ИКМП нарушения субпопуляционного состава моноцитов крови, характерные для ИБС без ИКМП, не регистрируются, что свидетельствуют о гипергии моноцитарно-макрофагальной системы в условиях атерогенеза. При этом соотношение иммунофенотипов моноцитов в крови взаимосвязано с плазменной концентрацией IL-10, галектина-3 и колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и определяется характером их дисбаланса, который различается при ИБС, осложненной и неосложненной ИКМП. Между тем, нарушение баланса провоспалительных цитокинов в крови при ИБС не проявляет особенностей в зависимости от наличия ИКМП.

Согласно многомерному факторному анализу, в патогенезе ИКМП имеют

значение сочетание недостаточности дифференциации неклассических и переходных моноцитов и избытка IL-10 в крови (отражают иммуносупрессию), и нарушения сбалансированной регуляции моноцитарно-макрофагальной системы, зависящей от концентрации от M-CSF и TNF- α в крови. При этом отличительной чертой ИКМП (по сравнению с группой больных ИБС без ИКМП) является низкое содержание неклассических моноцитов, избыток IL-10 и гелектина-3 в крови, что обосновывает актуальность поиска молекулярных мишеней для разработки таргетной терапии ИКМП. Полученная в ходе исследования математическая модель распознавания ИКМП путем сочетанного определения содержания неклассических моноцитов и гелектина-3 в крови может быть использована для выявления среди больных ИБС пациентов с ИКМП. Кроме того, данная ассоциация параметров крови может стать дифференциальным признаком последующего развития ИКМП у больных ИБС с еще сохранной фракцией выброса левого желудочка, а также использована для динамического наблюдения у больных с верифицированной ИКМП. Изложенное определяет целесообразность дальнейших исследований, доказывающих эффективность прогнозирования ИКМП на основе выявленных закономерностей и ориентированных на разработку методов таргетной клеточной терапии ИКМП.

Результаты исследования используются на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в учебном процессе по дисциплинам «Патофизиология, клиническая патофизиология» (на врачебных факультетах для специальностей 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия), «Патология (патологическая физиология)» (в ординатуре для укрупненной группы специальностей 31.00.00 Клиническая медицина) и «Гематология» (на медико-биологическом факультете для специальности 30.05.01 Медицинская биохимия).

Методология и методы исследования. Для реализации поставленных задач были обследованы больные ИБС с недостаточностью кровообращения II-III функционального класса, страдающие и не страдающие ИКМП. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь в объеме 10 мл, взятая утром натощак в асептических условиях. Оценка субпопуляционного состава

моноцитов проводилась в цельной крови методом проточной цитофлуориметрии по экспрессии CD14-, CD16-молекул на мембране клеток. Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, M-CSF, TNF- α , интерферона (IFN)- γ) и галектина-3 в плазме крови измеряли методом иммуноферментного анализа. Исследования осуществлялись в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии на базе кафедры патофизиологии (заведующий – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова) и Центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель – д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие ишемической кардиомиопатии (ИКМП) сопровождается нехарактерным для ишемической болезни сердца (ИБС) без кардиомиопатии дефицитом неклассических CD14⁺CD16⁺⁺ моноцитов в крови.
2. Особенности дисбаланса иммунорегуляторных медиаторов плазмы крови (галектина-3, IL-10, M-CSF) у больных ИБС, страдающих и не страдающих кардиомиопатией, взаимосвязаны с численностью классических CD14⁺⁺CD16⁻ и неклассических моноцитов в крови. Плазменная концентрация цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ при развитии ИКМП и у больных без ИКМП является сопоставимой.
3. При ишемической кардиомиопатии ремоделирование миокарда (увеличение массы и конечного диастолического индекса) связано с дефицитом неклассических моноцитов при повышении концентрации IL-10 в крови.
4. Сочетанное увеличение содержания галектина-3 и снижение числа неклассических моноцитов в крови позволяет дифференцировать кардиомиопатию у больных с ИБС с точностью более 80%.

Степень достоверности и апробация результатов. Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, что подтверждается достаточным объемом клинико-лабораторного материала, использованием современных методов исследований (проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный анализ) и сертифицированного оборудования, а также

адекватных цели и задачам критериев статистического анализа данных.

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на VI Евразийском съезде кардиологов (Москва, 18-19 апреля 2018 г.); VII Евразийском съезде кардиологов (Ташкент, 16-17 мая 2019 г.); II Международной конференции «StemCellBio-2018: Фундаментальная наука как основа трансляционной медицины» (Санкт-Петербург, 15-17 ноября 2018 г.); Научной конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии», посвящённой 130-летию кафедры физиологии СибГМУ и НИ ТГУ (Томск, 23-24 мая 2019 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.); II Научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы управления системой крови» (Москва, 25 октября 2019 г.); Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (Пекин, КНР, 30 декабря 2020 г.).

Работа осуществлена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7) и Российского фонда фундаментальных исследований (№18-015-00160).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 14 таблицами. Библиографический указатель включает 280 источников, из них 16 отечественных и 264 зарубежных авторов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 8 – в журналах, включенных в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки России рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 5 (4 тезисов и 1 статья) в материалах научных конференций, конгрессов и съездов.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Соискатель принимал непосредственное участие в разработке

концепции, дизайна и планировании исследования, формулировании его цели и задач. Им лично проведен анализ историй болезней пациентов, забор биологического материала у здоровых доноров, выполнены клинико-лабораторные исследования, статистически обработаны, проанализированы и обсуждены результаты, оформлен иллюстративный материал и текст диссертации, лично или в соавторстве подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика ишемической кардиомиопатии

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – патологическое состояние, возникающее в постинфарктом периоде, рассматриваемое как форма ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующаяся кардиомегалией, дилатацией камер сердца и сердечной недостаточностью. После свершившегося инфаркта в сердечной мышце механизм компенсации анатомического дефекта реализуется путем замещения нежизнеспособного миокарда на функционально неэффективный рубец, что приводит к сердечной недостаточности [178]. При этом дисфункция сердечной мышцы обусловлена хронической ишемией, а не только эпизодами острого нарушения перфузии. Результирующая сила генерализованного снижения кровоснабжения приводит к формированию дилатации миокарда [12].

По многим параметрам ИКМП расценивается как заболевание с неблагоприятным прогнозом. Качество жизни пациентов существенно страдает, медикаментозная терапия характеризуется низкой эффективностью, оперативная коррекция не может обеспечить гарантированного излечения. Около 27% пациентов с ИКМП умирают в течение 1 года после установления диагноза сердечной недостаточности. Несмотря на внедрение в кардиологическую практику эффективных терапевтических схем и инновационных хирургических подходов в отношении других заболеваний, проблема ИКМП остается нерешенной. Ретроспективная оценка структуры заболеваемости ИБС в период с 2013 по 2018 год в Российской Федерации показывает менее чем 10 % снижение количества зарегистрированных случаев, однако статистический анализ кардиомиопатий демонстрирует противоположную тенденцию с увеличением заболеваемости на 8,7% соответственно [13, 245].

1.1.1 Эволюция взглядов на термин «ишемическая кардиомиопатия»

Эволюцию ИКМП от дебюта до терминальной стадии нельзя унифицировать. ИКМП может демонстрировать разные сценарии. Первый – хронологически длительный, с постепенным нарастанием симптоматики и, как следствие, планомерным утяжелением состояния. Второй сценарий развивается бурно, приводя к развернутой клинической картине за короткий срок. Исходя из этого, статистические данные, отражающие смертность за 12 месяцев от постановки диагноза, учитывают по большей части прогрессирующее ремоделирование миокарда, не отображая исходов реверсивного варианта (стабилизация насосной функции сердца после хирургической коррекции объема левого желудочка) [5, 245].

Патогенез ИКМП достаточно сложен и неоднозначен. Трудности в изучении данной патологии можно отследить на протяжении практически вековых исследовательских поисков. Стремление трактовать нозологическую единицу семантически однозначно предопределило «миграцию» ИКМП в классификационных системах профессиональных сообществ. Терминологическая судьба этой патологии претерпела множество метаморфозов ввиду того, что диапазон накопленных знаний вносил существенные коррективы в суть понимания проблемы.

В период 1900-1930 гг. диагноз миокардита используется в медицине, как общий термин для обозначения группы гетерогенных сердечных заболеваний, в том числе миокардиальной дисфункции на фоне ИБС [10].

Термин «кардиомиопатия», предложенный W. Bridgen, появился в 1957 г. и использовался для обозначения заболеваний миокарда неуточненного генеза, характеризующихся кардиомегалией, изменениями на ЭКГ и прогрессирующим течением с развитием сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом для жизни. Далее, T. Harrison в 1965 г. предложил термин «асинергия миокарда» для феномена нарушения сегментарной сократимости нерубцовых зон миокарда при ИБС [12]. В 1979 г. G.E. Bursh вводит понятие «ишемическая

кардиомиопатия», подчеркивая тот факт, что она является истинной кардиомиопатией со всеми присущими ей признаками [43].

Согласно классификации ВОЗ 1995 г., ИКМП внесена в дополнительную группу «Специфические кардиомиопатии». Дефиниция в данной классификации приобретает четкость: ИКМП характеризуют как дилатационную кардиомиопатию, при которой степень снижения функции желудочков не соответствует выраженности коронарной обструкции или ишемического повреждения [273]. Однако в Международной классификации болезней 1992 г. (МКБ-10) ИКМП была исключена из группы кардиомиопатий и вошла в рубрику «Хроническая ишемическая болезнь сердца» (I25.5) [130]. Различия между классификацией ВОЗ и МКБ не эксклюзивны. Так, понятийный кульбит на современном витке научного знания продолжает опубликованная в 2006 г. классификация Американской ассоциации сердца (ААС). В ней выделены первичные (изолированное или превалирующее повреждение миокарда) и вторичные кардиомиопатии. Перечень вариантов патологии, вошедших в данную классификацию, обширен, однако ИКМП была исключена полностью [56].

Позже, в 2008 г. публикуется классификация Европейского общества кардиологов (ЕОК). ЕОК несколько иначе, чем ААС, определяет понятие кардиомиопатии. Согласно ЕОК, кардиомиопатия – это «патология миокарда, при которой происходят его структурные или функциональные нарушения, не обусловленные ИБС, гипертонией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями сердца...» [54]. Согласно данному определению, ИКМП вновь не входит в состав фенотипически разнородных патологических процессов миокарда.

В 2013 г. появилась новая системная классификация, предложенная Всемирной федерацией сердца. Она отражает новый этап в накоплении большого объема генетической информации об этиопатогенезе кардиомиопатий и глубоком изучении множества патологических, в том числе и наследственно-обусловленных процессов развития этих заболеваний [73, 251]. Однако ИКМП, как коронарогенное ремоделирование сердечной мышцы с развитием

хронической сердечной недостаточности, в очередной раз оказалось «за скобками», оставшись в рубрике МКБ-10 «Хроническая ишемическая болезнь сердца» [130].

Изучение патологических изменений в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе и особенностей этих отклонений при различных формах кардиомиопатий является попыткой упорядочить и привести к общему знаменателю знания фундаментальной науки и запросы практической медицины. Тем не менее, поспешно говорить о завершенности этапа классификационного поиска, в том числе и о том, что ИКМП безоговорочно закрепились в рубрике I25.5 МКБ-10 [130].

1.1.2 Особенности течения ишемической кардиомиопатии в сравнении с другими формами кардиомиопатий

Несмотря на неоднозначность классификационной принадлежности ИКМП, не теряет актуальности вопрос ее дифференциации как в реальной клинической практике, так и в научном аспекте. Перечень кардиомиопатий довольно широк. Но наиболее часто встречающимися кардиомиопатиями являются дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная кардиомиопатии и аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка [47].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – заболевание, возникающее при наличии генетического дефекта. Оценка микроструктур кардиомиоцита позволяет дать иное название этой патологии: «болезнь саркомера» [157]. Различные мутации белков саркомера приводят к тканевому ответу с развитием гипертрофии сердечной мышцы. ГКМП рассматривается как аутосомно-доминантное генное заболевание с переменной экспрессивностью и неполной пенетрантностью, которое в 70% случаев обусловлено мутациями генов тяжелой цепи β -миозина (MYH7) и миозин-связывающего белка С (MYBPC3) [91, 110, 179].

Гистопатологический механизм, участвующий в становлении ГКМП, относится к первичному повреждению миокарда, которое характеризуется дезорганизацией массива кардиомиоцитов, модификацией внеклеточного матрикса и микрососудистой дисфункцией [91]. Морфологическое отражение – это гипертрофия межжелудочковой перегородки, непропорциональность которой приводит к обструкции выходного отдела левого желудочка за счет контакта передней створки митрального клапана с перегородкой, вследствие чего наблюдается увеличение градиента давления в систолу. Надо отметить, что развиваются фиброзные изменения и гипертрофия миокарда «по ширине». На фоне экспрессии саркомерных мутаций индуцируются механизмы, приводящие к гиперконтрактивности и снижению комплаентности миокарда [35,110]. Разнообразие фенотипов ГКМП обусловлено степенью влияния преднагрузки, постнагрузки и других факторов на сердце, в том числе наличием или отсутствием тромбоза, ишемии миокарда, дисфункции микрососудистого русла [35].

Существуют и несаркомерные формы ГКМП, которые часто связаны с болезнями накопления (гликогенозами, сфинголипидозами, лизосомной болезнью Фабри), которые принято относить к фенотипическим состояниям. Чаще эти заболевания протекают с выраженной гипертрофией миокарда в сочетании с иными внесердечными проявлениями, например, миопатией [56].

Встречаемость клинических проявлений ГКМП уменьшается в последовательности: аритмии, внезапная смерть, фибрилляция предсердий, реже диспноэ и сердечная недостаточность. Еще одной клинической особенностью являются рецидивирующие эпизоды синкопе. Констатируется диастолическая дисфункция с возможной трансформацией в систолическую дисфункцию на поздней стадии заболевания [110, 111, 179].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание, основными структурно-анатомическими и физиологическими характеристиками которого являются дилатация камеры левого желудочка и систолическая дисфункция [81]. Консервативные и хирургические методики лишь частично нивелируют

прогрессию ДКМП. Застойная сердечная недостаточность или жизнеугрожающие аритмии, возникающие при ДКМП, определяют данное заболевание в число лидеров для трансплантации сердца [28, 225].

Этиопатогенез ДКМП является мультифакторным. Так, она может быть конечным проявлением различных патологических процессов и состояний, например эндокринных и аутоиммунных нарушений, субстанциональных аддикций (наркомания, алкоголизм). ДКМП является идиопатической примерно у 50% пациентов, и среди них в 20-25% случаев определено ее семейное происхождение [78]. Хорошо известно, что ДКМП может быть вызвана мутациями как в одном, так и во многих генах одновременно. Подтвержденная мутация определенного гена не предопределяет абсолютного единообразия фенотипа болезни [160, 277]. В изучении патогенеза ДКМП остается немало вопросов – активно рассматривается роль воспалительного процесса и цитокинового дисбаланса в миокарде. Например, установлено, что фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α) может продуцироваться клетками миокарда, и отмечается корреляция концентрации этого цитокина в крови с терминальной стадией процесса [78].

ДКМП обычно ассоциируется с гибелью кардиомиоцитов, истощая регенеративный потенциал сердечной мышцы [277]. Компенсаторный фиброз миокарда функционально неэффективен. Рассматривают две возможные формы фиброобразования: необратимый (LGE) и диффузный интерстициальный. Интересен тот факт, что LGE-форма топически превалирует в средней стенке межжелудочковой перегородки. Эпидемиологически она может расцениваться как прогностический маркер смертности, являясь предиктором возникновения злокачественных желудочковых аритмий [54]. Другой морфологической особенностью ДКМП является гипертрофия миокарда «по длине». Клиническими симптомами ДКМП являются (по убыванию встречаемости): диспноэ, возникновение которого на ранних стадиях обусловлено физическими нагрузками, сердечная недостаточность, аритмия и фибрилляция предсердий [225].

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – семейное заболевание сердца, связанное с желудочковыми аритмиями вследствие фиброзного замещения миокарда, часто ограниченного «треугольником дисплазии», включающим приток, отток и вершину правого желудочка, и повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [31, 187]. До появления очевидных структурных изменений сердца дебют и повторные эпизоды злокачественных желудочковых аритмий диктуют необходимость изучения электрической нестабильности доклинической фазы заболевания.

Ряд гипотез происхождения АКМП сосредоточен на метаболическом механизме, например, дефиците аденозинтрифосфата (АТФ) и гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) вследствие митохондриальной дисфункции, которые потенциально могут оказывать важное влияние на ионный канал gating. Нарушение регуляции транспорта кальция дестабилизирует электрическую проводимость. Морфологическая картина структурного ремоделирования миокарда вследствие апоптоза кардиомиоцитов и прогрессирующего компенсаторного фиброзно-жирового замещения миокарда правого и, в некоторой степени, левого желудочков может быть опосредована дефицитом АТФ. Основой клинического статуса АКМП являются аритмии [31, 58, 167].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – заболевание, характеризующиеся ограничением наполнения и снижением диастолического объема одного или обоих желудочков с сохранением нормальной систолической функции. РКМП характеризуется повышенной жесткостью стенок желудочков и сниженной комплаентностью [22]. В качестве этиологического фактора рассматривается сочетанность данного нарушения с другими заболеваниями, например, с амилоидозом, саркоидозом, карциноидной болезнью сердца. Ряд исследований выявили наследственную семейную форму. Определены мутации в ряде генов, ассоциированных с РКМП. Обнаружена связь с генетическими аномалиями сердечного тропонина I, которые приводят к манифестации заболевания. Морфологическая картина идиопатической РКМП представлена диффузным фиброзом и гипертрофией миокарда. Для РКМП на фоне болезней накопления

характерно выявление определенных, патогномоничных изменений миокарда. Например, при болезни Фабри характерно выявление концентрических пластинчатых тел в саркоплазме кардиомиоцитов, для болезни Данона – вакуолизация миокарда и т.д. [18, 200, 201, 138].

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Как упоминалось выше, ИКМП возникает на фоне хронической и/или периодически возникающей острой ишемии миокарда. В настоящее время под ИКМП понимают патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом его морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической и периодически возникающей острой ишемии миокарда, основными проявлениями которого являются дилатация камер сердца и хроническая сердечная недостаточность [12].

Патогномоничных клинических симптомов, которые позволяли бы однозначно верифицировать диагноз ИКМП, не существует. Симптомы хронической сердечной недостаточности могут дебютировать с разной очередностью и в разных комбинациях. Однако наличие коронарного анамнеза, подтвержденного инструментальными исследованиями, является первым принципиальным дифференциальным признаком, не характерным для других кардиомиопатий. Имеются иные весомые характеристики – как правило, мужской пол пациента; возраст заболевших старше, чем в группах с другими кардиомиопатиями; более широкий спектр сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; отягощенный коморбидный профиль и почечная недостаточность у пациентов. Прогрессия заболевания и ремоделирование миокарда наиболее часто провоцируется острым коронарным синдромом или мерцательной аритмией. В отношении выживаемости ИКМП, в сравнении с другими кардиомиопатиями, имеет плохой прогноз [1, 132].

Кроме вышеперечисленных кардиомиопатий, патологический демарш которых реализуется в асептических условиях, существуют кардиомиопатии, дебют которых связан с точно идентифицированным инфекционным фактором. К ним относят паразитарные, бактериальные или вирус-ассоциированные кардиомиопатии, но обсуждение иных форм выходит за рамки настоящего обзора.

1.1.3 Ведущие типовые патологические процессы в развитии ишемической кардиомиопатии

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – заболевание, патогенез которого окончательно не определен и ставит множество вопросов. В основе формирования ИКМП лежит ишемия сердца генерализованного характера. При данной форме ИБС миокард трансформируется, в исходе чего формируется кардиомегалия и дилатация камер. Это позволяет выделить два ведущих типовых патологических процесса, запускающих заболевание: первый – воспаление, второй – устойчивая хроническая гипоксия [1].

Биологическая роль воспаления заключается в ограничении зоны повреждения и сохранении полного или частичного функционального потенциала ткани, путем включения регенераторного механизма [4]. Обсуждая воспаление в контексте ИКМП, необходимо подчеркнуть, что оно является асептическим и поддерживается не только в цитоллярном матриксе, но и частично в сосудистой системе [236]. Хроническое воспаление приводит к формированию чрезмерного репаративного фиброза. На тканевом уровне, хроническое воспаление опосредовано Т-лимфоцитами, которые усиливают реактивный фиброз. Огромную роль в процессах воспаления и его разрешения с заместительной пролиферацией играют мононуклеарные лейкоциты [4, 271].

В условиях нарушения функций моноцитарно-макрофагальной системы зона альтерации после перенесенного инфаркта миокарда, который является триггером ИКМП, расширяется, выходя за границы первичного ишемизированного очага. Компенсаторно развивается «неинфарктная гипертрофия» и дилатация, что клинически проявляется снижением фракции выброса из-за увеличения объема левого желудочка при снижении его сократимости [5, 15]. Исходом ремоделирования становится возникновение сердечной недостаточности.

Моноциты, мигрировавшие в некротизированную ткань, и трансформированные из них макрофаги при чрезмерном воспалении выходят за

пределы инфарктной зоны, фагоцитируя неповрежденные кардиомиоциты. Кроме того, интенсифицируется синтез металлопротеиназ, обладающих цитотоксическим потенциалом. В условия гиперсекреции провоспалительных цитокинов различными клетками сердца процессы репарации ингибируются. Редуцируется коллагенообразование и ангиогенез. Репарация затрудняется ввиду нарушения трофики тканей, метаболические процессы характеризуются истощением энергетического ресурса клеток миокарда с преобладанием свободно-радикального механизма их повреждения. Гемопэтические линейно-специфические цитокины способствуют поддержанию персистенции воспаления, пролонгируя образование провоспалительных моноцитов с высокой степенью экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1. Рекрутированные моноциты блокируют репаративный фиброз в ткани и усиливают деструкцию миокарда левого желудочка. Так, воспаление, возникшее в ответ на гипоксическое повреждение и реперфузию, можно рассматривать как старт-эффект в процессе формирования ИКМП. Рассмотрение патогенетических факторов ИКМП, начиная с ретроспективной оценки постинфарктного заживления, принципиально. Острое коронарное событие в дальнейшем потенцирует эти процессы за счет генерализованной ишемии миокарда вследствие острой сердечной недостаточности [15, 254, 275].

Как известно, атерогенез сопряжен с персистирующим воспалением сосудистой стенки. Образование ксантомных клеток, поглощение и фиксация модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) находятся в зависимости от цитокинового спектра и активности мононуклеарных лейкоцитов [254]. В дальнейшем, при репарации тканей после инфаркта смещение равновесия от провоспалительного к противовоспалительному может замедлить атерогенез, но запустить чрезмерное фиброзирование миокарда [44].

Дисбаланс между недостаточностью поступления кислорода и метаболической потребностью кардиомиоцитов требует перепрограммирования привычной константы гомеостаза с целью компенсации гипоксии. Адаптация к перманентному снижению кислорода включает усиление эритропоеза и

ангиогенеза. На молекулярном уровне необходима перестройка на ресурсосберегающий режим, которая возможна при активации гипоксией-индуцирующих факторов (HIFs). HIF-1 способствует отложению липидов в эндотелии сосудов и в атеросклеротических бляшках. HIF-2 α – репрессор регуляторных Т-клеток, благодаря его воздействию снижается количество провоспалительных цитокинов, активируется ангиогенез, фиброз и, возможно, реципрокное увеличение численности противовоспалительных медиаторов [112, 183].

Маркером фиброза является галектин-3, который, располагаясь внутриклеточно, защищает клетки от апоптоза, а внеклеточно – может вызвать гибель клеток. В месте повреждения галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство, что стимулирует процесс фиброза через активацию и размножение покоящихся фибробластов. При этом чрезмерная экспрессия галектина-3 является типичной для «профибротических» макрофагов типа M2: наивные макрофаги, стимулированные интерлейкином (IL)-4 и IL-13, характеризуются более высокой экспрессией галектина-3 [3, 238].

Следовательно, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов при гипоксии не может не влиять на функциональную активность моноцитов и макрофагов, характеризующихся большим разнообразием иммунофенотипов.

1.2 Участие клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

1.2.1 Функциональная гетерогенность макрофагов

Макрофаги – гетерогенная группа иммунных клеток, обладающих фагоцитарной активностью и выраженной сензитивностью к аллогенным стимулам. Ретроспективная оценка характеризует макрофаги как наиболее «древние» фагоциты, успешно сохранившие свое эволюционное предназначение до настоящего времени. И.И. Мечников исследовал макрофаги морской звезды,

которая фактически не имеет сосудистой системы. Исходя из особенностей ее анатомического строения, была выдвинута гипотеза о воспалении, как автономном явлении, не связанном с сосудистым руслом [135]. R. van Furth и Z.A. Cohn предположили, что родоначальной единицей всех тканевых макрофагов являются циркулирующие в крови моноциты [268]. Следствием этого представления стало формирование идеи о довольно стабильной генетической судьбе клетки, механизм фенотипической изменчивости которой может быть реализован только в условиях внешней стимуляции. Со временем стало известно, что макрофаги осуществляют продукцию цитокинов, участвуют в репаративных и воспалительных процессах, поддержании гомеостатической органоспецифической константы [154].

Макрофаги выступают в качестве стражей иммунологического суверенитета. Эффероцитоз (удаление апоптозных телец фагоцитами), реализуемый на клеточном уровне, – не менее важный гарант постоянства внутренней среды. Примечательно, что макрофаги являются не только транспортерами погибших клеток, но и продуцентами молекул, запускающих некроз и апоптоз клеток [146, 166].

Сегодня система классификации макрофагов на M1- и M2-клетки является доминирующей и описывает разнообразие макрофагов [146, 180]. Начало классически (M1) или альтернативно (M2) поляризованным макрофагам дают моноциты, стимулированные гемопоэтическими линейно специфическими цитокинами [177].

В условиях отсутствия воспаления макрофаги тканей демонстрируют фенотип M2, который обладает противовоспалительными, репаративными свойствами и регулирует тканевой гомеостаз [180, 270]. При патологии дифференциация M2-клеток потенцируется цитокинами Th2-лимфоцитов, IL-4 и IL-13, запускающими «альтернативную активацию» макрофагов [270, 275]. M2-макрофаги синтезируют противовоспалительные цитокины (IL-10), хемокины, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). Синергия данных медиаторов индуцирует продукцию

интрацеллюлярного матрикса, пролиферацию клеток и васкуляризацию, запускает процесс ремоделирования тканей. Тромбоцитарный фактор роста, TNF- α и TGF- 1β опосредуют фиброзное замещение нежизнеспособных тканей, активируя миофибробласты [148, 275]. Кроме того, они способствуют активации рецепторов, посредством которых реализуется клиренс апоптотических клеток. Не менее важной является способность M2-макрофагов нивелировать действие провоспалительных цитокинов за счет выработки иммунорегуляторных белков и цитокинов: IL-10, резистин-подобной молекулы-альфа, хитиназа-подобных белков и аргиназы 1 (ARG1) [147, 177].

Макрофаги M2, несмотря на общность функций, не проявляют абсолютного единообразия. Различные активаторы формируют палитру фенотипов, условно представленную квартетом [71, 147, 148, 243, 247]:

1. Субпопуляция M2a формируется под надзором Th2 цитокинов IL-4 и IL-13. Задача этих моноклеаров заключается в реализации процессов ремоделирования тканей под действием фибронектина и цитокинов IL-10, IL-1, TGF- β [148].

2. M2b-клетки созревают благодаря воздействию на макрофаги агонистов рецепторов типа TLR, иммунных комплексов и агонистов рецептора IL-1 [148].

3. Подгруппа M2c выполняет роль утилизатора продуктов апоптоза и генерирует противовоспалительные молекулы. Активация осуществляется под влиянием глюкокортикоидов, TGF- β и IL-10 [71, 247].

4. Макрофаги M2d индуцированы воздействием на TLR-сигнализацию через аденозиновые рецепторы. Они вырабатывают IL-10 и VEGF, способствуя локальному ангиогенезу [244].

«Классическая» активация M1 реализуется в ответ на взаимодействие Toll-подобных рецепторов макрофагов с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) микроорганизмов, к которым относятся липополисахариды бактерий (ЛПС). Воздействие интерферона-гамма (IFN- γ) и TNF- α запускает механизм трансформации наивных M0-макрофагов в M1-фенотип [74]. M1-клетки осуществляют презентацию антигена с участием молекул типа MHC-II, синтез

цитотоксических форм азота и кислорода (АФК), провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-12, IL-23, IL-27, TNF- α), хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11) и матриксных металлопротеиназ (MMP-1, 2, 7, 9, 12). Совокупность этих факторов и формирование провоспалительной среды обуславливают микробицидный и противоопухолевый потенциал данного типа макрофагов [147, 152, 166].

Тканевые макрофаги в условиях хронического воспаления способны принимать оба фенотипа, активируясь «классически» или «альтернативно». Подобная популяционная пластичность является основой бинарной системы трансформации макрофагов. Между M1 и M2 могут существовать и иные формы. Наличие промежуточных клеток, не соответствующих идеальной дихотомической парадигме, созвучно теории онтогенеза. Макрофаг больше не является клеткой, имеющей единственный путь генерации. Согласно новой концепции, существуют различные варианты происхождения тканевых макрофагов: от эмбриональных предшественников до фетальных и неонатальных моноцитов, создающих пул тканеспецифичных макрофагов, а также макрофагов, трансформирующихся из зрелых моноцитов крови [62].

Кроме онтогенетического происхождения, вероятно, свое влияние оказывает и тканевое микроокружение с комплексом его сложных и разнообразных сигналов. Исходя из этого, анализ конкретной локальной клеточной линии в условиях определенного патологического процесса нельзя провести, опираясь исключительно на парадигму M1/M2. Общемировая научная тенденция заключается в изучении экспрессии генов, протеомных комплексов онтогенеза определенной, а не обобщенной субпопуляции макрофагов как в условиях физиологического баланса, так и в условиях конкретного заболевания. Так, например, популяция тканеспецифических кардиальных макрофагов содержит несколько различных онтогенетических подгрупп. Преимущественно эти макрофаги являются производными желточного мешка, однако незначительная часть популяции получена из фетальной группы. Эти резиденты определяются как дефинитивные гемопоэтические стволовые клетки и медленно

замещаются моноцитами крови. В физиологических условиях первичные резидентные макрофаги, полученные из желточного мешка, способны к пролиферации и самовосстановлению на протяжении всей жизни, но в ответ на повреждающее воздействие моноцитарные клетки могут заменять все популяции резидентных кардиальных макрофагов [62, 140].

1.2.2 Роль макрофагов в ремоделировании сосудов при атеросклерозе

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание артерий, характеризующееся инфильтрацией субэндотелиального пространства липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), иммунными клетками и некротическими массами, комплекс которых формирует атеросклеротическую бляшку [153, 168].

Впервые в составе атеросклеротической бляшки макрофаги были идентифицированы в 1979 г. [118]. В ходе атерогенеза изначальная эндотелиальная дисфункция дополняется липидной инфильтрацией и появлением липидных пятен интимы. По мере прогрессии процесса возникает липоидоз с большим процентным содержанием макрофагов, которые фагоцитируют атерогенные ЛПНП [90, 180].

Фагоцитарная активность макрофагов стимулируется лигандами, проявляющими аффинитет к TLR2, TLR4 и TLR9, что создает благоприятные условия для формирования атеросклеротической бляшки, а также ингибиции элиминации холестерина, что способствует образованию новых пенистых клеток [19, 34, 142, 232]. Важно, что пенистая клетка остается функционально активной и способной отвечать на молекулярные стимулы. Эндоцеллюлярные запасы холестерина в макрофагах, влияя на Toll-подобные рецепторы, инициируют и подкрепляют воспалительный ответ. Атерогенные модифицированные липопротеины могут перепрограммировать метаболический профиль макрофагов. В частности, они могут изменить скорость гликолиза по отношению к

окислительному фосфорилированию и, как следствие, катаболизм холестерина [231, 120, 227].

Преобладание макрофагов M1 или M2 зависит от концентрации колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) [235]. Сдвиг поляризации в сторону «классического» фенотипа реализуется посредством гиперпродукции TNF- α и IL-6; кроме того, при активации TLRs и scavenger-рецепторов наблюдается усиление провоспалительного потенциала клеток. Поддержание воспалительного субстрата в атеросклеротической бляшке реализуется благодаря влиянию IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и TGF- β , и агрессии радикалов кислорода. Цитокины и хемокины индуцируют процесс хемотаксиса лимфоцитов, потенцируя провоспалительный ответ [70, 278].

Как и в других органах, макрофаги сосудистой стенки подразделяются на несколько категорий. Первая группа включает резидентные тканеспецифически макрофаги, миграционная способность которых выражена крайне слабо и в норме детерминирует сохранение гомеостаза, но в условиях атерогенеза они поддерживают воспаление, рост бляшки и ассоциированы с прогрессирующим течением заболевания [176, 210, 257].

Вторая группа макрофагов сосудистой стенки – результат дифференциации моноцитов, которые были рекрутированы в интиму артериальных сосудов [216]. Механизм инфильтрации эндотелия осуществляется благодаря сродству рецепторного аппарата моноцитов к хемокинам и молекулам клеточной адгезии. Трансформация рекрутированных моноцитов в бляшке реализуется благодаря воздействию на них микроокружения [258], а также генетическим и эпигенетическим влияниям на клетки [205]. Важное значение в перепрофилировании моноцитов в макрофаги играет активация метаболизма [267]. Вновь образованные макрофаги проявляют пролиферативную активность, зависящую от стимуляции scavenger-рецепторов, которая, в свою очередь, усиливает миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство [250].

Третья разновидность макрофагов сосудов – макрофаги, индуцированные воздействием окисленных фосфолипидов ($M_{\text{ОКС}}$ -макрофаги), которые составляют 30% от общего числа макрофагов в атероме [113]. Эти клетки обладают способностью к интенсивной выработке $\text{IL-1}\beta$ и высокой активностью циклооксигеназы-2 (COX-2). В отличие от первых двух групп макрофагов последние обладают менее выраженной способностью к фагоцитозу и хемотаксису, но при формировании определенных условий проявляют и антиоксидантную активность [106, 113, 204].

Процесс атерогенеза имел бы фатальные последствия, если бы макрофаги не обладали способностью приобретать $M2$ -фенотип, который реализует ангиопротекторную функцию. Эта группа клеток способна продуцировать цитокины, препятствующие имбибиции (т.е. пропитыванию) сосудов моноцитами с последующей дифференциацией их в макрофаги, тем самым прерывая круг неконтролируемой пролиферации последних. «Альтернативно» активированные макрофаги обуславливают не только замедление прогрессии атерогенеза, но и стабилизацию уже имеющихся бляшек [106, 204].

На ранних стадиях развития атеросклероза подключается еще один защитный путь с деактивацией ЛПНП. Он реализуется через макрофагальные лектиноподобные рецепторы (LOX-1), которые способны взаимодействовать с умеренно модифицированными ЛПНП. Микротравматизация сосудистой стенки и кровоизлияния в бляшку из *vasa vasorum* приводит к тому, что макрофаги типа $M2$ поглощают не только ЛПНП, но и эритроциты с гемоглобином, запуская накопление железа, которое может индуцировать дестабилизацию бляшки [92, 131]. Идентифицированы гем-макрофаги (M_{Hb}), которые не являются пенистыми клетками. У этой подгруппы макрофагов имеется низкий уровень экспрессии рецепторов-мусорщиков и деактивация поглощения ЛПНП: эти клетки устойчивы к нагрузке этерифицированным холестерином и способны элиминировать его за счет активации транспортных систем. При этом ферропортин активно удаляет железо из этих макрофагов, и они характеризуются пониженным синтезом АФК [17, 23].

Таким образом, макрофаги атеросклеротической бляшки гетерогенны, обладают определенной степенью пластичности, имеют неоднозначный функциональный потенциал, способны к саморегуляции собственной популяций за счет пролиферации и фенотипической изменчивости. Как фагоцитирующие клетки они участвуют не только в атерогенезе, индукции острого коронарного синдрома, но и в резорбции некротизированной ткани при инфаркте миокарда и последующем ремоделировании сердца.

1.2.3 Роль макрофагов в ремоделировании сердца при инфаркте миокарда

Эволюция инфаркта миокарда включает ряд типовых патологических процессов, которые могут рассматриваться как триггеры в запуске ИКМП. Ишемическое повреждение вызывает некроз кардиомиоцитов в области несостоятельной васкуляризации и продукты их распада индуцируют врожденный иммунный ответ с участием макрофагов. Макрофагальный «менеджмент» включает коррекцию и поддержание локального температурного режима, обменных процессов, метаболизма глюкозы [119]. В первые часы от начала инфаркта миокарда резидентные макрофаги, находящиеся в условиях дестабилизированного микроокружения некротизированной ткани, индуцируют воспалительный процесс. Однако в течение первых суток эта группа макрофагов некротизируются совместно с кардиомиоцитами [15].

Экстравазация моноцитов крови классической субпопуляции с заселением тканевой ниши позволяет не только восполнить истощенный макрофагальный пул, но и репопулизировать его в краткосрочный период. Трансформация $CCR2^+$ моноцитов в макрофаги позволяет реализовывать провоспалительный сценарий [15, 65]. Образующиеся клетки обладают более агрессивной стратегией реагирования, которая включает запуск свободно-радикальной программы и протелиолиза, секрецию обширного перечня цитокинов и инициирует выраженную фагоцитарную активность [44]. Ревизия и утилизация клеточного детрита –

необходимое условие для инициации заживления зоны инфаркта, а восстановление функциональных возможностей сердечной мышцы – важный предиктор выживаемости. Так, финальная фаза резорбции зоны некроза по механизму обратной связи должна сократить поступление в ткань моноцитов с последующим сокращением пула макрофагов [49, 240, 249]. Неэффективный эффероцитоз предопределяет большой объем некротизированного миокарда [76, 150, 182].

Макрофагальный пул в зоне инфаркта может самостоятельно контролировать численность и соотношение фенотипов этих клеток путем саморегуляции, основанной на анализе эффективности эффероцитоза и утилизации некротических масс. Подтверждением этого служит эксперимент с внедрением фосфотидилсерин-содержащих липосом, иммитирующих апоптотические тельца, которые ускоряли репарацию поврежденного миокарда [76].

Пролонгирование провоспалительных механизмов в инфарцированном миокарде приводит к возникновению порочного круга, в котором некроз активирует механизмы воспаления, а они вторично увеличивают количество некротического «мусора» и численность макрофагов, замыкая процесс и препятствуя его разрешению. Выраженный моноцитоз в крови с интенсивной аккумуляцией моноцитов в миокарде провоцирует увеличение в нем уровня воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, повышая риск патологического ремоделирования миокарда. Ряд работ демонстрирует демпфирование моноцитоза при инфаркте миокарда как возможный путь преодоления воспалительной гиперактивации [169, 212, 220].

Хронологически 3-4 день постинфарктного периода принято обозначать как условную точку старта репарации. Экстравазация моноцитов осуществляется посредством молекул адгезии ICAM-1/VCAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1/vascular cell adhesion molecule 1), а хемотаксис – благодаря секреции хемотаксического белка MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1) кардиальными фибробластами [44, 85]. Рекрутированные моноциты в эти сроки трансформируются в макрофаги с «альтернативной» поляризацией. Подобный

метаморфоз возможен благодаря стимуляции ядерного рецептора Nr4a1 [145]. Противовоспалительный механизм реализуется благодаря секреции VEGF, TGF- β , IL-10, которые в свою очередь запускают неоангиогенез и стимулируют миофибробласты. Миофибробласты являются главными инициаторами экспрессии внеклеточного матрикса и профиброгенных цитокинов, но происхождение их до сих пор неизвестно. В качестве предшественников миофибробластов рассматриваются перициты, клетки костного мозга, эндотелиальные и эпителиальные клетки [81, 103, 157, 163].

Эффекторная роль матриксных металлопротеиназ (MMP) и их тканевых ингибиторов (TIMP) состоит в регуляции интрацеллюлярной среды, необходимой для заселения и самовоспроизводства миофибробластов, синтезирующих неколлагеновый каркас [83]. Существуют экспериментальные данные о том, что репаративный потенциал макрофагального звена может зависеть от уровня эндогенной и урокиназной активации плазминогена [45, 109]. Блокировка регуляторного фактора транскрипции интерферона 5 (IRF5) модулирует регенераторную функцию макрофагов сердечной мышцы [184]. Отмечено, что антогонисты минералокортикоидов способны индуцировать переход активации макрофагов на альтернативный тип [181, 184].

К сожалению, многие теоретические исследования нельзя экстраполировать на клиническую практику. Однако понимание механизмов поляризации макрофагов и их разнообразия задает вектор для суммации полученных данных с целью идентификации ключевых воспалительных и регенеративных механизмов. Формирование целостной картины патогенеза инфаркта миокарда с точки зрения врожденного иммунитета представляется перспективной задачей, требующей поиска недостающих звеньев и конгруэнтного сопоставления имеющихся фактов.

Несмотря на прогресс экспериментальных исследований, посвященных роли моноцитов/макрофагов различных фенотипов в деструкции и репарации миокарда после инфаркта, а также молекулярным механизмам дифференциации субтипов этих клеток, клинических данных касательно этой проблемы достаточно мало. Поэтому идентификация молекул, способных влиять на соотношение

M1/M2-макрофагов при ИБС, позволит выявить маркеры и эффективные мишени для профилактики неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца, которое влечет развитие ИКМП.

1.2.4 Роль макрофагов в ремоделировании сердца при кардиомиопатии

Механизм структурных и функциональных изменений сердечной мышцы при кардиомиопатии неодинаковый и зависит от этиологии. На сегодняшний день остается неоднозначным представление о вкладе в этот процесс иммунокомпетентных клеток, в том числе макрофагов и их коалиций. Вызывает массу вопросов хронология включения цитокинов, хемокинов и ферментных систем в ремоделирование миокарда, а также по какой причине «бывшие защитники» гомеостаза переходят к агрессивной стратегии, повреждая собственные ткани и истощая функциональный резерв сердца?

Для рассмотрения участия макрофагов в развитии кардиомиопатий интересными являются две противоположные этиологические группы. Первая включает кардиомиопатии, которые были индуцированы экзогенным патогеном (например, паразитом, вирусом или другим микроорганизмом, тропным к сердечной ткани). Вторая группа включает кардиомиопатии, дебют которых инициирован влиянием эндогенных факторов, запускающих асептическое воспаление (обширная группа, включающая дилатационную, гипертрофическую и другие кардиомиопатии) [54].

Кардиомиопатия вследствие болезни Шагаса демонстрирует закономерную активацию макрофагов в условиях паразитоза. Триггером являются амастиготы возбудителя лейшманиоза. Внедряясь в мышечный каркас сердца, они запускает острое миокардиальное воспаление, которое в короткие сроки переходит в хроническую персистирующую форму. Особого внимания заслуживает факт, что уже в острую фазу фенотип макрофагов с «классически активированного» переходит на «альтернативно активированный». Защитная роль M2-макрофагов проявляется в том, что они уберегают кардиомиоциты от агрессии

провоспалительных цитокинов и дезадаптивного фагоцитоза. Следствием M2-активации является хронизация процесса, клиническим отражением которой служит сердечная недостаточность [50, 64].

Противовоспалительный фенотип макрофагов обусловлен пуринергической сигнализацией, апоптоз-стимуляцией, влиянием простагландина E₂, TGF- β , IL-6, IL-10, гипосекрецией ряда хемокинов и провоспалительных цитокинов, снижением активности индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), снижением метаболизма L-аргинина по NO-синтазному пути. При этом влияние апоптоза неоднозначно: ряд исследователей декларируют его кардиопротективное действие, другие, напротив, предполагают, что он провоцирует хронизацию гибели кардиомиоцитов с неблагоприятным ремоделированием миокарда [50, 64].

В литературе патогенез ИКМП и ДКМП рассматривается с нескольких точек зрения. Большинство гипотез формулируется вокруг базовой потребности: найти биохимический или молекулярный полом, фармакологическое воздействие на который позволило бы остановить развитие заболевания. Отличительная характеристика ИКМП, заключающаяся в наличии атеросклероза субэпикардальных артерий с инфарктом миокарда в анамнезе, не может объяснить, почему степень выраженности инфаркта не позволяет прогнозировать постинфарктное ремоделирование и его прогрессию. Этот феномен позволил ряду авторов предположить, что в основе ИКМП лежит не только факт свершившегося коронарного события, но и дисфункция неповрежденного миокарда [37, 185].

Показано, что у пациентов с ИКМП участки миокардиальной дисфункции менее выражены, чем при неишемических формах кардиомиопатии. Однако наличие атеросклероза, рубцовых постинфарктных изменений в сочетании с жизнеспособным, но аномально функционирующим миокардом, позволило охарактеризовать ряд принципиально значимых моментов. Во-первых, при ИКМП наблюдается снижение контроля над процессом экспансии коллагена типов I и III за счет активации фибробластов под действием АФК, TNF- α , компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это приводит к изменению соотношения между кардиомиоцитами и

интерстициальным матриксом. Вопрос о пусковом механизме дискутабелен: активированный фибробласт запускает процесс фиброзного замещения жизнеспособных кардиомиоцитов или кардиомиоциты в процессе клеточной гибели модулируют активацию фибробласта. Однако обе концепции лишь подтверждают тот факт, что миокард неинфарктной зоны при ИКМП вовлекается в патологический процесс, вследствие которого происходит разрушение нормальной архитектуры сердца. Во-вторых, в формировании миокардиальной дисфункции миокарда принимает участие дисфункция микроциркуляторного русла. У пациентов с ИКМП отмечается снижение активности экспрессии эндотелиальной NOS и, как следствие, угнетается процесс вазодилатации и функциональной стабильности эндотелия, сосудистая стенка становится уязвимой в отношении атерогенеза [72, 82, 137, 256]. В экспериментальных моделях показано, что iNOS макрофагов в условиях воспаления способна повреждать не только патогены, но здоровые клетки [29]. В отличие от ИКМП для ДКМП характерно снижение плотности микрососудов и их структурные аномалии вследствие дефектной васкуляризации. Ишемия, как один из ключевых механизмов при ИКМП, играет свою роль и при формировании ДКМП, усугубляя клиническую картину, потенцируя ремоделирование миокарда и ухудшая прогноз [256].

В-третьих, апоптоз кардиомиоцитов при сердечной недостаточности, возникшей на фоне ИКМП и ДКМП, выражен интенсивнее, чем в сердце с нормальной сердечной функцией. Усиление и запуск апоптоза реализуется через высвобождение митохондриального цитохрома C и последующую активацию каспазы-8 и каспазы-3. Существует и иная гипотеза апоптического пути, в центре которой обсуждаются «рецепторы смерти», экспрессия которых повышается в кардиомиоцитах при ишемии миокарда [61, 161, 210].

Разные гипотезы, подтвержденные на экспериментальных моделях и при оценке ретроспективных клинических данных, вероятно, требуют поиска связующего звена для формирования целостной картины патогенеза. Не исключено, что инициация дисбаланса коллагенов, апоптоз и эндотелиальная

дисфункция могут быть следствием воспалительного процесса. Кроме того, облигатное хроническое воспаление у пациентов с ИКМП непосредственно участвует в формировании дисфункции миокарда и поддерживает атерогенез, потенцируя факторы неблагоприятного моделирования левого желудочка. При этом участие макрофагов в патогенезе ИКМП не изучено и представляет неоспоримый научный интерес. Эндогенные ассоциированные с опасностью молекулярные паттерны (DAMP), высвобождаемые вследствие гипоксического повреждения клеток, и модифицированные окислением ЛПНП запускают процесс стерильного воспаления, что приводит к рекрутированию моноцитов как в стенку сосуда, так и в ишемизированную сердечную мышцу [218, 244].

Таким образом, патогенез ИКМП включает в себя те же стимулы и типовые патологические процессы, что инфаркт миокарда и атеросклероз, но, вероятно, существуют и некие особенности их течения, поскольку это приводит к различным исходам ИБС (формирование или неформирование ИКМП). Одной из причин этого может быть нарушение реактивности клеток моноцитарно-макрофагальной системы в условиях ишемии и атерогенеза, доступным звеном в изучении которых являются моноциты крови различных иммунофенотипов.

1.3 Изменения субпопуляционного состава моноцитов и цитокинового профиля крови при кардиоваскулярной патологии

1.3.1 Иммунофенотипическая и функциональная гетерогенность моноцитов

Моноциты представляют собой клетки миелоидного происхождения, которые служат предшественниками для дифференциации макрофагов и дендритных клеток. Фундаментальное значение моноцитов заключается в поддержании иммунных реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета [194]. Моноциты характеризуются положительной экспрессией молекул HLA-DR, CD11b, CD14 и дифференциальной экспрессией CD16. Они гетерогенны,

обладают высокой степенью пластичности и способностью видоизменяться в зависимости от внешних стимулов и микроокружения. Идентификационными маркерами моноцитов служит кластер дифференцировки CD14, который является рецептором для связывания липополисахаридов (ЛПС) и корецептором для Toll-подобного рецептора 4 (TLR4). Часть моноцитов характеризуются экспрессией молекулы CD16, представляющей собой Fc γ (IIIa)-рецептор, который способен связываться с антителами и иммунными комплексами [174]. Подавляющее большинство экспериментов по изучению моноцитопоза и функции моноцитов моделировалось на мышах. Однако абсолютное сопоставление полученных данных невозможно вследствие межвидовых различий, хотя многие данные получили прикладное значение и для человеческих клеток моноцитарного ряда.

Фенотипически моноциты человека подразделяются на три основных группы: классические (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺) и неклассические (CD14⁺CD16⁺⁺) клетки. Некоторые авторы выделяют еще группу переходных моноцитов (CD14⁺CD16⁻) [59, 194]. Происхождение различных иммунофенотипов моноцитов до конца не изучено. Не исключается наличие единой клетки-родоначальницы с различными путями дифференциации или же, напротив, последовательный переход классического (CD14⁺⁺CD16⁺) пула моноцитов в промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺) и неклассические (CD14⁺CD16⁺⁺) клетки [2, 75, 226].

На долю классических CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов приходится 80-95% от общего числа моноцитов периферической крови. Высокая фагоцитарная и микробицидная активность является ведущей характеристикой данной субпопуляции. Поврежденная или некротизированная ткань, инфектогены и инфицированные клетки стимулируют провоспалительную цитокиновую и хемокиновую сигнализацию, способную активировать классические моноциты [255]. Некоторые стимулы способны перепрограммировать классические моноциты для реализации ими прокоагулянтных свойств, ангиогенеза и регенерации поврежденных тканей, однако данная функциональная трансформация является скорее дополнительным механизмом. Крайне важной для

классических моноцитов является экспрессия хемокинового рецептора CCR2 и рекрутирование моноцитов в поврежденные ткани или инфицированные области с последующей дифференциацией в тканевые макрофаги [60,93]. Также известно, что возможна CCR2-CCL2-зависимая миграция классических моноцитов в нелимфоидные ткани, где они дают начало не только тканевым макрофагам, но и дендритным клеткам [60, 246].

Отражением функциональной способности классических моноцитов на молекулярном уровне является ансамбль, состоящий из миелопероксидазы, лизоцима, кальций-связывающих белков S100A12, S100A9 и S100A8, фосфолипазы В, рибонуклеазы RNASE3 и катепсинов. Стимулированные классические моноциты синтезируют широкий спектр провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-12, TNF- α , а также оксид азота, что, с одной стороны, обеспечивает антибактериальную активность и реализацию защитной стратегии, но с другой, – создает условия для вторичной альтерации [194].

Промежуточные моноциты составляют около 2-10% от общего числа популяции. Роль промежуточных моноцитов продолжает изучаться, они балансируют между классической и неклассической субпопуляцией. Транскриптомы CD14⁺⁺CD16⁺-клеток, классических и неклассических моноцитов различаются [107, 241]. Интересен тот факт, что в сравнении с довольно определенными свойствами классических и неклассических клеток, промежуточные моноциты достаточно гетерогенны. Эта особенность была выявлена посредством секвенирования одноцепочечной РНК. В данный момент идентифицировано 4 кластера промежуточных моноцитов [94]. Первый представлен промежуточными моноцитами с преобладанием классических клеток, второй содержит больше клеток с неклассическим фенотипом. Наиболее интересными являются третий и четвертый подклассы, которые совместно доминируют среди общего числа промежуточных моноцитов. Третий подкласс экспрессирует гены, способные регулировать клеточный цикл, дифференцировку и миграцию (с помощью репрессора транскрипции MXD1, рецепторов к IL-8, CXCR1 и CXCR2, сосудистой невоспалительной молекулы VNN2). Четвертый

подкласс реализует цитотоксическую программу посредством синтеза перфорина-1, гранулизина и катепсинов [94].

Обобщая функциональную роль промежуточных моноцитов без акцента на конкретный кластер, стоит отметить, что они обладают провоспалительным потенциалом, синтезируют TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-31, экспрессируют гены, отвечающие за неоангиогенез, участвуют в пролиферации и активации Т-клеток, поскольку обладают антигенпрезентирующими свойствами, благодаря мембранной экспрессии МНС-II, и характеризуются умеренной фагоцитарной активностью. Также они являются продуцентами АФК, присутствие которых облигатно для модуляции цитотоксического действия на клетки-мишени [194].

Неклассические моноциты – субпопуляция, которая экспрессирует высокий уровень хемокиновых рецепторов, молекул HLA-DR и функционально ассоциированного с лимфоцитами антигена 1 (LFA-1), проявляет высокую экспрессию генов, участвующих в динамике цитоскелета [246]. Существует предположение, что субпопуляция неклассических клеток является терминально дифференцированной формой моноцитов. Они демонстрируют отсутствие ответа на Toll-подобные рецепторы клеточной поверхности. Неклассические моноциты неспособны продуцировать АФК и крайне ограниченно и выборочно синтезируют отдельные провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β). Базовой функцией этой группы клеток является способность патрулировать эндотелиальную выстилку сосудов за счет наличия рецепторов адгезии CX3CR1 [234]. При этом вне зависимости от калибра сосудов или от состояния эндотелия, неклассические моноциты непрерывно патрулируют подконтрольные области как в физиологических условиях, так и при локальном патологическом процессе [107, 171].

Функциональный спектр неклассических моноцитов гораздо шире и не ограничен циркуляторным руслом. При определенных условиях, благодаря особенностям цитоскелета, неклассические моноциты способны преодолевать барьеры сосудистой стенки и мигрировать в паренхиму органов или в атеросклеротические бляшки. Однако остается малоизученным вопрос о

способности к рекрутированию этой субпопуляции с последующей дифференциацией в тканевые макрофаги [173, 175, 190].

Кроме того, несмотря на минимальный провоспалительный потенциал, в качестве самостоятельных продуцентов цитокинов неклассические моноциты способны синтезировать в ответ на вирусное воздействие TNF- α , IL-1 β , хемокины CCL3, CCL5, CXCL10 и др. Эти клетки способны привлекать из циркуляторного русла нейтрофилы, выступая в качестве посредника между ними и инфицированной или поврежденной тканью. Такой клеточный консорциум является залогом успешного уничтожения и утилизации патогенов и аутологичных нежизнеспособных компонентов, предотвращая развитие и закрепление патологического процесса [173, 190].

Еще одной важной функцией неклассических моноцитов является синтез репаративных и противовоспалительных молекул, апопротеинов (апо) E и апоA, рецепторного антагониста для IL-1, IL-10R и CXCL16 [173, 190]. Не исключается противоопухолевая заинтересованность этих клеток, поскольку в ряде экспериментов было продемонстрировано увеличение выработки TNF- α , IL-12 и NO в ответ на стимуляцию рецепторного аппарата неклассических моноцитов опухолевыми белками. По некоторым данным, патрулирующие моноциты способны выступать в роли антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [190, 194].

Переходные клетки CD14⁺CD16⁻ являются наименее изученной группой моноцитов. Они практически отсутствуют в крови, поэтому многие исследователи не выделяют их как отдельную субпопуляцию. При этом увеличение численности переходных моноцитов было обнаружено у носителей вируса иммунодефицита человека в сочетании с инсулинорезистентностью. Поэтому авторы предположили, что эти клетки происходят из классических моноцитов при недостаточной экспрессии на их мембране CD14⁺ в условиях иммунодефицита. Биологическая роль переходных моноцитов окончательно не идентифицирована. Возможно, они являются предшественником всех трех других субпопуляций моноцитов [9, 59].

Согласно вышеизложенному, функциональная активность и дифференциация моноцитов различных иммунофенотипов находятся в тесной зависимости от цитокинового спектра окружающей их среды.

1.3.2 Цитокины как модуляторы субпопуляционного состава и функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы

Цитокины – информационные пептиды, обладающие способностью межклеточной трансляции сигналов, обеспечивающих поддержание иммунного гомеостаза [25]. Цитокины различаются по механизму действия, способны к автономному влиянию на клетки-мишени и формированию цитокиновой эффекторной сети. Многие из них синтезируются клетками моноцитарно-макрофагальной системы или оказывают модулирующее влияние на функциональную активность этих клеток [155].

Колонистимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) – линейно специфический цитокин, который отвечает за пролиферацию и дифференциацию клеток моноцитопоэза, за поддержание жизнеспособности зрелых моноцитов и макрофагов, и может существовать в растворенной и связанной формах. Клетками продуцентами M-CSF являются стромальные клетки костного мозга (под влиянием IL-4 и TNF- α), моноциты и макрофаги, фибробласты и эндотелиоциты [266].

Рецептором для M-CSF является белок с трансмембранной структурой и тирозинкиназным доменом. Зрелые моноциты на воздействие M-CSF отвечают увеличением экспрессии рецепторов CD14, CD16, LFA3, CR3, Leu11 и маннозного рецептора, а также усилением продукции TNF- α , оксида азота и АФК. Функциональная зрелость моноцитов напрямую зависит от влияния этого цитокина. Он способен усиливать фагоцитарные функции макрофагов, в том числе и поглощение ими м-ЛПНП, интенсифицировать метаболизм фагоцитов, способствует активации клеточных протеаз и обладает противоопухолевым потенциалом [36, 139, 149].

Колонистимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) – гемопэтический цитокин, отвечающий за созревание гранулоцитов, моноцитов и макрофагов. В условиях воспаления он более интенсивно синтезируется рядом клеток, включая макрофаги. GM-CSF способствует ускорению созревания моноцитов из предшественников, оказывает влияние на зрелые моноциты, усиливая способность к фагоцитозу и выделению провоспалительных и гемопэтических цитокинов, а также кислородных радикалов, тем самым усиливая цитотоксичность фагоцитов. Влияя на зрелые макрофаги, стимулирует поглощение опсонизированных частиц и усиливает их антигенпрезентирующие функции [123, 162, 266].

IL-1 – провоспалительный цитокин, продуцируемый дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами и мононуклеарами, при этом макрофаги уступают моноцитам в количестве синтезируемого медиатора. Семейство IL-1 представлено различными гомологами. Наиболее значимыми и хорошо изученными являются IL-1 α и IL-1 β . Они довольно схожи по биологическому действию, более того проявляют аффинитет к одинаковым рецепторам. Обозначенные цитокины из данного семейства синтезируются в ответ на повреждение тканей или воздействие аллогенных агентов, реализуя острофазовый ответ [156, 196, 209].

IL-1 β – основной секреторный провоспалительный цитокин семейства IL-1, синтез которого при соответствующем сигналинге осуществляется в короткие сроки. От момента взаимодействия моноцита с индуктором воспаления до начала транскрипции проходит приблизительно 15 мин. IL-1 β представлен свободным экстрацеллюлярным белком, созревание и выход которого в интрацеллюлярное пространство невозможны без первоначального взаимодействия с каспазой-1. Интересно, что IL1-конвертаза, фермент, продуцируемый макрофагами и трансформирующий цитокиновый предшественник в зрелую форму, способен индуцировать апоптоз. Не менее важным является тот факт, что IL-1 β не только экспортируются за пределы клеток, но и импортируются во внутриклеточное

пространство, способствуя ресинтезу IL-1 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов [97, 215].

По своей биологической сути семейство IL-1 является «дирижером» воспалительного и острофазового ответа, влияя на процесс за счет стимуляции синтеза и секреции других интерлейкинов, хемокинов и последовательного вовлечения иммунокомпетентных клеток. Функциональные различия между IL-1 α и IL-1 β заключаются в уровне воспалительного ответа: для IL-1 α характерно участие в локальном воспалении, а для фракции свободного IL-1 β – не только в местных, но системных реакциях. Цитокин IL-1RA является рецепторным антагонистом IL-1 и его естественным ингибитором. Механизм действия заключается в конкурентном связывании с рецепторами и невозможностью активировать сигнальные пути [147].

Фактор некроза опухолей (TNF) – довольно обширное семейство цитокинов. TNF представлен незрелой трансмембранной и зрелой секреторной формами, которые способны провоцировать цитостатические реакции. Важной особенностью является то, что пространственная конфигурация молекулы белка может подвергаться изменению конформации и является рН-зависимой. В условиях воспалительного микроокружения данная характеристика потенцирует цитотоксичность. Внешние стимулы способствуют синтезу TNF в различных клетках и для клеток моноцитарно-макрофагального пула имеет значение воздействие на клетку митоген-ассоциированных протеинкиназ. Относящиеся к ним ERK, JNK, p38 демонстрируют способность катализировать внутриклеточные реакции с продукцией и ресинтезом TNF в мононуклеарных лейкоцитах [144, 165]. TNF проявляет плеiotропные эффекты: участвует в запуске провоспалительного цитокинового каскада, реализует функцию нейтрализатора патогенов, повышает фагоцитарные свойства макрофагов, усиливает привлечение хемокинов и адгезивных молекул в зону воспаления, регулирует T-клеточный иммунитет, изменяет сигналинг Toll-рецепторов [26, 39, 41].

IL-6 синтезируется многими клетками, в том числе макрофагами и моноцитами. Это реактивный цитокин, синтез которого находится в прямой

зависимости от присутствия патогенов или цитокинов-стимуляторов. В условиях клеточного гомеостаза транскрипция и трансляция белковой структуры находятся в режиме гибернации. Функционально IL-6 отвечает за острофазовый ответ и взаимодействие между T- и B-лимфоцитами, способствует выработке иммуноглобулинов, выступает инициатором синтеза IL-12, увеличивает выработку адгезивных молекул [222].

Рецепторный аппарат для IL-6 состоит из двух субъединиц: первая, цитокин-специфическая и вторая, универсальная, имеющая аффинитет к другим представителям данного семейства и клеткам, не входящим в родовую группу. Это стоит учитывать, поскольку биологически специфический автономный эффект IL-6 может перекрываться в условиях костимуляции и зависит от конкретной цитокиновой синергии. Интересно, что IL-6 способен стимулировать разнонаправленные процессы. В определенных условиях он поддерживает воспаление, блокируя фазу разрешения, в других выступает в качестве иммунорегулятора и оказывает противовоспалительные свойства. Под его действием снижается продукция хемокинов, индуцированных действием IL-1 и TNF, таких как CXCL1, CXCL8 (IL-8 и CX3CL1) и, наоборот, увеличивается образование CXCL5, CXCL6, CCL2, CCL8, усиливающих миграцию моноцитов к очагу воспаления. Более того, высокое содержание IL-6 способно запустить апоптотический сценарий для гранулоцитов, способствуя быстрому переходу к мононуклеарной доминанте воспалительного процесса. Суть биологического предназначения IL-6 упрощено представляется в медиаторном переключении врожденного иммунитета на адаптивный иммунитет [186, 222].

Противовоспалительный цитокин IL-10 синтезируется в различных клетках, и макрофаги – не исключение. В мононуклеарных лейкоцитах его синтез опосредован воспалительным субстратом (например, фрагментом клеточной стенки). IL-10 ингибирует презентацию антигенов, продукцию провоспалительных цитокинов (IFN- α , IL-1, IL-6, IL-8, TNF, G-CSF, GM-CSF) и фагоцитоз. Примечательно, что, несмотря на супрессивную активность, IL-10 не способен ингибировать фагоцитоз макрофагов, но уменьшает киллинг

поглощенных макрофагами микроорганизмов. Может выступать в качестве модулятора экспрессии Fc- и scavenger-рецепторов [32, 127]. Этот интерлейкин является антагонистом IL-12, усиливает выработку провоспалительных факторов, например, растворимого рецептора TNF, снижает эффекты молекул адгезии, хемокинов, циклооксигеназы и простагландина E2. Вероятно, он способствует рекрутированию моноцитов в зону воспаления. Также он подавляет клеточный и усиливает гуморальный иммунный ответ. В макрофагах и моноцитах IL-10 может опосредованно снижать синтез реактивных интермедиатов кислорода и азота [128, 213, 224].

IL-4 – цитокин, который синтезируется Т-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками. Биологическая роль его заключается в формировании провоспалительных эффектов, в том числе IL-4 способен инициировать процессы фиброобразования. IL-4 стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, усиливает экспрессию CD11b, CD13, CD18, CD23; однако снижает экспрессию CD14, CD16, CD32, CD64. Может увеличивать выработку G-CSF, GM-CSF и IL-1RA, подавляя при этом секрецию IL-1, IL-8, TNF. В соответствии с особенностями сигналинга, спецификой синергизма в цитокиновой системе и провоспалительным антагонизмом IL-4 участвует в дифференциации макрофагов по альтернативному пути [126, 134, 172, 214, 272].

Макрофаги являются одними из основных, и что важно, конституциональных продуцентов интерферонов (IFN). При бактериальной или вирусной нагрузке их синтез значительно возрастает. Биологическая миссия IFN заключается в усилении провоспалительной функции макрофагов и их дифференциации по M1-пути. Данное цитокиновое семейство усиливает экспрессию МНС типа I, антигенпрезентирующий потенциал и цитотоксичность Т-лимфоцитов [133].

IFN- γ и IFN- β способны активировать моноциты без дополнительной костимуляции, повышая продукцию провоспалительных цитокинов, экспрессию МНС-I, антигенпрезентирующую функцию и противовирусную резистентность. IFN- α и IFN- β могут подавлять продукцию IL-4 и IL-10. Интерфероны могут

усиливать или уменьшать экспрессию IL-12, а в сочетании с IL-4 и M-CSF они повышают фагоцитарную активность макрофагов. Под действием интерферонов макрофаги продуцируют TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-18. В моноцитах IFN инициируют выработку iNOS, которая обеспечивает их бактерицидные свойства и способствует дифференциации моноцитов в дендритные клетки [98, 133, 158].

Таким образом, многие цитокины способны воздействовать на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, что обосновывает целесообразность исследования влияния цитокинового профиля крови на субпопуляционный состав моноцитов у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП.

1.3.3 Нарушения субпопуляционного состава моноцитов крови и ее цитокинового профиля при ишемической болезни сердца

Показано, что при остром коронарном синдроме, благодаря IL-1 β -сигналингу, в костном мозге генерируются моноциты, целью которых является устранение последствий повреждения сердца вследствие ишемии [51]. Однако до возникновения коронарного события моноциты выступают в качестве клеток, участвующих в его инициации. Они инфильтрируют совместно с тромбоцитами атеросклеротическую бляшку, делая ее уязвимой и способствуя дестабилизации. Также моноциты синергично с тромбоцитами активируют свертывающую систему крови, провоцируя тромбоз. В ишемизированном участке миокарда усилена митохондриальная генерация АФК, за счет чего происходит стимуляция рекрутинга классических моноцитов в зону инфаркта. На данном этапе увеличивается продукция цитокинов с плейотропными провоспалительными эффектами: TNF- α , IL-1, IL-6, а также TGF- α и TGF- β , макрофаг-стимулирующего фактора и инсулиноподобного фактора роста [104, 206].

В раннем постинфарктном периоде на мышинной модели была установлена лидирующая роль моноцитов Ly-6Chi, которые приравниваются к CD14⁺⁺CD16⁻CCR2⁺ (классической субпопуляции) моноцитам человека. Кинетика накопления моноцитов в очаге ишемии обусловлена контактом рецепторного аппарата

(CCR2) моноцитов с молекулами CCL2, ICAM1 и E-селектинами на эндотелии. Поэтому в раннем постинфарктном периоде преобладают воспалительные эффекты и высокая фагоцитарная активность моноцитов [49, 249].

В литературе моноцитоз рассматривается как предиктор возникновения дисфункции левого желудочка, неблагоприятного варианта ремоделирования и развития сердечной недостаточности, что объясняется гиперпродукцией IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α [230]. Кроме того, длительно текущее воспаление провоцирует фиброзирование, что функционально проявляется снижением сократительного потенциала и фракции сердечного выброса. С другой стороны, преждевременное сокращение численности классической субпопуляции моноцитов в инфарктной зоне препятствует эффективному фагоцитозу некротических масс миокарда, приводя в итоге к истончению стенки сердечной мышцы и дилатации желудочков [105, 220].

Не менее важным является изучение роли промежуточных моноцитов в процессе ремоделирования сердечной мышцы. Эти клетки активно экспрессируют на своей поверхности MHC-II, рецептор ангиопоэтина Tie(2) и рецепторы к VEGF типов 1 и 2, являясь ведущими участниками ангиогенеза и репарации. В одном исследовании было продемонстрировано, что после перенесенного острого инфаркта миокарда субпопуляция промежуточных моноцитов увеличивалась [237]. Но имеется и противоположное наблюдение, в котором численность неклассических и промежуточных моноцитов не изменялась, а снижение классических моноцитов было критерием плохого клинического исхода [46].

В отношении цитокинового спектра начало репаративных процессов в миокарде знаменуется увеличением секреции макрофагами цитокинов с противовоспалительным потенциалом в зоне инфаркта. Так, продемонстрировано увеличение в крови концентрации IL-10 и TGF- β , проангиогенных факторов [114, 207]. Несомненно, важную роль в процессах репарации играет TGF- β , который способствует восстановлению микроархитектоники ткани. Показано, что длительное воспаление в сердечной ткани может быть предиктором аномального ремоделирования [206, 217, 242].

Стабильное течение ИБС характеризуется особенностями субпопуляционного состава моноцитов крови, обусловленными атеросклерозом. Лидирующим в патогенезе атеросклероза подтипом моноцитов крови являются промежуточные клетки. Продемонстрирована корреляция между накоплением промежуточных моноцитов в крови и дестабилизацией бляшки, что объясняется высоким аффинитетом этих клеток к эндотелию. Показано, что у больных ИБС в группе с высоким сердечно-сосудистым риском увеличена численность данной субпопуляции моноцитов в крови [38, 69, 192].

Содержание промежуточных моноцитов в крови увеличивается в ответ на присутствие модифицированных ЛПНП, что провоцирует выработку провоспалительных цитокинов. Одновременно с этим формируется кооперация клеток моноцитарного и Т-лимфоцитарного звена для реализации эффективного иммунного надзора. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , TNF и MCP-1, активируют свободно-радикальные процессы за счет увеличения синтеза АФК, VCAM-1 и ICAM-1. Благодаря межклеточному взаимодействию лигандов и рецепторов моноциты рекрутируются из циркуляции в межклеточный матрикс сосудистой стенки, способствуя атерогенезу и дестабилизации бляшки с участием IL-1, TNF и MMP-9 [40, 195]. Патогенетическая роль TNF при атеросклерозе не получила однозначной оценки. Одни данные демонстрируют TNF-опосредованную стимуляцию поглощения модифицированных ЛПНП с накоплением холестерина и активным образованием ксантомных клеток [102, 188, 202], другие, напротив, показали усиление экскреции холестерина [259, 260].

Изучение роли плеiotропного по биологическому потенциалу IFN- γ в патогенезе атеросклероза не сразу привело к однозначному ответу. В настоящий момент существует мнение, что он способствует атерогенезу. Стимулируя фагоцитарный потенциал макрофагов и поглощение oxLDL/AcLDL, IFN- γ ингибирует экскрецию холестерина, тем самым увеличивая образование пенистых клеток [40, 77, 159, 195, 226]. Также IFN- γ , как и другие провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-6, TNF- α , активирует синтез ангиотензина-II, провоцируя увеличение артериального давления при эссенциальной гипертензии, с которой

часто сочетается ИБС. По другим данным, TNF- α ингибирует экспрессию ангиотензиногена, но способствует гипертензии, благодаря индукции окислительного стресса. При этом показано, что ангиотензин-II опосредует увеличение численности классических моноцитов [253].

Изучение роли IL-10 и TGF- β в патогенезе атеросклероза установило их ангиопротективное и антиатеросклеротическое действие. Эти цитокины стимулируют экскрецию холестерина, тем самым снижая качественную и количественную нагрузку эндотелия ксантомными клетками, а также направляют дифференциацию моноцитов в M2-макрофаги, которые индуцируют фиброзирование бляшки [128, 136]. TGF- β участвует в транскрипторной регуляции экспрессии генов, уменьшает поглощение модифицированных ЛПНП и экспрессию CD36/SR-A, стимулирует экскрецию холестерина и регуляторные T-клетки [20, 57, 68, 115, 263, 264].

Перспективной представляется задача по изучению субпопуляционного состава моноцитов и цитокинового спектра крови при ИКМП. Клеточно-молекулярная кооперация проявляется на всех этапах формирования атеросклероза, его осложнений, и в последующем – ремоделирования сердечной мышцы. Понимание взаимосвязей между моноцитами и цитокинами при сопоставлении этих сведений с клиническими данными не только расширит представление о молекулярно-клеточных аспектах патогенеза ИКМП, но и станет основой для преобразования научных выводов в разработку прогностических критериев и таргетной терапии этого заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и материал исследования

Обследовано 52 больных (45 мужчин и 7 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте от 44 до 70 лет (средний возраст 62,5 [57,0; 66,5] лет) с верифицированной стенокардией напряжения III (реже II или IV) функционального класса, которым выполнялась операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Дооперационное обследование, хирургическое вмешательство и послеоперационное лечение осуществлялось на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ; директор – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ С.В. Попов; руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ В.М. Шипулин; заведующий отделением – д-р мед. наук Б.Н. Козлов).

Исследование биологического материала (периферическая кровь) проведено в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии на базе кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова) и Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (руководитель – д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут).

Взятие крови у больных ИБС проводили утром натощак в день операции. При поступлении больного в операционный блок до индукции его в наркоз забирали 10 мл венозной крови, которую стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). Исследования проведены с разрешения локального этического комитета (дубликат протокола № 8512/1 от 08.12.2020 г.). У всех испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ИБС устанавливался на основании жалоб пациента, анамнестических и объективных данных, совокупности параклинических показателей (электрокардиография, эхокардиография, кардиовентрикулография, сцинтиография, магнитно-резонансная томография, эмиссионная компьютерная томография). Гемодинамически значимый стеноз двух и более коронарных артерий (более 75% от общей площади сечения сосуда) и/или полная окклюзия левой коронарной артерии являлись показанием для проведения коронарного шунтирования. Все больные вне зависимости от наличия ИКМП имели острый инфаркт миокарда в анамнезе. Критериями диагностики ИКМП являлось снижение фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острый инфаркт или реваскуляризация миокарда в анамнезе, $\geq 75\%$ стеноз левой основной или проксимальной части левой нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардиальных сосудов.

Критериями исключения из исследования было наличие онкопатологии, аутоиммунных и гематологических заболеваний, аллергического процесса в стадии обострения, ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов, сифилиса, проведение курсов иммуномодулирующей терапии, обострение хронического или дебют острого инфекционного заболевания в момент исследования, отказ от исследования.

2.1.2 Характеристика обследуемых больных с ИБС

Больные с ИБС были распределены на 2 группы: 30 пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП; 27 мужчин и 3 женщины, средний возраст 61,0 [56,0; 64,0] лет) и 22 пациента без ИКМП (18 мужчин и 4 женщины, средний возраст 64,0 [59,5; 68,0] лет) (Таблица 1). Группу контроля составили 18 относительно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов (14 мужчин и 4 женщины, средний возраст 56,0 [43,0; 65,0] лет). Длительность течения ИБС составляла от нескольких месяцев до 17 лет; функциональный класс недостаточности кровообращения по классификации

Нью-Йорской ассоциации сердца (NYHA, 1964 г.) соответствовал II классу, реже III или I классу. Степень выраженности стеноза коронарных артерий рассчитывалась как усредненный показатель для каждого больного и была сопоставимой в группах пациентов. Конституционально большая часть больных имела избыточный вес или ожирение. Половина пациентов имела никотиновую зависимость. Доля курящих лиц была несколько больше среди больных ИБС без ИКМП, чем с ИКМП, однако без достоверных межгрупповых различий. Среди метаболических отклонений наиболее часто встречалась дислипидемия, реже гипергликемия. Нарушение скорости клубочковой фильтрации и как следствие хроническая болезнь почек, в большинстве случаев не имели взаимосвязи с диагностированным ранее заболеванием мочевыделительной системы. Наиболее распространенной сопутствующей патологией являлись: гипертоническая болезнь III степени, хроническая недостаточность мозгового кровообращения (атеросклероз сосудов мозга), патология желудочно-кишечного тракта (гастрит, реже язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Часть пациентов имела сахарный диабет типа 2, заболевания печени (хронический холецистит), патологию легких (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит), хроническую венозную недостаточность (варикозная болезнь нижних конечностей, хронический геморрой) (Таблица 1).

Частота встречаемости сопутствующей патологии в группах больных ИБС была сопоставимой, за исключением сахарного диабета типа 2 и хронической недостаточности мозгового кровообращения: первый чаще обнаруживался у больных ИБС без ИКМП, а вторая – у пациентов, страдающих ИКМП (Таблица 1). Кроме того, в соответствии с основным диагнозом различия обнаруживались и между функциональными параметрами миокарда по данным ультразвукового исследования сердца: у больных ИКМП отмечались меньшие значения фракции выброса и конечного систолического давления левого желудочка при большей величине массы его миокарда и конечного диастолического давления (Таблица 1).

На этапе дооперационного лечения пациенты получали нитраты (изосорбид-5мононитрат), бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол,

Таблица 1 – Клиническая характеристика исследуемых групп больных с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Показатели		Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП	p-value
1		2	3	4
Количество больных:		22	30	-
мужчины, %		18 (81,81%)	27(90,00%)	0,658
женщины, %		4 (18,18%)	3(10,00%)	0,658
Возраст, лет		64,0 [59,5; 68,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110
Продолжительность ИБС, лет		5,00 [2,00; 9,25]	3,00 [1,00; 7,00]	0,171
Курение		15 (68,18%)	12 (40,0%)	0,084
Индекс массы тела, кг/м ²		29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530
Функциональный класс стенокардии	II	4 (18,18%)	7 (23,33%)	0,916
	III	16 (72,73%)	20 (66,67%)	0,870
	IV	2 (9,09%)	3 (10,00%)	0,714
Функциональный класс недостаточности крово- обращения (по NYHA)	I	2 (9,09%)	2 (6,67%)	0,840
	II	9 (40,91%)	19 (63,33%)	0,187
	III	11 (50,00%)	9 (30,00)	0,240
Фракция выброса ЛЖ, %		59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	<0,001
Конечный систолический индекс ЛЖ, мл/м ²		30,47 [25,54; 34,33]	14,58 [13,00; 15,83]	<0,001
Конечный диастолический индекс ЛЖ, мл/м ²		18,07 [14,60; 27,05]	80,93 [72,16; 101,2]	<0,001
Масса миокарда ЛЖ, г		187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001
Статины		19 (86,36%)	25 (83,33%)	0,929
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов		14 (63,6%)	0 (0%)	<0,001
Гипертоническая болезнь III степени		18 (81,81%)	21 (70,00%)	0,517
Выраженность стеноза коронарных артерий, %		74,38 [67,50; 75,00]	67,50 [56,25; 75,00]	0,392

1	2	3	4
Дислипидемия	20 (90,9%)	23 (76,7%)	0,332
Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л	3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]	0,140
ХНМК, %	13 (59,1%)	27 (90,0%)	0,023
Хроническая венозная недостаточность, %	3 (13,6%)	7 (23,3%)	0,603
Сахарный диабет 2 типа	7 (31,82%)	2 (6,67%)	0,046
Патология ЖКТ:			
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки,	5 (22,73%)	3 (10,00%)	0,396
- гастрит	15 (68,2%)	16 (53,3%)	0,428
Заболевания печени и желчевыводящих путей	3 (13,67%)	2 (6,67%)	0,714
Хроническая болезнь почек	5 (22,73%)	10 (33,33%)	0,600
Легочные заболевания	3 (13,67%)	5 (16,67%)	0,929

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, ХНМК – хронические нарушения мозгового кровообращения, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, р – уровень статистической значимости различий между группами больных; здесь и далее в таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия.

небивалол и их генерики), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин и их аналоги), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, квадроприл, периндоприл и их генерики), петлевые и калийсберегающие диуретики (фуросемид, торасемид, спиронолактон).

В обеих группах большинство пациентов получали сходное лечение с применением антикоагулянтов (фраксипарин, ривароксабан, аликсабан), антиагрегантов (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота и их аналоги), статинов (генерикиаторвастатина, розувастатина).

Медикаментозная терапия проводилась с учетом оценки полипрагмазии, суточные дозировки не превышали среднетерапевтический порог. В некоторых случаях для поддержания стойкой ремиссии хронических воспалительных заболеваний были использованы антибиотики (цефазолин) и нестероидные противовоспалительные средства (кеторолак, диклофенак) без статистически значимых различий между группами (7,69 и 9,62% соответственно). Пациентам с отягощенным анамнезом по желудочно-кишечным заболеваниям назначались для гастропротекции ингибиторы протонной помпы (омепразол, эзомепразол). Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом типа 2 получали метформин и его генерики. Больным с бронхолегочной патологией, в том числе хронической обструктивной болезнью легких, назначался бромгексин; ситуативно, для купирования симптоматики – преднизолон (ингаляционно). Некоторым пациентам для коррекции железодефицита назначался сорбифер. Также ряд пациентов получали противоаритмические средства (ивабрадин, амиодорон). Два пациента получали сердечные гликозиды (дигоксин): по одному случаю в каждой группе лиц; одна пациентка с ИКМП получала L-тироксин.

В целом, фармакотерапия в группах пациентов с ИБС была сходной, за исключением широкого применения блокаторов кальциевых каналов в группе больных ИБС без ИКМП, в отличие от пациентов с ИКМП, которым эти препараты не назначались (Таблица 1). Подобный терапевтический подход продиктован опасностью назначения блокаторов кальциевых каналов при ИКМП, характеризующейся сократительной дисфункцией миокарда и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка.

На основании анализа клинических карт пациентов оценивали общее содержание моноцитов и концентрацию общего холестерина в крови.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Иммунофенотипирование моноцитов

Идентификация субпопуляционного состава моноцитов в цельной крови проводилась методом проточной цитофлуориметрии. Этапу определения иммунофенотипов моноцитов предшествовала деструкция эритроцитов в гипотонической среде. Для этого использовался коммерческий лизирующий буфер (FACSLysingsolution («BD Biosciences», США) в соответствии с протоколом производителя. После чего методом проточной лазерной двухцветной цитофлуориметрии в подготовленном материале определяли относительное содержание переходных ($CD14^+CD16^-$), классических ($CD14^{++}CD16^-$), промежуточных ($CD14^{++}CD16^+$), неклассических ($CD14^+CD16^{++}$) моноцитов; при этом за 100% принимались все клетки, положительные по CD14.

Принцип метода заключается в лазерном облучении каждой клетки, проходящей в потоке жидкости с регистрацией данных светорассеяния и флуоресценции, обеспечиваемой фиксацией на эпитопах клетки антител, меченных флуорохромами. Детекторы прибора определяют степень свечения флуоресцентных меток и светорассеяния предварительно гидрофокусированной клетки в момент ее прохождения через луч лазера. В качестве флуоресцентных меток для CD14 и CD16 применяли флуоресцеинизотиоцианат (CD14-FITC) и фикоэритрин (CD16-PE) в соответствии с инструкциями производителей («BD Biosciences», США). Согласно предписаниям, в 100 мкл клеточной суспензии, имеющей концентрацию клеток 10⁶/мл, добавляли 4 мкл антител CD16-PE («BD Biosciences», США) и 16 мкл CD14-FITC («BD Biosciences», США). Инкубация пробы осуществлялась в защищенном от света месте при температурном режиме +3-5°C в течение 30 мин. Далее следовала отмывка клеток 1 раз в 2 мл Cell-WASH-solution BD («Becton Dickinson», США), после этого клеточную суспензию центрифугировали при 250g 5 мин и к полученному осадку добавляли 300 мкл буфера-флуоресцента Stain-Buffer («Becton Dickinson», США). Измерения проводили на проточном цитофлуориметре «Accuri C6» («BD Biosciences», США), в комплектацию которого входят стандартные фильтры и аргоновый лазер ($\lambda=488$ нм). Анализ данных проводили посредством программного приложения «BD CellQuestforMac OS® X» («BD Biosciences», США).

Стратификацию образцов суспензии клеток осуществляли по 4 категориям. Первая, прямое светорассеяние (FSC); вторая, боковое светорассеяние (SSC); третья и четвертая категории, параметры флуоресценции. Оранжевая (PE – 585 нм) и зеленая (FITC – 530 нм) определяются на FL1- и FL2-каналах, где особенности мембран и цитоплазмы детерминируют боковое светорассеяние, а прямое светорассеяние идентифицирует размер клетки. Полученные данные о численности субпопуляций лейкоцитов крови представляли в процентах от общего числа клеток. Процедура идентификации границ неспецифического конъюгирования специфических антител с рецепторами клеток образцов реализована за счет использования изотипических контролей моноклональных антител («BD Biosciences», США) для CD14 (мышиный IgG2a, каппа), меченных FITC, и для CD16 (мышиный IgG1, каппа), меченных PE, благодаря чему определялись квадранты гейтирования.

2.2.2 Определение клеточности суспензии в лизатах образцов крови

Исследование клеточности суспензии, полученной при лизировании цельной крови, проводилось в камере Горяева путем количественного определения ядродержащих клеток крови. Образцы суспензий клеток крови с лизированными эритроцитами после проведенной отмывки буфером Cell-WASH-solution BD («Becton Dickinson», США) разводили в 20 раз 3-5% раствором уксусной кислоты путем внесения 0,02 мл клеточной суспензии в пробирку с 0,4 мл 3-5% уксусной кислоты. После смешивания полученный материал переносился в камеру Горяева. В образовавшемся через 1-2 мин осадке определяли количество ядродержащих клеток в 100 больших квадратах по всей поверхности камеры.

Расчет осуществлялся с учетом 20-кратного разведения клеточной суспензии по формуле 1:

$$X = \frac{a \times 20 \times 250}{100} \times \frac{10^6}{л} = a \times 50 \times \frac{10^6}{л} = \frac{a \times 1000}{20} \times \frac{10^9}{л} = \frac{a}{20} \times \frac{10^9}{л} \quad (1),$$

где X – концентрация клеток в 1 л суспензии; a – количество нуклеосодержащих клеток в 100 больших квадратах камеры.

При высокой клеточности (более 1×10^6 на 100 мкл) суспензию разводили Cell-WASH-solution BD («Becton Dickinson», США) до получения установленного производителем параметра 1×10^6 на 100 мкл.

2.2.3 Оценка концентрации иммунорегуляторных медиаторов в плазме крови

Концентрацию IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , M-CSF и галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), основанным на выявлении в биологическом материале веществ путем определения комплекса «антиген-антитело». При твердофазном варианте теста первичное антитело к определяемому антигену сорбировано в лунках планшетов из полистирола, где происходит связывание антигена с вторичным антителом, конъюгированным с ферментом. Фермент-индикатор, обладающий способностью окрашивать смесь при разложении субстрата, служит для формирования оптической плотности раствора, содержащего комплекс «антиген-антитело», которая регистрируется фотометрически.

Для ИФА использовали коммерческие наборы согласно протоколам фирм-производителей: «IL-1 бета-ИФА-БЕСТ», «IL-4-ИФА-БЕСТ», «IL-6-ИФА-БЕСТ», «IL-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-TNF-ИФА-БЕСТ» и «гамма-IFN-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-БЕСТ» (г. Новосибирск); «RayBioHuman M-CSF ELISA Kit» («RayBiotech», США), галектин-3 («ThermoFisher Scientific», США).

Исследуемые образцы цельной крови центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин, аликвотировали и хранили при температуре -80°C не более 1 года, не допуская размораживания. Непосредственно перед исследованием пробы размораживали, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин для осаждения хлопьев фибрина и полученную плазму вносили в лунки планшета по 20-100 мкл (по рекомендации производителя тест-системы). На первом этапе на

внутренней поверхности лунок во время инкубации исследуемого образца плазмы крови происходило образование комплекса «моноклональное антитело-медиатор». Далее проводилась 3-5-кратная отмывка неконъюгированного материала. На втором этапе в лунки планшета вносили конъюгат №1 (биотинилированные антитела к исследуемому белку человека), инкубировали 1-2,5 ч, после чего повторяли отмывку не связавшегося конъюгата №1. На третьем этапе в лунки планшета вносили конъюгат №2 (стрептавидин-пероксидаза хрена), который образовывал комплекс «медиатор – конъюгант №1 – конъюгат №2». После отмывки свободного конъюгата №2 в лунки планшета вносили тетраметилбензидин, в результате чего в ходе 30-минутной инкубации в темноте происходило изменение цвета раствора в лунках. Неокрашенный субстрат ферментируется в присутствии пероксидазы, в результате чего окисленный продукт реакции изменяет окраску. По истечении времени инкубации добавляли стоп-реагент, который останавливал реакцию.

Оптическую плотность полученных растворов в лунках планшета анализировали с помощью сканирующего спектрофотометра для микропланшетов «Анализатор иммуноферментный фотоэлектрический» («Multiskan EX», Финляндия) против лунки, в которой отсутствовали определяемое вещество и другие продукты жизнедеятельности клеток («0 доза»). По результатам измерения оптической плотности в лунках, содержащих стандартные растворы с известной концентрацией изучаемых биомолекул, строили калибровочную кривую. Посредством калибровочного графика производили перевод единиц оптической плотности (при длине волны 450 нм) в концентрацию вещества.

Концентрацию IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , M-CSF в плазме крови выражали в пг/мл, для галектина-3 – в нг/мл.

2.2.4 Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel. Для статистического описания

результатов исследования данные выражали в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей (Q1 и Q3). Проверку выборки на соответствие нормальному закону распределения проводили методом Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа в случае соответствия выборки нормальному закону распределения использовали t-критерий Стьюдента, в случае несоответствия – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот встречаемости качественных признаков в группах использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность.

Корреляционные связи определяли посредством линейной зависимости между двумя количественными показателями, использовали вычисление рангового коэффициента корреляции Спирмена. Силу зависимости определяли по величине коэффициента корреляции r : сильную связь при $r > 0,8$, среднюю связь при $0,6 < r < 0,8$; слабую связь при $r < 0,6$.

С целью установления направленности причинно-следственных взаимосвязей между признаками проводили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для этих параметров выполняли проверку на нормальность распределения вариант методом Шапиро-Уилка и проверку на равенство дисперсий F-критерием Фишера. В случае несоответствия распределения вариант нормальному закону или неравенства дисперсий использовали критерий Краскела-Уоллеса. При статистически значимом результате однофакторного дисперсионного анализа вычисляли вклад факторной переменной в детерминацию результативного признака по отношению межгрупповой дисперсии к общей дисперсии выборки.

Для комплексной интерпретации массива полученных данных проводили многомерный факторный анализ. Из исследования исключались параметры, имеющие в выборках только нулевые значения и коррелирующие между собой с коэффициентом корреляции более 0,70. Признак считали значимым для выявляемого фактора при его факторной нагрузке более 0,70.

С целью поиска параметров, определяющих исход процесса, позволяющих его диагностировать и прогнозировать, выполняли логистический регрессионный анализ. Вычисляли чувствительность и специфичность полученных математических моделей.

Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Анализ абсолютного содержания моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией (ИКМП), установил значение этого показателя в пределах физиологической нормы в обеих обследованных группах без статистически значимых различий между ними (Таблица 2). Это обстоятельство делает правомочным проведение сравнительного анализа численности отдельных субпопуляций моноцитов в относительных единицах, что является более удобным для восприятия, так как в литературе данные величины принято выражать в процентах от общего содержания моноцитов в крови.

Распределение моноцитов по иммунофенотипам в обследованных группах пациентов характеризовалось отличительными особенностями. Содержание классических $CD14^{++}CD16^{-}$ моноцитов было значительно меньше у больных ИБС без ИКМП, а промежуточных $CD14^{++}CD16^{+}$, напротив, значительно больше, чем у здоровых доноров (Таблица 2). При этом у пациентов с ИКМП средние значения данных показателей определялись на том же уровне, что у больных ИБС без ИКМП, но ввиду большой их вариативности не имели статистически значимых различий с группой здоровых лиц (Таблица 2).

Сравнительный анализ численности двух других субпопуляций моноцитов в крови у больных ИБС выявил снижение их содержания по сравнению с нормой: у пациентов без ИКМП обнаруживался недостаток переходных $CD14^{+}CD16^{-}$ клеток при нормальном количестве неклассических $CD14^{+}CD16^{++}$ моноцитов, а у больных с ИКМП – дефицит неклассических моноцитов при нормальном содержании переходных клеток (Таблица 2).

Таблица 2 – Содержание моноцитов различных субпопуляций в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Me [Q1; Q3]

Показатель	Здоровые доноры	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП
Содержание моноцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$	0,61 [0,52; 0,70]	0,74 [0,57; 0,83] $p_k=0,139$	0,68 [0,62; 0,88] $p_k=0,159$ $p=0,922$
Классические CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻ моноциты, %	66,2 [61,34; 74,06]	49,60 [35,57; 61,73] $p_k=0,039$	49,90 [36,72; 65,98] $p_k=0,125$ $p=0,696$
Промежуточные CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ моноциты, %	16,51 [14,90; 17,98]	31,39 [27,04; 52,68] $p_k=0,038$	39,53 [14,01; 56,16] $p_k=0,174$ $p=0,803$
Неклассические CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ моноциты, %	10,69 [9,34; 13,84]	8,11 [7,05; 10,83] $p_k=0,263$	5,43 [3,44; 7,86] $p_k=0,003$ $p=0,055$
Переходные CD14 ⁺ CD16 ⁻ моноциты, %	6,84 [5,03; 7,70]	2,86 [2,62; 3,90] $p_k=0,008$	3,84 [2,59; 7,40] $p_k=0,374$ $p=0,148$

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; p_k – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров; p – у больных ИБС без ИКМП.

При сравнении численности моноцитов различных иммунофенотипов в крови между двумя группами пациентов ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, статистически значимых различий выявлено не было. Между тем,

обращала на себя внимание отчетливая тенденция к достоверно более низкому ($p=0,055$) содержанию неклассических моноцитов у больных ИКМП по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием (Таблица 2).

3.2 Содержание цитокинов и галектина-3 в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

В плазме крови больных ИБС было исследовано содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α , индукторов клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунитета IFN- γ и IL-4 соответственно, противовоспалительного цитокина IL-10, а также основного активатора моноцитов/макрофагов M-CSF и маркера фиброза галектина-3.

Среди основных провоспалительных цитокинов концентрация TNF- α характеризовалась увеличением относительно нормы как у больных ИБС страдающих, так и не страдающих ИКМП (Таблица 3). Содержание IL-1 β и IL-6 в крови у пациентов обеих групп проявляло лишь аналогичную тенденцию (Таблица 3). При этом различий по концентрации этих трех цитокинов в крови между группами пациентов не было зарегистрировано (Таблица 3).

Оценка содержания IFN- γ и IL-4 в крови у больных ИБС обнаружила их нулевые значения вне зависимости от наличия ИКМП в отличие от положительной величины аналогичных показателей у здоровых доноров (Таблица 3).

Отличия в медиаторном профиле крови между группами больных ИБС были зарегистрированы только в отношении IL-10, M-CSF и галектина-3. Концентрация IL-10 и галектина-3 в крови определялась повышенной у пациентов с ИКМП по сравнению как с группой здоровых доноров, так и с больными ИБС без ИКМП, у которых она соответствовала норме (Таблица 3).

Таблица 3 – Содержание цитокинов и галектина-3 в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Здоровые доноры	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП
1	2	3	4
IL-1 β , пг/мл	1,21 [0,00; 1,79]	1,96 [0,35; 2,74] $p_k=0,096$	1,78 [0,04; 3,65] $p_k=0,134$ $p=0,744$
IL-6, пг/мл	1,88 [1,10; 2,10]	2,10 [1,10; 4,2] $p_k=0,366$	2,00 [1,80; 4,25] $p_k=0,303$ $p=0,497$
TNF- α , пг/мл	0,64 [0,00; 0,83]	1,16 [0,90; 1,82] $p_k=0,028$	2,08 [1,04; 3,60] $p_k=0,046$ $p=0,265$
IL-4, пг/мл	0,15 [0,05; 0,65]	0	0
IFN- γ , пг/мл	3,00 [0,00; 6,00]	0 [0,00; 0,01]	0 [0,00; 0,01]
IL-10, пг/мл	21,00 [20,50; 28,00]	24,00 [22,00; 28,00] $p_k=0,459$	30,00 [27,00; 36,00] $p_k=0,049$ $p=0,036$

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
М-CSF, пг/мл	2,50 [1,60; 4,40]	0,20 [0,00; 1,20] p_к=0,047	1,00 [0,40; 1,70] p _к =0,177 p=0,097
Галектин-3, нг/мл	7,07 [6,50; 7,43]	6,10 [4,30; 7,48] p _к =0,722	8,00 [7,20; 9,20] p_к=0,048 p=0,025

Примечание. Здесь и далее в таблицах: IL – интерлейкин; TNF – фактор некроза опухолей; М-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов.

Пониженное (относительно здоровых лиц) содержание М-CSF в крови отмечалось, напротив, у больных ИБС без ИКМП, а у пациентов с ИКМП оно соответствовало норме; различий между группами больных не было зарегистрировано (Таблица 3).

3.3 Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов крови, ее медиаторного профиля и клинического статуса у больных ишемической болезнью сердца, не страдающих ишемической кардиомиопатией

Выполнение корреляционного анализа между изучаемыми параметрами крови и клинического статуса (получены на основании данных историй болезни) у больных ИБС, не страдающих ИКМП, установило отрицательную сильную взаимосвязь численности классических и промежуточных моноцитов в крови, а также отрицательные корреляции между содержанием неклассических моноцитов в крови и средней степенью стеноза коронарных артерий, между концентрацией галектина-3 в крови и конечным диастолическим объемом левого желудочка (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов крови, концентрации галектина-3 в крови и клинического статуса у больных ишемической болезнью сердца, не страдающих ишемической кардиомиопатией

Показатель	Промежуточные моноциты, %	Неклассические моноциты, %	Галектин-3, пг/мл
Классические моноциты, %	$r=-0,97$; $p<0,01$	-	-
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	-	-	$r=-0,66$; $p<0,05$
Усредненная величина стеноза коронарных артерий, %	-	$r=-0,83$; $p<0,05$	-

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ЛЖ – левый желудочек; r – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости.

Корреляций показателей субпопуляционного состава моноцитов крови и ее медиаторного профиля у больных ИБС, не страдающих ИКМП, обнаружено не было.

3.4 Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов крови, ее медиаторного профиля и клинического статуса у больных ишемической болезнью сердца, страдающих ишемической кардиомиопатией

Корреляционный анализ изучаемых параметров крови и клинического статуса у больных с ИКМП выявил значительно больше линейных зависимостей, чем у пациентов, не страдающих ИКМП. Так, у больных ИБС с ИКМП кроме сильной отрицательной взаимосвязи между численностью классических и

промежуточных моноцитов в крови, обнаруживалась средняя по силе положительная связь количества классических клеток с числом переходных моноцитов (как и у больных ИБС без ИКМП), а также прямая взаимосвязь между содержанием промежуточных моноцитов и уровнем неклассических клеток в крови (Таблица 5). Каких-либо корреляций между содержанием моноцитов отдельных субпопуляций с концентрацией изучаемых медиаторов в крови у пациентов с ИКМП не обнаруживалось.

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих ишемической кардиомиопатией

Показатель	Классические моноциты, %	Промежуточные моноциты, %
Классические моноциты, %	-	$r=-0,95$; $p<0,01$
Промежуточные моноциты, %	$r=-0,95$; $p<0,01$	-
Неклассические моноциты, %	-	$r= 0,65$; $p<0,05$
Переходные моноциты, %	$r = 0,64$; $p<0,05$	-

Согласно итогам корреляционного анализа показателей крови с параметрами клинического статуса у больных с ИКМП (получены на основании данных историй болезни) установлены сильные обратно пропорциональные зависимости массы миокарда, конечного диастолического индекса левого желудочка и усредненной величины стеноза коронарных артерий от численности неклассических моноцитов в крови. Кроме того, зарегистрирована средняя по силе прямая связь между содержанием холестерина и уровнем TNF- α в крови, и слабая обратная зависимость между функциональным классом стенокардии и концентрацией IL-10 в крови (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты корреляционного анализа параметров крови и клинического статуса у больных ишемической болезнью сердца, страдающих ишемической кардиомиопатией

Показатель	Неклассические моноциты, %	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл
Концентрация холестерина в крови, ммоль/л	-	r= 0,76 p<0,05	-
Функциональный класс стенокардии	-	-	r=-0,57 p<0,05
Конечный диастолический индекс ЛЖ, мл/м ²	r=-0,79; p<0,05	-	-
Масса миокарда ЛЖ, гр	r=-0,89; p<0,05	-	-
Выраженность стеноза коронарных артерий, %	r=-0,84; p<0,05	-	-

3.5 Однофакторный дисперсионный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

В ходе корреляционного анализа не было выявлено статистически значимых корреляций между показателями медиаторного спектра и субпопуляционного состава моноцитов крови (см. разделы 3.3 и 3.4), однако это не означает, что взаимосвязь между этими признаками отсутствует. Известно, что коэффициент корреляции отражает силу только линейной взаимосвязи, но взаимосвязь может быть и нелинейной. Учитывая плеiotропность эффектов цитокинов и возможность их потенцирующего или противоположного эффекта на некоторые показатели организма, вполне ожидаемо, что в итоге связь одного из

них с модулируемым признаком окажется нелинейной. Поэтому для выявления параметров, которые необходимо подвергнуть дисперсионному анализу, был проведен графический анализ зависимостей содержания отдельных субпопуляций моноцитов от концентрации изучаемых медиаторов в крови. С целью обнаружения глобальных закономерностей, характерных для обеих групп больных ИБС (ИКМП – форма ИБС, в основе которой лежат те же типовые патологические процессы), графический анализ был выполнен в объединенной выборке пациентов, страдающих и не страдающих ИКМП. В дальнейшем для признаков, продемонстрировавших зависимости, был выполнен однофакторный дисперсионный анализ не только в объединенной выборке больных, но и в каждой когорте пациентов по отдельности.

Графики распределения попарно связанных вариант изучаемых параметров обнаружили в обобщенной группе больных ИБС обратно пропорциональные зависимости между содержанием IL-10 и неклассических моноцитов, M-CSF и промежуточных моноцитов; прямо пропорциональную связь между содержанием M-CSF и классических моноцитов в крови, и сложную параболическую зависимость между концентрацией галектина-3 и классических моноцитов в крови (Рисунок 1). При этом коэффициенты корреляции в трех из четырех случаев статистически значимыми не были, кроме связи между концентрацией IL-10 и относительным количеством неклассических моноцитов, при которой обнаруживалась умеренная корреляционная зависимость ($r=-0,65$; $p<0,01$).

Обращала на себя внимание связь между концентрацией галектина-3 и относительным содержанием классических моноцитов в крови, которая характеризовалась почти нулевым коэффициентом корреляции ($r=0,03$; $p>0,05$), но явно определялась на графике. Выявить наличие зависимости, отличной от линейной, между признаками помогает однофакторный дисперсионный анализ. Кроме того, коэффициент корреляции не определяет вектор связи, то есть он не может ответить на вопрос: первый признак влияет на второй или наоборот?

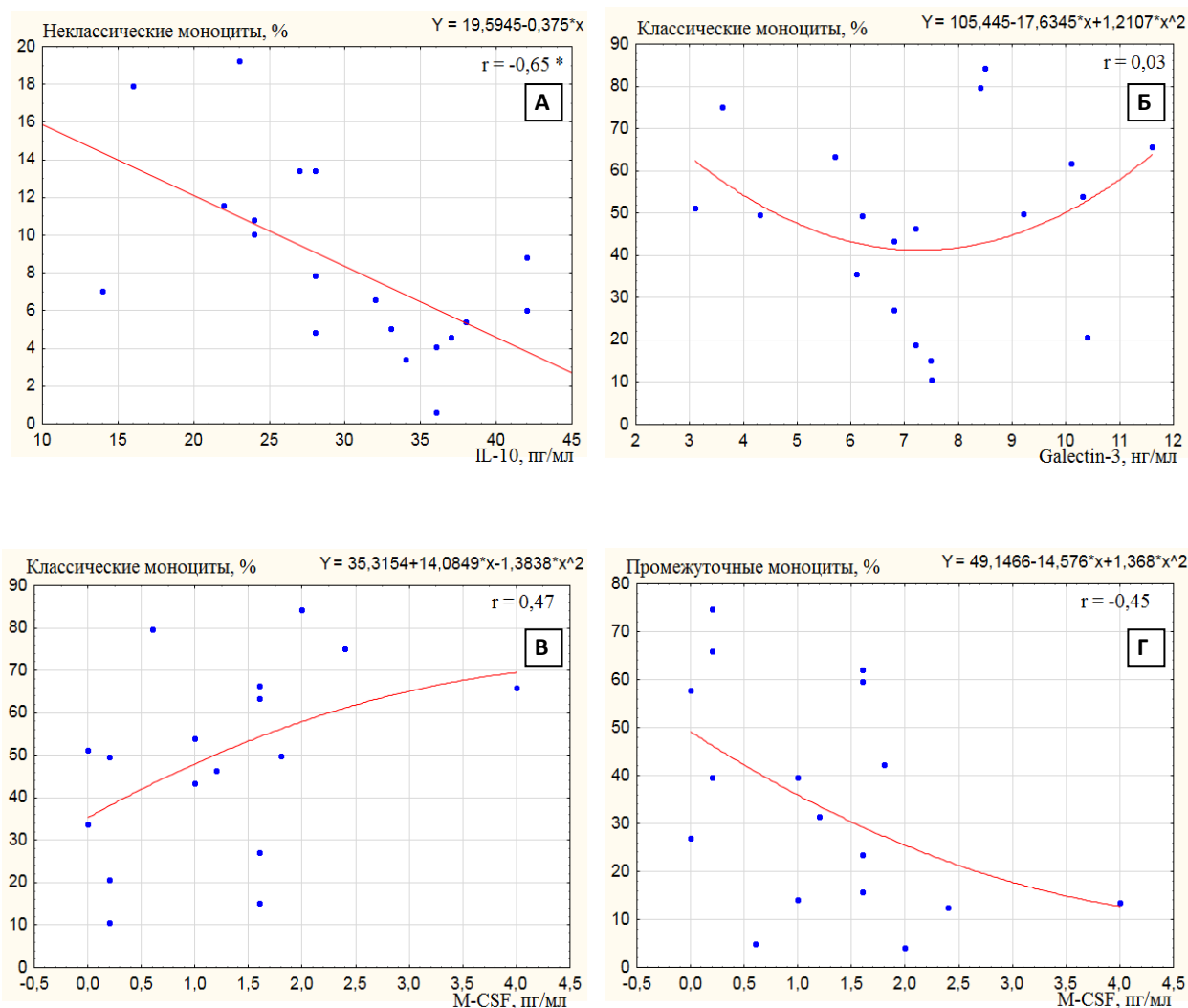


Рисунок 1 – Диаграммы рассеяния показателей субпопуляционного состава моноцитов и концентрации медиаторов в крови у больных ишемической болезнью сердца: А – неклассических моноцитов и IL-10; Б – классических моноцитов и галектина-3; В – классических моноцитов и M-CSF; Г – промежуточных моноцитов и M-CSF.

Примечание. IL-10 – интерлейкин-10, M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов, * – статистически значимая величина коэффициента корреляции.

Данное качество оказывается полезным также и для линейных зависимостей, в частности, чтобы установить в настоящем исследовании: IL-10 определяет количество неклассических моноцитов в крови (влияя на их дифференциацию и миграцию) или неклассические моноциты детерминируют уровень IL-10 (являясь его акцепторами или ингибиторами синтеза)?

3.5.1 Однофакторный дисперсионный анализ содержания IL-10 и неклассических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Результаты однофакторного дисперсионного анализа установили в обобщенной выборке больных ИБС влияние как содержания IL-10 (факторный признак) на численность неклассических моноцитов (результативный признак) при $p=0,006$, так и обратную зависимость при $p=0,041$, когда в роли факторного признака определяется количество неклассических моноцитов, а в роли результативного – концентрация IL-10 (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры однофакторного дисперсионного анализа концентрации IL-10 и неклассических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Группа больных ИБС	Факторный признак	Результативный признак	$S_{\text{межгр}}$	$S_{\text{общ}}$	p
Обобщенная	IL-10	Неклассические моноциты	210,3	439,7	0,006
ИБС без ИКМП	IL-10	Неклассические моноциты	59,09	226,7	0,213
ИБС с ИКМП	IL-10	Неклассические моноциты	89,65	155,5	0,049
Обобщенная	Неклассические моноциты	IL-10	381,6	1158,1	0,041
ИБС без ИКМП	Неклассические моноциты	IL-10	96,2	416,2	0,375
ИБС с ИКМП	Неклассические моноциты	IL-10	122,0	272,4	0,135

Примечание. Здесь и далее в таблицах: $S_{\text{межгр}}$ – межгрупповая дисперсия; $S_{\text{общ}}$ – общая дисперсия; p – уровень статистической значимости.

При этом доля варибельности результативного признака под влиянием факторного признака (определяется по соотношению межгрупповой и общей дисперсий выборок) для первой взаимосвязи составила 47,8%, а для второй – 33,0%. Это сочеталось с большим уровнем статистической значимости для первой зависимости, чем для второй (Таблица 7). Следовательно, оба признака влияют друг на друга, но концентрация IL-10 оказывает большее влияние на количество неклассических моноцитов в крови, чем их численность – на содержание цитокина.

Анализ итогов однофакторного дисперсионного анализа у пациентов с ИКМП установил влияние концентрации IL-10 на количество неклассических моноцитов в крови (доля варибельности их числа на 57,7% определялась уровнем цитокина) и не обнаружил обратную зависимость (Таблица 7). При этом у больных ИБС без ИКМП результаты дисперсионного анализа по этим показателям не достигали уровня статистической значимости (Таблица 7). Изложенное выше свидетельствует о важной роли IL-10 в формировании пула неклассических моноцитов именно у пациентов с ИКМП в отсутствие этого механизма у больных ИБС без ИКМП.

3.5.2 Однофакторный дисперсионный анализ содержания галектина-3 и классических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа в общей выборке больных ИБС, включающей как страдающих, так и не страдающих ИКМП пациентов, концентрация галектина-3 влияет на численность классических моноцитов: результаты анализа были статистически значимыми при условии, что галектин-3 выступает в роли факторного признака, а количество классических моноцитов – в роли результативного (Таблица 8). При этом доля варибельности количества этих клеток в крови под влиянием галектина-3 составила 26,8% (по соотношению межгрупповой и общей дисперсий). Обратная зависимость

однофакторным дисперсионным анализом не подтвердилась, поскольку его итоги были недостоверными при выборе в качестве факторного признака содержания классических моноцитов в крови, а в качестве результативного – концентрации галектина-3 (Таблица 8).

Таблица 8 – Параметры однофакторного дисперсионного анализа концентрации галектина-3 и классических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Группа больных ИБС	Факторный признак	Результативный признак	$S_{\text{межгр}}$	$S_{\text{общ}}$	p
Обобщенная	Галектин-3	Классические моноциты	2492,3	9306,0	0,018
ИБС без ИКМП	Галектин-3	Классические моноциты	1678,6	3466,5	0,083
ИБС с ИКМП	Галектин-3	Классические моноциты	3062,6	4882,9	0,047
Обобщенная	Классические моноциты	Галектин-3	7,67	97,17	0,725
ИБС без ИКМП	Классические моноциты	Галектин-3	16,0	55,31	0,211
ИБС с ИКМП	Классические моноциты	Галектин-3	6,14	24,15	0,398

Выполнение однофакторного дисперсионного анализа исключительно у пациентов с ИКМП установило влияние концентрации галектина-3 на количество классических моноцитов в крови (доля вариабельности их числа на 62,7% определялась уровнем этого галектина) и не обнаружило обратную зависимость (Таблица 8). При этом у больных ИБС без ИКМП результаты дисперсионного анализа по данным показателям не достигали уровня статистической значимости (Таблица 8). Таким образом, концентрация галектина-3 имеет очень важное

значение для модуляции численности классических моноцитов в крови у пациентов с ИКМП, и проявляет лишь аналогичную тенденцию у больных ИБС без ИКМП (по данным Таблицы 8 $p=0,083$, то есть стремится к 0,05).

3.5.3 Однофакторный дисперсионный анализ содержания М-CSF и классических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

По данным однофакторного дисперсионного анализа, проведенного в обобщенной выборке больных ИБС (пациенты и с ИКМП, и без ее развития) установлено влияние численности классических моноцитов (факторный признак) на содержание М-CSF (результативный признак) в крови при $p=0,047$ (Таблица 9).

Таблица 9 – Параметры однофакторного дисперсионного анализа концентрации М-CSF и классических моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Группа больных ИБС	Факторный признак	Результативный признак	$S_{\text{межгр}}$	$S_{\text{общ}}$	p
Обобщенная	М-CSF	Классические моноциты	1237,1	7868,2	0,308
ИБС без ИКМП	М-CSF	Классические моноциты	1968,1	3165,7	0,086
ИБС с ИКМП	М-CSF	Классические моноциты	1285,0	4506,9	0,315
Обобщенная	Классические моноциты	М-CSF	5,96	17,23	0,047
ИБС без ИКМП	Классические моноциты	М-CSF	3,74	6,36	0,049
ИБС с ИКМП	Классические моноциты	М-CSF	2,90	9,60	0,288

При этом степень изменчивости концентрации данного цитокина под влиянием классических моноцитов составила 34,6% (по соотношению межгрупповой и общей дисперсий выборки).

Вариант дисперсионного анализа, при котором М-CSF был выбран факторным признаком, а содержание классических моноцитов в крови – результативным, показал отсутствие влияния данного цитокина на численность этих клеток в крови ($p=0,308$; Таблица 9).

Показатели однофакторного дисперсионного анализа у больных ИБС без ИКМП продемонстрировали влияние содержания классических моноцитов на концентрацию М-CSF в крови (доля вариабельность цитокина на 58,8% определялась численностью этих клеток) и не выявили обратную зависимость (Таблица 9). При этом в объединенной выборке пациентов с ИБС влияние клеток на уровень цитокина тоже было статистически значимым и составило 34,6% (Таблица 9). У больных ИКМП результаты дисперсионного анализа по этим показателям не достигали уровня статистической значимости вне зависимости от направленности взаимосвязи и присвоения параметрам роли факторного или результативного признака (Таблица 9). Проведенное исследование продемонстрировало, что не содержание М-CSF влияет на популяцию классических моноцитов, а наоборот, ее численность на концентрацию цитокина в крови. Подобная зависимость обнаруживается у больных ИБС без ИКМП, а у страдающих ею пациентов отмечается только аналогичная тенденция (по данным Таблицы 9 $p=0,086$, то есть стремится к 0,05).

3.5.4 Однофакторный дисперсионный анализ содержания М-CSF и промежуточных моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Выполнение однофакторного дисперсионного анализа в обобщенной выборке больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, а также в каждой из этих групп по отдельности не выявило статистически значимого влияния

содержания M-CSF и числа промежуточных моноцитов крови друг на друга вне зависимости от присвоения им статуса факторного или результирующего признака (Таблица 10).

Таблица 10 – Параметры однофакторного дисперсионного анализа концентрации M-CSF и промежуточных моноцитов в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Группа больных ИБС	Факторный признак	Результативный признак	$S_{\text{межгр}}$	$S_{\text{общ}}$	p
Обобщенная	M-CSF	Промежуточные моноциты	928,6	6917,3	0,316
ИБС без ИКМП	M-CSF	Промежуточные моноциты	1919,0	3430,6	0,118
ИБС с ИКМП	M-CSF	Промежуточные моноциты	851,3	1427,6	0,105
Обобщенная	Промежуточные моноциты	M-CSF	2,61	17,22	0,155
ИБС без ИКМП	Промежуточные моноциты	M-CSF	2,94	6,36	0,156
ИБС с ИКМП	Промежуточные моноциты	M-CSF	0,35	7,59	0,980

Следовательно, концентрация M-CSF и относительное содержание промежуточных моноцитов в крови не связаны между собой и визуально определяемая зависимость на графике (Рисунок 1Г) не подтверждается данными однофакторного дисперсионного анализа.

3.6 Многомерный факторный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови у больных ишемической

болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

В связи с анализом множества параметров, способных обуславливать развитие ИКМП, в настоящем исследовании было решено выполнить многомерный факторный анализ (многофакторный), который позволяет сгруппировать несколько параметров в общий, по сути, фактор и определить степень влияния этого фактора на развитие болезни. Поскольку обязательным условием для многофакторного анализа является объединение двух альтернативных по исходу выборок в одну, то анализ проводился только в объединенной выборке больных ИБС – страдающих и не страдающих ИКМП. Из исследования были устранены показатели с нулевыми значениями вариант (концентрация IL-4 и IFN- γ в крови), как имевшие низкую дисперсию, вследствие чего матрица исследования оказывалась плохо обусловленной. Также устранено содержание промежуточных моноцитов в крови, как параметр, характеризующийся тесной корреляцией с количеством классических клеток. Согласно требованиям многофакторного анализа, в нем не должны участвовать показатели, коррелирующие с любым другим анализируемым параметром с коэффициентом корреляции $r > 0,70$.

Многомерный факторный анализ установил высокие факторные нагрузки для нескольких признаков (значимыми принимаются параметры с факторной нагрузкой более 0,7), объединенных в два фактора, влияющих на развитие ИКМП при ИБС. Первый сочетает в себе содержание неклассических, переходных моноцитов и IL-10 в крови, а второй – концентрацию TNF- α и M-CSF в кровотоке. При этом при развитии ИКМП у больных ИБС первый фактор определял 32,0% дисперсии матрицы параметров, подвергнутых анализу, а второй – 25,2% ее величины (Таблица 11).

Таблица 11 – Факторный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови в выборке больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Признак	Фактор 1	Фактор 2
IL-1 β	0,239	- 0,461
IL-6	- 0,027	0,140
TNF- α	- 0,378	- 0,792
Классические моноциты	0,580	0,014
Неклассические моноциты	- 0,769	0,558
Переходные моноциты	- 0,902	0,029
IL-10	0,761	- 0,190
M-CSF	- 0,142	- 0,927
Галектин-3	0,278	0,402
Общая дисперсия	2,562	2,015
Доля дисперсии, обусловленная фактором	0,320	0,252

3.7 Результаты логистического регрессионного анализа показателей субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного профиля крови у больных ишемической болезнью сердца

С целью определения дифференциальной значимости изучаемых параметров крови для классификации больных ИБС на пациентов, страдающих и не страдающих ИКМП, был выполнен логистический регрессионный анализ, который предполагает объединение двух групп пациентов с различным исходом (ИБС без ИКМП или ИБС с ИКМП) в единую выборку. Данный анализ проводился для показателей, характеризующихся отличительными особенностями между группами больных или по сравнению со здоровыми донорами, среди которых были численность моноцитов всех четырех субпопуляций в крови, а

также концентрация IL-10, M-CSF и галектина-3 в крови (согласно Таблицам 2 и 3).

Логистический регрессионный анализ позволил сгенерировать несколько математических моделей, описывающих зависимость развития ИКМП (значение функции 1) или ее отсутствие (значение функции 0) от ряда обозначенных выше параметров (Таблица 12). Среди семи полученных моделей (Таблица 12) статистически значимыми оказались только две – это зависимость диагностирования ИКМП от содержания неклассических моноцитов (формула 1) и концентрации галектина-3 в крови (формула 2) у больных ИБС.

Таблица 12 – Параметры логистического регрессионного анализа для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Показатель (число больных)	Статистические параметры	Значение свободного члена в формуле	Значение коэффициента переменной
1	2	3	4
Классические моноциты, % (22)	Оценка	-0,557	0,015
	p	0,498	
	OR модели	2,00	
	Доля ВКС, %	59,09	
Промежуточные моноциты, % (25)	Оценка	1,138	-0,022
	p	0,246	
	OR модели	2,67	
	Доля ВКС, %	64,00	
Неклассические моноциты, % (20)	Оценка	2,978	-0,434
	p	p=0,009	
	OR модели	5,44	
	Доля ВКС, %	70,00	

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
Переходные моноциты, % (20)	Оценка	-1,540	0,428
	Р	0,054	
	OR модели	4,20	
	Доля ВКС, %	65,00	
IL-10, пг/мл (32)	Оценка	-2,378	0,086
	Р	0,082	
	OR модели	4,84	
	Доля ВКС, %	68,75	
M-CSF, пг/мл (31)	Оценка	-0,665	0,625
	Р	0,108	
	OR модели	1,47	
	Доля ВКС, %	54,84	
Галектин-3, нг/мл (30)	Оценка	-3,239	0,442
	Р	0,013	
	OR модели	5,50	
	Доля ВКС, %	70,00	

Примечание. Здесь и в таблице 13: OR – отношение шансов, ВКС – верно классифицированные случаи диагноза.

Полученные статистически значимые модели характеризовались достаточно высокой долей верно классифицируемых случаев (прогнозируемая вероятность диагностики ИКМП или ИБС без ИКМП по модели совпадала с наблюдаемым диагнозом) – 70%.

$$P = \exp(2,98 - 0,43 \times X_{\text{некл}}) / (1 + \exp(2,98 - 0,43 \times X_{\text{некл}})) \quad (1),$$

$$P = \exp(-3,24 + 0,44 \times X_{\text{гал-3}}) / (1 + \exp(-3,24 + 0,44 \times X_{\text{гал-3}})) \quad (2),$$

где: $X_{\text{некл}}$ – содержание неклассических моноцитов в крови (%),

$X_{\text{гал-3}}$ – содержание галектина-3 в крови (нг/мл),

P – прогнозируемая вероятность (1 – ИКМП, 0 – ИБС без ИКМП).

С целью увеличения доли верно классифицируемых случаев при диагностике ИКМП была рассчитана многофакторная логистическая регрессия, оценивающая одновременно содержание неклассических моноцитов и концентрацию галектина-3 в крови у 16 больных ИБС (Таблица 13).

В соответствии с результатами данного анализа была получена формула многофакторной логистической регрессии (формула 3). Модель оказалась статистически значимой при $p < 0,01$ и позволила верно классифицировать 81,25% случаев (прогнозируемая вероятность диагностики ИКМП или ИБС без ИКМП по модели совпадала с наблюдаемым диагнозом).

Таблица 13 – Параметры многофакторного логистического регрессионного анализа для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Статистические параметры	Значение свободного члена в формуле	Значение коэффициента для переменной «неклассические моноциты»	Значение коэффициента для переменной «галектин-3»
Оценка	0,406	-0,647	0,594
p	0,005		
OR модели	21		
Доля ВКС, %	81,25		

$$P = \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{некл}} + 0,59 \times X_{\text{гал-3}}) / (1 + \exp(0,41 - 0,65 \times X_{\text{некл}} + 0,59 \times X_{\text{гал-3}})) \quad (3),$$

где: $X_{\text{некл}}$ – содержание неклассических моноцитов в крови (%),

$X_{\text{гал-3}}$ – содержание галектина-3 в крови (нг/мл),

P – прогнозируемая вероятность (1 – ИКМП, 0 – ИБС без ИКМП).

Для всех трех статистически значимых моделей, описываемых формулами логистической регрессии 1, 2 и 3, были вычислены значения чувствительности и специфичности (Таблица 14).

Две модели логистической регрессии, основанные на оценке только содержания неклассических моноцитов или концентрации галектина-3 в крови, имели сопоставимые и невысокие уровни специфичности и чувствительности (Таблица 14).

Таблица 14 – Значения чувствительности и специфичности моделей логистической регрессии для классификации больных ишемической болезнью сердца на лиц, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Модель логистической регрессии	Чувствительность, %	Специфичность, %
Формула 1	70,00	70,00
Формула 2	71,43	68,75
Формула 3	85,71	77,78

Модель многофакторной логистической регрессии, учитывающая оба показателя (формула 3), характеризовалась большей чувствительностью и специфичностью, чем однофакторные. При этом ее чувствительность превышала уровень 80%, а специфичность практически соответствовала таковому. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать формулу 3 для выявления среди больных ИБС пациентов с риском формирования ИКМП, которые подлежат в последующем детальному обследованию с целью верификации диагноза общепринятыми методами.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время активно обсуждается роль различных иммунофенотипов моноцитов в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Существует большое количество исследований, которые показали, что при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и атеросклерозе хроническое воспаление является обязательным звеном патогенеза этих состояний [122, 221, 239]. Активированные моноциты и макрофаги способны поддерживать субклинический воспалительный фон в миокарде и эндотелии сосудов, что может влиять на исход заболеваний [269]. С учетом этих сведений в настоящем исследовании были проанализированы особенности субпопуляционного состава моноцитов и цитокинового профиля крови, демонстрирующие их участие в патогенезе ишемической кардиомиопатии (ИКМП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

При исследовании соотношения различных иммунофенотипов моноцитов в крови у пациентов с ИБС, не страдающих ИКМП, отмечалось пониженное содержание классических $CD14^{++}CD16^{-}$ и переходных $CD14^{+}CD16^{-}$ клеток на фоне избытка промежуточных $CD14^{++}CD16^{+}$ моноцитов и нормального содержания неклассических $CD14^{+}CD16^{++}$ клеток в крови (Таблица 2, Рисунок 2). При этом у больных ИКМП определялся, напротив, дефицит неклассических моноцитов при соответствующем норме содержании остальных трех субпопуляций моноцитов, демонстрирующем лишь тенденцию к изменениям, аналогичным у больных ИБС без ИКМП (Таблица 2, Рисунок 2).

Как известно моноциты, являются клетками миелоидного происхождения, они обладают высокой чувствительностью к влиянию микроокружения и сигнальных молекул [55, 79]. При этом некоторые вопросы о механизмах дифференциации моноцитов при ИБС остаются нерешенными. Неясно, на каком уровне происходит ее нарушение – экстрамедуллярном или интрамедуллярном? Какие молекулярные мессенджеры и эффекторы способны модулировать дифференциацию моноцитов при ИБС, отягощенной и неотягощенной ИКМП?

Есть ли отличия в субпопуляционном составе моноцитов крови и каким образом они могут быть связаны с патогенезом ИКМП?

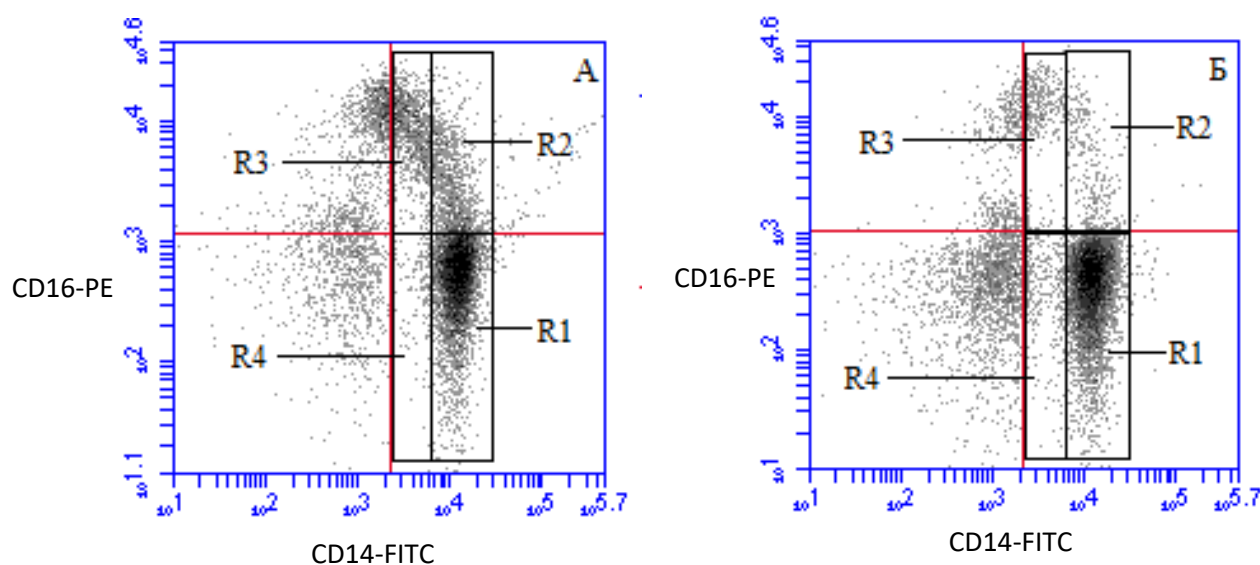


Рисунок 2 – Распределение моноцитов на субпопуляции по экспрессии CD14- и CD16-молекул по данным проточной цитофлуориметрии у больного К., страдающего ишемической болезнью сердца без ишемической кардиомиопатии (А), и пациента М., страдающего ишемической кардиомиопатией (Б).

Примечание. R1 – классические ($CD14^{++}CD16^{-}$), R2 – промежуточные ($CD14^{++}CD16^{+}$), R3 – неклассические ($CD14^{+}CD16^{++}$), R4 – переходные ($CD14^{+}CD16^{-}$) моноциты.

На сегодняшний день ученые излагают следующие точки зрения на дифференциацию моноцитов. Современная модель гемопоэза описывает генерацию разнообразных кроветворных клеток из мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток через серию предшественников с более ограниченным потенциалом линии созревания. Считается, что гранулоциты, моноциты и дендритные клетки образуются соответственно из клеток-предшественниц гранулоцитов и макрофагов и клеток-предшественниц макрофагов и дендритных клеток, которые сами являются производными общих миелоидных предшественников [279]. Однако недавние исследования бросили вызов иерархическим моделям кроветворения и доказали, что предшественники моноцитов «принимают решение» о приверженности определенной линии созревания на более ранней стадии, чем считалось ранее [67, 262]. Возможен

также гибрид этих двух сценариев, когда некоторые ранние клетки-предшественницы гемопоэза теряют мультипотентность и сразу же принимают определенную программу коммитирования, а другие подвергаются прогрессивному ограничению детерминации под контролем конкурирующих транскрипционных программ [66, 233].

Изначально декларировалась идея о том, что классическая субпопуляция моноцитов, дифференцированная из клетки-родоначальницы моноцитов, может быть предшественником неклассических моноцитов, дифференциация которых происходит экстравазально [198, 252]. Согласно другой точке зрения, классические моноциты дифференцируются в промежуточные клетки, которые затем созревают в неклассические моноциты [189, 248]. Таким образом, согласно современным представлениям, субпопуляция неклассических моноцитов может иметь альтернативные механизмы дифференциации. При этом оба механизма вписываются в концепцию экстрамедуллярного происхождения отдельных иммунофенотипов моноцитов.

Способность к дифференциации классических моноцитов в промежуточные клетки согласуется с полученными в настоящем исследовании отрицательными взаимосвязями между численностью этих клеток в крови у больных ИБС, как страдающих (Таблица 4, Рисунок 3А), так и не страдающих (Таблица 5, Рисунок 3Б) ИКМП. При этом у пациентов с ИКМП определялись уникальные (отсутствовали у больных ИБС без ИКМП) положительные связи между содержанием классических и переходных моноцитов и между числом промежуточных и неклассических клеток в крови (Таблица 5, Рисунок 3Б). В совокупности эти зависимости могут быть интерпретированы следующим образом: при ИКМП формирование дефицита неклассических клеток и отсутствие избытка промежуточных моноцитов, как более дифференцированных форм, обусловлены угнетением их трансформации из менее дифференцированных классических и переходных клеток. При этом данные связи отсутствовали у больных ИБС без ИКМП, отражая закономерную реакцию крови при хроническом воспалении на фоне атерогенеза в виде усиление дифференциации

клеток с провоспалительным потенциалом (промежуточные моноциты), которая при ИКМП по неизвестным причинам не реализовывалась.

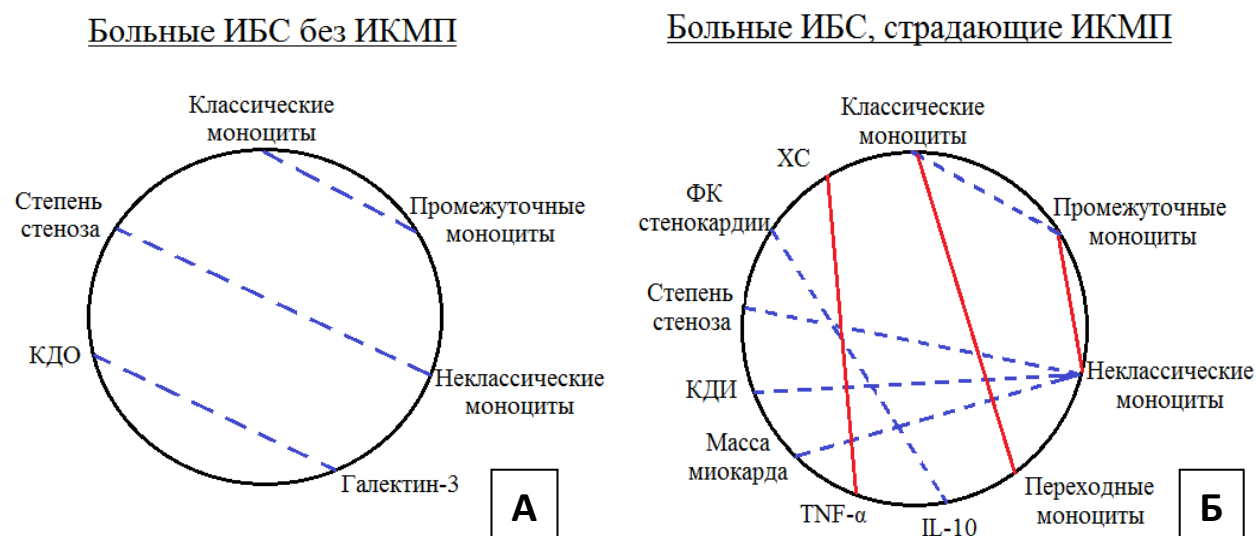


Рисунок 3 – Данные корреляционного анализа субпопуляционного состава моноцитов крови, ее медиаторного профиля и параметров клинического статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца: А – без ишемической кардиомиопатии, Б – страдающих ишемической кардиомиопатией.

Примечание. Здесь и далее на рисунках: КДО – конечный диастолический объем, КДИ – конечный диастолический индекс, IL – интерлейкин, TNF – фактор некроза опухоли, ФК – функциональный класс, ХС – холестерол, пунктирная линия – отрицательная корреляция, сплошная линия – положительная корреляция.

Особый интерес представляет подгруппа переходных $CD14^+CD16^-$ моноцитов, содержание которых в крови больных ИБС без ИКМП было пониженным, тогда как в группе пациентов с ИКМП статистически значимого снижения не отмечалось (Таблица 2). Роль переходных моноцитов в организме на сегодняшний день малоизучена, их функциональное значение окончательно не определено. Однако, согласно данным литературы, переходные клетки могут быть предшественниками других форм моноцитов. Показано, что численность переходных форм в красном костном мозге у больных ИБС выше, чем в крови, и их количество отрицательно коррелирует с численностью классической и промежуточной субпопуляции. При этом взаимосвязи с неклассической субпопуляцией выявлено не было, что вероятно, служит дополнительным

свидетельством того, что данное подмножество моноцитов дифференцируется экстрамедуллярно [52]. Возможно, ускоренная при ИБС без ИКМП дифференциация переходных моноцитов в классические и в дальнейшем – в промежуточные клетки объясняет дефицит переходных моноцитов в крови. Отсутствие интенсификации этих процессов при ИКМП, вероятно, определяет нормальное содержание переходных моноцитов в кровотоке.

Классические $CD14^{++}CD16^{-}$ моноциты в физиологических условиях циркулируют в кровотоке около суток, в дальнейшем они рекрутируются в ткани, трансформируясь в макрофаги моноцитарного происхождения, обладающие определенной степенью отличий (повышенная экспрессия провоспалительных генов, способность проникать в ткани на короткий период и впоследствии мигрировать, способность индуцировать ангиогенез) от макрофагов-резидентов [85]. С другой стороны, условие перехода моноцитов в макрофаги не является облигатным, определенный процент клеток может создавать недифференцированный моноцитарный резервуар в тканях. В условиях острого или хронического воспаления, при альтерации тканей эти моноциты синтезируют цитокины с провоспалительным профилем, вследствие чего макрофаги приобретают M1-фенотип с выраженным фагоцитарным потенциалом. Моноциты, находясь в циркуляторном русле, еще до момента рекрутирования в поврежденные ткани могут приобрести не только фагоцитарный, но и регуляторный потенциал [96].

Интерпретируя снижение численности классической субпопуляции моноцитов в крови у пациентов с ИБС (Таблица 2) и руководствуясь пониманием пластичности этих клеток, мы можем предположить, что на тканевом уровне может доминировать как провоспалительный M1 (при ишемическом повреждении миокарда), так и противовоспалительный M2 (при фиброзе сердца) фенотип макрофагов, что зависит от медиаторного спектра крови и тканей, где развивается патологический процесс. В ходе настоящего исследования предположение о влиянии цитокинового спектра крови на иммунофенотип моноцитов крови

подтверждается результатами определения концентрации цитокинов в крови у больных ИБС и ИКМП.

В основе развития и прогрессирования ИБС лежит коронарный атеросклероз, при котором в качестве антигенов выступают модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), распознаваемые scavenger-рецепторами макрофагов. ЛПНП опосредуют увеличение численности промежуточных моноцитов, что согласуется с литературными данными [38, 69, 192]. Сокращение классического пула в пользу субпопуляции промежуточных моноцитов при ИБС объясняется потребностью организма в клетках последнего типа, которые необходимы в реализации иммунного ответа в стенке сосудов, поскольку обладают антигенпрезентирующими свойствами и способны взаимодействовать с Т-лимфоцитами [40, 195]. Но возникает другой закономерный вопрос: почему при ИКМП численность промежуточных моноцитов остается в пределах нормы, хотя атеросклероз коронарных сосудов (как и при ИБС без ИКМП) присутствует, а степень повреждения миокарда при этой нозологии даже еще более выражена? Возможно, нарушение цитокинового спектра крови и особенность патологических процессов при ИКМП и ИБС детерминируют отличия в субпопуляционном составе моноцитов крови при сочетании указанных форм патологии.

Еще одной отличительной характеристикой ИКМП в сравнении с ИБС без ИКМП стало снижение численности неклассических (патрулирующих) моноцитов (Таблица 2). Известно, что продолжительность их жизни составляет около 7-14 дней, удлинение витального цикла обусловлено воздействием макрофагального фактора роста (M-CSF) [79]. Патрулирующая субпопуляция обладает высокой степенью пластичности, что может поддерживать ее численное постоянство даже при патологических состояниях, когда большинство классических моноцитов рекрутируется в очаг воспаления или их трансформация из классических моноцитов частично блокируется [96]. Исходя из этого, тенденция к снижению содержания классических моноцитов при ИКМП не может

стать единственной в объяснении дефицита неклассической популяции этих клеток.

Ключевая роль неклассических моноцитов заключается в контроле за состоянием сосудистой стенки капилляров, артерий и вен посредством LFA/ICAM-зависимого механизма перемещения моноцитов по эндотелиальным клеткам. Лейкоцитарная LFA-молекула, обладающая способностью связываться с эндотелиальной молекулой адгезии ICAM, в норме обладает низким аффинитетом, однако в условиях воспаления меняет конформацию, ее сродство к ICAM возрастает, за счет чего происходит усиление патрулирующей функции неклассических моноцитов. Последние также получили название «резидентных фагоцитов кровообращения», поскольку способны утилизировать иммунные комплексы и погибшие клетки с поверхности сосудистого эндотелия [48, 208]. В связи с этим и вследствие зарегистрированного дефицита неклассических моноцитов при ИКМП атеросклероз может перейти на качественно новый уровень с вовлечением сосудов мелкого калибра, поскольку патрулирование интимы будет недостаточно эффективным и «клеточный мусор» с модифицированными ЛПНП, не подвергшийся утилизации, спровоцирует персистирующее хроническое воспаление и альтерацию эндотелия мелких артерий. Проатерогенное значение недостаточности неклассических моноцитов подтверждается отрицательной корреляцией их количества в крови со степенью стеноза коронарных артерий (усредненная величина ввиду многососудистого поражения) у больных ИБС, как страдающих (Таблица 4, Рисунок 3А), так и не страдающих (Таблица 6, Рисунок 3Б) ИКМП.

В подтверждение большей распространенности атеросклероза у пациентов с ИКМП определялась положительная взаимосвязь между концентрацией холестерина и TNF- α в крови, а также отрицательная корреляция численности неклассических моноцитов в крови с конечным диастолическим индексом и массой миокарда левого желудочка (Таблица 6, Рисунок 3Б). Подобные зависимости не отмечались у больных ИБС без ИКМП (Рисунок 3А), что указывает на особенности патогенеза ИКМП, при которой дефицит

неклассических моноцитов в крови способствует атерогенезу коронарных сосудов, усугубляя хроническое воспаление и ишемию миокарда. Испытывая недостаточность кислорода, даже гипертрофированный миокард при ИКМП не может эффективно сокращаться, что уменьшает конечный систолический индекс и фракцию выброса левого желудочка (Таблица 1). Оставшаяся в его полости кровь увеличивает растяжение левого желудочка в диастолу, обуславливая увеличение конечного диастолического индекса у больных ИКМП (Таблица 1). Согласно данным корреляционного анализа, именно в нарастании массы миокарда и диастолической дисфункции принимают участие неклассические моноциты (Таблица 6, Рисунок 3Б). Данный механизм вполне вероятен, поскольку эти клетки дифференцируются в тканях и в крови представляют собой рециркулирующие моноциты/макрофаги, покинувшие ткани с потоком лимфы [198]. Поэтому дефицит неклассических моноцитов в крови у больных ИКМП может быть связан с аккумуляцией их в тканях, где они, как и макрофаги, участвуют в механизмах гипертрофии и фиброза миокарда, составляющих патофизиологическую и морфологическую основу развития ИКМП.

Дополнительным аргументом в пользу гипотезы о большей распространенности атеросклероза при ИКМП является в 1,5 раза более частая встречаемость хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК) у этих пациентов по сравнению с больными ИБС без ИКМП (Таблица 1). Как известно, ХНМК развивается у больных атеросклерозом мозговых сосудов, который, являясь примером системного процесса, поражает, очевидно, более мелкие артерии мозга и сердца у больных ИКМП, предопределяя более тяжелую ишемию этих органов.

Кроме хронического воспаления в стенке сосуда (что сопряжено с развитием атеросклероза) ИБС и ИКМП характеризуются и другим типовым патологическим процессом – гипоксией. Атеросклероз, вследствие которого возникает альтерация сосудистой стенки коронарных артерий с образованием липидных бляшек и частичной или полной закупоркой просвета сосуда, приводит к ишемическому повреждению миокарда. Разница между потребностью в

кислороде и возможностью обеспечения тканей в условиях патологии инициирует синтез гипоксией-индуцированных факторов (HIF) [112, 183]. Однако не только кардиомиоциты становятся мишенью для гипоксического повреждения, но и эндотелий сосудов. Острый период нарушения перфузии в момент приступа стенокардии стимулирует генерацию HIF-1 α , активирующего секрецию провоспалительных цитокинов, а затем сменяется на хроническую фазу, которая свойственна как для ИБС без кардиомиопатии, так и для ИКМП. Хроническая гипоксия активирует продукцию HIF-2 α , который способен активировать ангиогенез и фиброз, влиять на синтез против- и провоспалительных цитокинов [112, 183]. Существенным отличием хронической циркуляторной гипоксии при ИКМП, в отличие от ИБС без ИКМП, может быть объем ишемизированного миокарда ввиду различной распространенности атеросклероза коронарных сосудов при этих заболеваниях. Исходя из предположения о том, что при ИКМП в патологический процесс вовлекаются сосуды мелкого калибра (обосновано выше с помощью клинических и лабораторных данных), гипоксия миокарда, вероятно, приобретает не очаговый (как при ИБС без ИКМП), а генерализованный характер.

Хроническая гипоксия и хроническое воспаление, как базовые типовые патологические процессы в патогенезе ИБС, сопровождающейся или не сопровождающейся ИКМП, непременно характеризуются секрецией медиаторов воспаления, среди которых иммунорегуляторными свойствами обладают цитокины [38, 112, 192]. Цитокинам присуща плеiotропность эффектов и они условно классифицируются на провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , M-CSF) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, TGF- β) информационные белки, часть из которых способны оказывать модулирующее действие на дифференциацию моноцитов/макрофагов (TNF- α , IFN- γ , M-CSF, IL-4, IL-10, TGF- β) [170]. TNF- α в кооперации с IFN- γ оказывает стимулирующее воздействие на макрофаги, придавая им вектор классической активации в M1-клетки, а M-CSF, IL-4 и IL-10 способствует альтернативной дифференциации в M2-клетки [74, 270, 275]. Повышение концентрации TNF- α индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), генерацию свободных радикалов и эйкозаноидов,

совместное действие которых приводит к повреждению стенки артерий и миокарда при заболеваниях сердца [104, 206].

Известно, что продукция IL-1, IL-6 и TNF- α усиливается не только в процессе атерогенеза, но и в условиях хронического ишемического повреждения миокарда [230]. Очевидно поэтому в настоящем исследовании содержание TNF- α в крови у пациентов с ИБС обеих групп было выше, чем у здоровых доноров (Таблица 3). При этом концентрация IL-6 и IL-1 β в крови у пациентов с ИБС, как страдающих, так и не страдающих ИКМП, соответствовала норме, проявляя тенденцию к увеличению в обеих группах больных (Таблица 3).

Установленный факт повышения содержания TNF- α в крови у больных ИБС согласуется с данными литературы о том, что при ХСН кардиомиоциты, находящиеся в условиях ишемии, активно синтезируют медиаторы провоспалительной группы, особенно и TNF- α [170]. Дополнительным источником TNF- α могут быть моноциты/макрофаги и другие лейкоциты, активированные в условиях гипоксии, и потенцирующие альтерацию миокарда, что, в свою очередь, в комплексе с ишемизированными кардиомиоцитами приводит к избытку этого цитокина в крови. Показано, что промежуточные моноциты могут синтезировать IL-1 β и TNF- α [114, 199, 207]. Однако несколько более высокий уровень TNF- α в крови обнаруживался у больных ИКМП, демонстрирующих нормальное содержание промежуточных моноцитов, а избыток этих клеток отмечался у больных ИБС без ИКМП, для которых было характерным немного меньшее нарастание концентрации TNF- α в крови (Таблица 2, 3). Следовательно, повышение плазменной концентрации TNF- α при ИКМП, вероятно, обусловлено выраженной ишемией и гипоксией миокарда в большей степени, чем изменением субпопуляционного состава моноцитов крови.

В настоящее время влияние TNF- α на миокард рассматривается исследователями как двойственное. С одной стороны, TNF- α провоцирует апоптоз здоровых клеток миокарда, с другой стороны – может запускать экспрессию кератина типа II (кератин-8 является элементом цитоскелета и может модулировать активность нуклеарного фактора транскрипции), что отражает

кардиопротективную функцию TNF- α в поврежденном миокарде [21]. Как известно, TNF- α участвует в патогенезе атеросклероза, влияя на липидный обмен, активируя эндотелиальные клетки и вызывая воспаление в сосудистой стенке [102, 188, 259]. Согласно данному механизму, мы зарегистрировали прямую корреляционную связь между концентрацией TNF- α и холестерина в крови у больных ИКМП (Таблица 6, Рисунок 3Б). При этом в патогенезе атеросклероза TNF- α совместно с IL-6 индуцирует поляризацию макрофагов по классическому M1-фенотипу, усиливая фагоцитарный потенциал и поглощение ЛПНП [70, 278].

Биологическая роль IL-6 находится в созависимости от других провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α), и этот цитокин является по своей сути реактивным медиатором [222]. IL-1 β способствует синтезу моноцитарных хемокинов (например, CCL2), проявляет прокоагулянтное действие, участвует в липидном обмене через активацию инфламмосомы NLRP3 [141]. При асептическом воспалении вследствие альтерации тканей, в частности при атеросклерозе и ишемии, высвобождаются особые молекулы – паттерны, ассоциированные с повреждением клетки (DAMP). Воздействуя на мононуклеары, DAMP стимулируют выработку IL-6, концентрация которого увеличивается в крови и запускает продукцию белков острой фазы в печени, в том числе С-реактивного белка (СРБ) [219]. Показано, что IL-6 и СРБ служат биомаркерами тяжести и риска сердечно-сосудистой патологии [24].

Между тем, концентрация IL-1 β и IL-6 в крови у больных ИБС обеих групп сохранялась в пределах нормы, не имея существенных отличий в сравнении с группой контроля (Таблица 3). Возможно, это связано с тем, что ожидать значимого повышения цитокинов можно только при декомпенсации ХСН или в ходе развития острого коронарного синдрома. Это соответствует данным литературы о повышении концентрации IL-6 в крови у пациентов с острой сердечной недостаточностью, а также о повышении уровня IL-6 и IL-1 β в крови у больных с декомпенсированной ХСН и инфарктом миокарда [14]. Пациенты, вошедшие в настоящее исследование, страдали преимущественно стенокардией напряжения III и недостаточностью кровообращения II-III функциональных

классов (Таблица 1), то есть находились в стабильном состоянии. Последнее являлось условием для выполнения им операции в условиях искусственного кровообращения.

Другим провоспалительным цитокином считается IFN- γ , который вместе с IL-4 модулирует адаптивный иммунный ответ организма человека. Эти цитокины активируют соответственно клеточное и гуморальное звено иммунитета [125, 151]. Концентрация IFN- γ и IL-4 в крови у больных ИБС обеих групп соответствовала нулевым значениям, чего не отмечалось у здоровых доноров (Таблица 3). Однако даже у здоровых лиц концентрация IL-4 крови в среднем составила менее 1 пг/мл (Таблица 3), что согласуется с данными производителя ИФА-набора («Интерлейкин-4-ИФА-БЭСТ» ООО Вектор-БЭСТ, Новосибирск), который указывает, что содержание этого цитокина в крови у здоровых лиц может быть в среднем 0,2 пг/мл с диапазоном 0-4 пг/мл. Очевидно, низкие концентрации IL-4 в норме отражают его паракринное действие на иммунокомпетентные клетки в очаге воспаления и лимфоидных органах, поэтому даже при атеросклерозе, характеризующемся продукцией антител к модифицированным ЛПНП [118], концентрация IL-4 в крови не увеличивается (Таблица 3).

Между тем, концентрация IFN- γ в крови у здоровых доноров существенно отличалась от нуля, а у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, соответствовала таковому (Таблица 3). Данный феномен можно рассматривать как проявление иммуносупрессии клеточного звена иммунитета при ИБС, что согласуется с данными литературы: у больных ХСН концентрация IFN- γ в крови понижается [121]. Однако в атероме под его воздействием происходит формирование ксантомных клеток [118]. Синтезируясь Th1-лимфоцитами, макрофагами или дендритными клетки, IFN- γ способен индуцировать поляризацию макрофагов в классически активированные M1-клетки [118]. При этом IL-4, синтезируемый Th2-лимфоцитами, эозинофилами и базофилами, способен направлять дифференциацию моноцитов в альтернативно активированные M2-макрофаги, обуславливая также синтез лектиноподобных

пептидов, включая галектин-3 [151]. Учитывая эти свойства IFN- γ и IL-4 и тот факт, что у больных ИБС определялся дефицит их обоих в крови (Таблица 3), то вне зависимости от наличия ИКМП в организме больных ИБС, очевидно, создаются условия для дисфункции моноцитарно-макрофагальной системы. Однако данный процесс может быть модулирован влиянием других цитокинов, обуславливая степень выраженности этих изменений и соотношение M1/M2-макрофагов в тканях у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП.

Дополнительным индуктором дифференциации M2-макрофагов и продуктом их секреции является IL-10 [8, 11]. IL-10 способен угнетать реакции иммунного воспаления путем супрессии антигенпрезентирующих клеток и синтеза провоспалительных цитокинов. В эксперименте было показано, что метаболический регулятор пируваткиназа способен ингибировать NF- κ B-опосредованную секрецию IL-1 β и параллельно усиливать продукцию IL-10 [193]. При атеросклерозе сочетанное влияние IL-4 и IL-10 приводит к замедлению гликолиза в макрофагах и запуску окислительного фосфорилирования. При этом липидные метаболиты, такие как оксистеролы и окисленные формы холестерина, могут стимулировать синтез IL-10 [116].

Полного понимания взаимосвязи биосинтеза холестерина и экспрессии IL-10 нет, но обозначенный факт открывает перспективы нового подхода в осмыслении патогенеза атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний ишемической природы. Считается, что IL-10 оказывает ингибирующее действие на атерогенез и рассматривается как протективный фактор прогрессирования атеросклероза [118]. Очевидно, поэтому обнаруживалась отрицательная корреляция содержания этого цитокина в крови с функциональным классом стенокардии у больных ИКМП (Таблица 6, Рисунок 3Б). Однако избыток IL-10, вероятно, оказывает негативное влияние на ремоделирование сердца, поскольку профицит этого цитокина определялся у пациентов с ИКМП, а у больных ИБС без ИКМП его содержание соответствовало норме (Таблица 3). Усиление выработки данного интерлейкина может быть сопряжено с долговременной гипоксией через активацию NF- κ B [129]. Для ИКМП характерно прогрессирующее диффузное

ишемическое повреждение миокарда, что может объяснить высокую концентрацию IL-10 в крови у этих больных (Таблица 3). Учитывая роль IL-10 как индуктора и продукта секреции M2-макрофагов с профибротическими свойствами [114], его избыток, вызванный гипоксией, создает условия для дифференциации M2-клеток и продукции ими еще большего количества IL-10. Это формирует порочный круг в патологии ИКМП и потенцирует фиброзирование миокарда.

Примечательно, что при важной роли IL-10 в атерогенезе корреляционный анализ его концентрации с изучаемыми параметрами крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, не выявил каких-либо взаимосвязей (см. разделы 3.3 и 3.4). Однако в объединенной выборке больных ИБС регистрировалась отрицательная корреляция содержания IL-10 с численностью неклассических моноцитов в крови (см. раздел 3.5, Рисунок 1А). Поскольку моноциты являются не только акцепторами цитокиновых сигналов, но и продуцентами цитокинов, то направленность выявленной корреляции может быть интерпретирована диаметрально противоположно. Чтобы установить вектор взаимосвязи содержания IL-10 и неклассических моноцитов в крови и зарегистрировать влияние этих параметров друг на друга в каждой группе больных, был выполнен однофакторный дисперсионный анализ для этих показателей в когортах пациентов с ИКМП и больных ИБС без ИКМП в отдельности, а также в объединенной группе больных ИБС. При анализе влияния концентрации IL-10 на содержание неклассических моноцитов в крови первый признак принимали за факторный, а второй – за результативный; для оценки влияния пула неклассических моноцитов на уровень IL-10 в крови численность клеток принимали за факторный признак, а концентрацию цитокина – за результативный (см. раздел 3.5.1).

Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа, у больных ИБС без ИКМП не обнаруживалось ни влияния концентрации IL-10 на численность неклассических моноцитов, ни обратного влияния (Таблица 7, Рисунок 4А). Кроме того, это сопровождалось нормальным содержанием этого

цитокина в крови (Таблица 3). У больных ИКМП концентрация IL-10 была повышенной (Таблица 3) и детерминировала количество неклассических моноцитов в крови, в то время как их численность не влияла на уровень цитокина в кровотоке (Таблица 7, Рисунок 4Б). При этом вклад IL-10 в вариабельность пула данных клеток в крови у больных ИКМП составлял 57,7% (по соотношению межгрупповой и общей дисперсий, Таблица 7), то есть IL-10 играет ведущую роль в детерминации количества неклассических моноцитов при ИКМП. Механизм подобного воздействия может быть связан как с ингибирующим влиянием IL-10 на дифференциацию неклассических моноцитов, так и отражать аккумуляцию в тканях макрофагов, способных к продукции IL-10. Аккумуляция макрофагов в тканях опосредует угнетение рециркуляции клеток моноцитарно-макрофагального ряда в виде неклассических моноцитов. В обоих случаях избыток IL-10 у больных ИКМП свидетельствуют о формировании благоприятных условий для генерации M2-макрофагов при этом заболевании, в отличие от пациентов с ИБС, не страдающих ИКМП.

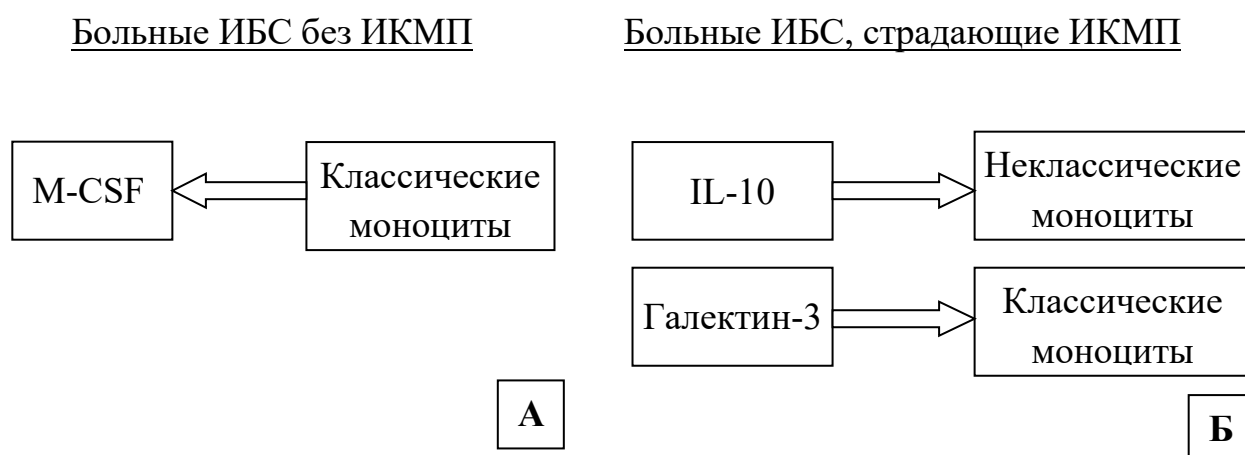


Рисунок 4 – Данные однофакторного дисперсионного анализа субпопуляционного состава моноцитов крови и ее медиаторного профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца: А – без ишемической кардиомиопатии, Б – страдающих ишемической кардиомиопатией.

Примечание. Здесь и далее на рисунках: M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов.

Примечательно, что в объединенной выборке больных ИБС дисперсионный

анализ установил взаимное влияние IL-10 и неклассических моноцитов друг на друга (Таблица 7, Рисунок 4В), но воздействие цитокина на эти клетки было большим (вклад 47,8%), чем клеток на цитокин (вклад 33,0%) (см. п. 3.5.1). Это доказывает возможность существования порочного круга в патогенезе ИБС, заключающегося в негативном взаимном влиянии IL-10 и неклассических моноцитов друг на друга (см. п. 3.5, Рисунок 2А, 4В), который, очевидно, приобретает значение при повышении концентрации цитокина в крови и ведет к формированию ИКМП.

Крайне важным цитокином для дифференциации, выживания и функционирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда является M-CSF, синтез которого преобладает в костном мозге [266]. Он обуславливает дифференциацию моноцитов в макрофаги, усиливает их фагоцитарные свойства, способствует процессу поглощения ЛПНП, поэтому представляет собой важное звено в патогенезе атеросклероза [16].

Концентрация M-CSF в крови была пониженной у больных ИБС без ИКМП, а у лиц, страдающим этим заболеванием – не отличалась от нормы, проявляя только аналогичную тенденцию (Таблица 3). M-CSF представляет собой медиатор, зависимый от цитокиновой стимуляции: IL-4 и TNF- α служат активаторами его продукции в стромальных клетках костного мозга и в периферических тканях [266]. В связи с этим объяснить депрессию M-CSF у больных ИБС, у которых была повышена концентрация TNF- α в крови при незначительном дефиците IL-4 (Таблица 3) можно эффектом других медиаторов.

В физиологических условиях контроль за дифференциацией моноцитов и макрофагов в основном определяется концентрацией M-CSF, продуцируемым стромальными клетками-предшественницами [63], фибробластами, макрофагами и моноцитами [266]. Зрелые моноциты экспрессируют рецепторы к M-CSF и удаляют циркулирующие молекулы цитокина, что формирует обратную связь, ответственную за пролиферацию моноцитарных клеток [99]. При этом колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) участвует больше в индукции гемопоэза во время воспаления, чем в поддержании

моноцитарно-макрофагальной системы в норме [63]. Кроме того, показано, что культивирование выделенных из периферической крови классических $CD14^{++}CD16^{-}$ моноцитов в присутствии GM-CSF, IL-4 и IL-10 приводит к появлению на их поверхности рецептора CD16 и снижению экспрессии CD14, поэтому клетки приобретают другой, промежуточный $CD14^{++}CD16^{+}$ фенотип [173, 265].

Учитывая изложенные данные литературы и сопоставляя дефицит M-CSF и классических моноцитов с избытком промежуточных клеток в крови у больных ИБС без ИКМП (Таблица 2, 3), можно думать, что у этих пациентов ведущую роль в дифференциации моноцитов на фоне атеросклероза, как хронического воспаления в стенке артерий, играет гиперпродукция GM-CSF. Эффект последнего может приводить к активации моноцитопоэза и более активному связыванию M-CSF моноцитами крови и, соответственно, к его дефициту в крови при ИБС без ИКМП (Таблица 3). Между тем, при ИКМП таковой не отмечается и физиологический уровень M-CSF (Таблица 3), сочетающийся, вероятно, с нормальной плазменной концентрацией GM-CSF, сопровождается формированием субпопуляционного состава моноцитов крови, соответствующего норме (кроме дефицита неклассических моноцитов; Таблица 2).

Следует отметить, что корреляционный анализ при очевидной важной роли M-CSF в дифференциации моноцитов не выявил взаимосвязей (см. разделы 3.3 и 3.4). Как известно, коэффициент корреляции отражает наличие только линейной связи. Поскольку эффект цитокинов зависит от медиаторного профиля среды, в которой находятся форменные элементы, клетки испытывают влияние сразу нескольких цитокинов и сами продуцируют цитокины, то вполне ожидаемо, что результат влияния одного из них на клетки не будет подчиняться линейной закономерности. В связи с этим был проведен однофакторный дисперсионный анализ содержания M-CSF, классических и промежуточных моноцитов в крови (см. раздел 3.5.2). Его результаты не выявили какой-либо взаимосвязи между количеством M-CSF и промежуточных моноцитов в крови (Таблица 10), но зарегистрировали влияние численности классических моноцитов на

концентрацию М-CSF у больных ИБС без ИКМП (вклад 58,8%) и в объединенной группе пациентов с ИБС (вклад 36,4%) при отсутствии обратной закономерности (Таблица 9).

Следовательно, численность субпопуляции классических моноцитов определяет концентрацию М-CSF в крови, а не наоборот (Таблица 9). Данное влияние является положительным (Рисунок 1В) и характерным для всей популяции больных ИБС, но в большей степени оно свойственно пациентам без ИКМП. Это очевидно, потому что у последних обнаруживается дефицит классических моноцитов и, как следствие, недостаточность М-CSF в крови. Исходя из данных о способности моноцитов синтезировать М-CSF [266] и результатов настоящего исследования, следует предположение, что среди всех субпопуляций моноцитов именно классические клетки способны к продукции М-CSF.

Кроме цитокинов, опосредующих дифференциацию моноцитов крови на этот процесс могут оказывать влияние и другие медиаторы. Галектин-3 управляет различными физиологическими процессами в клетках (пролиферация, апоптоз и др.) и идентифицирован как активный участник в патогенезе различных заболеваний, сопровождающихся фиброобразованием [87]. Галектин-3 относится к группе водорастворимых негликозилированных глобулярных белков, которые могут взаимодействовать с углеводами, проявляют аффинитет к производным β -галактозида. Механизмы «биоактивации» этого пептида включают самоассоциацию и формирование решеток галектина-3 [89]. В развитии атеросклероза галектин-3 также принимает участие, поскольку ксантомные клетки способны активно его синтезировать. Локальная продукция галектина-3, обладающего хемоаттрактантными свойствами, может индуцировать рекрутирование моноцитов в сосудистую стенку артерий, тем самым поддерживая воспаление в интиме сосуда [86].

Несмотря на описанное в литературе участие галектина-3 в атерогенезе, его концентрация в крови у больных ИБС без ИКМП регистрировалась в пределах физиологических значений (Таблица 3). Это можно объяснить локальной

гиперпродукцией галектина-3 в атероме, которая, очевидно, не влияет на его уровень в крови. Однако у пациентов с ИКМП концентрация галектина-3 в крови была выше, чем у больных ИБС без ИКМП и у здоровых доноров (Таблица 3). С одной стороны, данное обстоятельство можно трактовать как большую распространенность атеросклероза на фоне ИКМП, чем без таковой (но не большую выраженность, так как по классу стенокардии и степени стеноза группы больных были сопоставимыми; Таблица 1). Тогда это подтверждает выдвинутое нами выше предположение в отношении последствий дефицита неклассических моноцитов при ИКМП, обладающих протективной для эндотелия функцией. С другой стороны, более высокое содержание галектина-3 в крови у пациентов с ИКМП, чем у больных, ею не страдающих, может отражать большую интенсивность фиброобразования миокарда при ИКМП. Это соответствует морфологическим основам развития данного заболевания и подтверждается высокими значениями массы миокарда левого желудочка у больных ИКМП (Таблица 1).

Продуцентами галектина-3 являются фибробласты, моноциты, макрофаги. Кардиомиоциты обладают исходно низкой экспрессией галектина-3, однако при альтерации миокарда начинается его активная экспрессия. В модели сердечной недостаточности показано, что галектин-3 может секретироваться кардиомиоцитами даже при механическом их растяжении [86]. Саморегуляция играет решающую роль в начальных фазах репарации тканей, но перманентная избыточная экспрессия галектина-3 приводит к фиброзу сердца [89]. Галектин-3 может активировать покоящиеся фибробласты с дифференциацией их до миофибробластов и как мощный хемоаттрактант привлекать моноциты в пораженный миокард [88]. Выше изложенное демонстрирует, что галектин-3 может играть важную роль в патогенезе ИКМП, что подтверждается его повышенным уровнем в крови у этих пациентов по сравнению с больными ИБС без ИКМП и здоровыми донорами (Таблица 3).

Альтернативно активированный фенотип макрофагов (M2), вовлеченных в фиброз тканей, характеризуется секрецией галектина-3, формируя петлю

положительной обратной связи, привлекая все новые моноциты из крови и обеспечивая адгезию макрофагов [86]. Последнее может быть механизмом снижения численности неклассических моноцитов в крови при ИКМП (Таблица 2), представляющих собой рециркулирующие клетки [198]. Это формирует еще один порочный круг в патогенезе ИКМП, заключающийся в увеличении распространенности атеросклероза, нарастании ишемии миокарда и его сократительной дисфункции.

Поскольку моноциты являются одними из основных продуцентов галектина-3 (еще большей секреторной активностью обладают макрофаги) [87, 89], то логически обоснованным было определить характер взаимосвязи субпопуляционного состава моноцитов с концентрацией галектина-3 в крови у обследованных больных ИБС. Между тем, корреляционный анализ не обнаружил линейных связей между концентрацией галектина-3 и содержанием моноцитов всех четырех иммунофенотипов, ввиду чего был проведен графический анализ. Последний продемонстрировал параболическую зависимость между содержанием галектина-3 и классических моноцитов в крови (Рисунок 1Б). Поэтому для подтверждения влияния этих параметров друг на друга и определения его вектора был выполнен однофакторный дисперсионный анализ (см. раздел 3.5.2). Статистически доказано (Таблица 8), что концентрация галектина-3 определяет содержание классических моноцитов в крови у больных ИБС в объединенной выборке (на 26,8%) и еще более у пациентов с ИКМП (на 62,7%), в то время как у больных ИБС без ИКМП подобное влияние отсутствует (см. раздел 3.5.2).

Поскольку обратное влияние количества классических моноцитов на концентрацию галектина-3 статистически не подтвердилось вне зависимости от группы обследованных лиц (Таблица 8), то не классические моноциты влияют на уровень галектина-3, а галектин-3 на их количество. Учитывая данные литературы о большей способности макрофагов, чем моноцитов, экспрессировать галектин-3 [87, 89], можно предположить, что образование галектина-3 при ИКМП происходит не моноцитами в крови, а преимущественно в тканях (вероятно, макрофагами и миофибробластами сердца). Галектин-3 может либо

усиливать генерацию классических моноцитов в костном мозге, либо препятствовать их дифференциации в промежуточные моноциты, что согласуется с отрицательной корреляцией между числом этих клеток в крови (Таблица 5) и отсутствием профицита промежуточных моноцитов при ИКМП, который отмечается при ИБС без ИКМП (Таблица 2).

В литературе галектин-3 рассматривают также в качестве биомаркера фиброза, и в качестве маркера сердечной недостаточности [88], что представляет собой последовательные, взаимосвязанные процессы и на первый взгляд тождественные в плане оценки состояния пациента. Между тем, корреляционный анализ выявил противоречащую вышеизложенному отрицательную связь между концентрацией галектина-3 и конечным диастолическим объемом левого желудочка у больных ИБС, не страдающих ИКМП (Таблица 4). То есть чем больше дилатация сердца, тем меньше содержание галектина-3 в крови. Объяснить такую парадоксальную зависимость у больных ИБС без ИКМП можно только гемодилюцией за счет возросшей задержки жидкости при ХСН вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на гипоксию [53, 80]. При этом степень тяжести сердечной недостаточности у больных ИБС с ИКМП и без таковой были сопоставимыми (Таблица 1), но при ИКМП описанная корреляция не регистрировалась. Учитывая это и более высокий уровень галектина-3 у пациентов с ИКМП, можно выдвинуть предположение, что концентрация галектина-3 в крови отражает не просто факт завершившегося фиброза (формирование постинфарктного кардиосклероза у больных ИБС без ИКМП), а продолжающийся фиброз (у больных ИКМП). В этом случае активный процесс сопровождается избыточной экспрессией галектина-3, нарастающий уровень которого в крови не может быть нивелирован даже гемодилюцией при ХСН.

На профибротическую сигнализацию в сердечных фибробластах, возможно, влияет кооперация с галектином-3 различных стимулов. Недавние исследования показали, что эти трансмембранные протеогликаны имеют несколько цепей GAG гепарансульфата, которые потенциально могут взаимодействовать с галектином-

3. Генетические дефекты структуры и синтеза галектина-3 уменьшает или отменяет развитие фиброза в различных органах, например, в сердце и сосудах [89]. Интересной гипотезой является возможность галектина-3 формировать лектиносахаридные решетки на клеточных поверхностях с захватом рецептора TGF- β , который индуцирует профибротическую сигнализацию [89]. Эксперимент, при котором проводилась инфузия галектина-3 в перикардальные мешочки нормальных крыс, показал увеличение соотношения коллагенов I и III, что в результате спровоцировало ремоделирование сердца и его дисфункцию [88].

Повышенная концентрация галектина-3 и IL-10 в крови у пациентов с ИКМП в сравнении с больными ИБС без ИКМП и здоровыми донорами (Таблица 3) может объяснить отличия коморбидного профиля у пациентов двух групп, сопоставимых по полу и возрасту. В группе пациентов с ИКМП сахарный диабет встречался реже, чем в группе пациентов с ИБС без кардиомиопатии.

Известно, что предиктором сахарного диабета типа 2 является метаболический синдром [42]. Жировая ткань рассматривается в качестве источника хронического неспецифического воспаления вследствие инфильтрации моноцитами, макрофагами, естественными киллерами и лимфоцитами. Адипоциты и клетки иммунной системы, в свою очередь, синтезируют адипокины и провоспалительные цитокины [223].

В нашем исследовании вне зависимости от формы ИБС отмечалось увеличение концентрации TNF- α в крови (Таблица 3). Показано, что этот цитокин способен влиять на сигнальную трансдукцию инсулина и формировать инсулинорезистентность [27, 124]. Одна из гипотез роли галектина-3 в инсулинорезистентности рассматривает его как предиктор этого состояния, что было продемонстрировано в экспериментальных работах на мышах [101]. В некоторых работах было выявлено статистически значимое увеличение его концентрации у больных сахарным диабетом в сравнении с показателями группы контроля [191]. Галектин-3 может оказывать непосредственное влияние на адипоциты, гепатоциты и миоциты, способен связываться с гликозилированными белками через домен распознавания углеводов, ингибируя поглощение глюкозы

[101]. Другие работы указывают на способность галектина-3 связываться с продуктами гликирования белков, способствуя их утилизации и оказывая протективный эффект в отношении инсулинорезистентности [238]. Кроме того, галектин-3 способен перепрограммировать фенотип макрофагов по альтернативному пути и формировать петлю положительной обратной связи, поддерживая устойчивую активацию M2-макрофагов [89].

Как известно, M2-макрофаги, являясь первичными резидентами жировой ткани, отвечают за ее гомеостаз, противовоспалительный потенциал, предотвращая локальную и системную инсулинорезистентность. Метаболический синдром характеризуется дисбалансом фенотипов в сторону расширения пула макрофагов, активированных по «классическому пути» [164]. Однако отмеченное у пациентов с ИКМП увеличение содержания иммуносупрессорного IL-10 в крови, вероятно, влияет на макрофаги жировой ткани, способствуя их дифференциации по альтернативному пути. Кроме того, M2-макрофаги сами являются активными продуцентами данного цитокина [147, 177]. Также известно, что IL-10 оказывает прямое действие на адипоциты, усиливая их чувствительность к инсулину [108]. В качестве дополнения стоит отметить, что никотиновая зависимость является фактором поддержания субклинического неспецифического воспаления [33]. Поэтому несколько более низкий процент курильщиков в группе пациентов с ИКМП, по сравнению с группой больных ИБС без ИКМП (Таблица 1), вероятно, обуславливал меньший провоспалительный фон тканей, а избыток IL-10 способствовал дифференциации M2-макрофагов в жировой ткани, что, очевидно, уменьшало инсулинорезистентность и предопределяло меньшую встречаемость сахарного диабета у больных ИКМП (Таблица 1).

В патогенезе ИКМП противовоспалительный IL-10 оказался, действительно, крайне важным цитокином. Его увеличение в крови у пациентов с ИКМП замедляло прогрессирование стенокардии (отрицательная корреляция с классом стенокардии, Таблица 6) и уменьшало численность неклассических моноцитов в крови (см. разделы 3.5 и 3.5.1, Рисунок 1А), дефицит которых способствовал нарастанию массы левого желудочка и конечного диастолического

индекса (отрицательные корреляции; Таблица 6). Описанные взаимосвязи доказывают неоспоримую роль IL-10 и неклассических моноцитов в ремоделировании миокарда при ИКМП.

Как известно, ремоделирование сердца – это процесс изменения во времени его размеров, геометрии и функции. Срыв защитно-приспособительных и компенсаторных механизмов в постинфарктном периоде приводит к формированию патологического варианта ремоделирования сердечной мышцы, что лежит в основе ИКМП [5]. Это приводит к дилатации полости левого желудочка, изменению его геометрии, нарушению работы митрального кольца. Дополнительная перегрузка объемом возникает благодаря наличию митральной регургитации, что снижает систолический потенциал сердца и приводит к возникновению сердечной недостаточности. Растяжение миокарда дополнительным объемом крови по закону Франка-Старлинга увеличивает ударный объем сердца, но ремоделирование при ИКМП, вероятно, изменяет способность саркомер эффективно реализовывать двигательный паттерн [228]. Формируется порочный круг, при котором дилатированный левый желудочек увеличивает митральную регургитацию, а она усугубляет дилатацию, исходом чего является прогрессия ХСН [197].

Надежную информацию о функционировании сердца предоставляет ультразвуковое исследование. При ИБС важно определять конечный диастолический, систолический объемы и толщину стенок левого желудочка на уровне хорд митрального клапана, что позволяет оценить сократительную способность и ее локальную дисфункцию. Определение массы миокарда левого желудочка основано на вычислительном алгоритме, учитывающем объем полости левого желудочка, объем миокарда и его плотность [211]. Масса миокарда у пациентов с ИКМП была значительно больше, чем у больных ИБС без ИКМП, что сочеталась с низкой фракцией выброса левого желудочка (Таблица 1). Это является доказательством сократительной дисфункции сердца, когда гипертрофированный (и частично фиброзированный) миокард не способен поддерживать ударный объем на физиологическом уровне.

Наиболее частым осложнением ИБС и ИКМП является ХСН. Будучи вторичной по отношению к систолической или диастолической дисфункции левого желудочка она приводит к гипоксии [6]. В условиях ХСН индуцируется стерильное воспаление миокарда: кардиомиоциты и сердечные фибробласты продуцируют цитокины, которые оказывают свое влияние как локально (собственно на сердечную мышцу), так и дистантно (действуя за пределами кардиоваскулярной системы). Они способствуют запуску механизмов апоптоза, дифференцировки миофибробластов, выработки коллагена, провоцируют эндотелиальное повреждение с последующим ремоделированием сердца и дисфункцией левого желудочка [206, 261]. Например, TNF- α , повышение которого отмечалось в обеих группах больных ИБС (Таблица 3), в кооперации с другими цитокинами способен индуцировать воспаление в скелетных мышцах и жировой ткани и ускорять атерогенез [229]. При ХСН система РААС и симпатическая нервная система, которые активируются для поддержания сердечного выброса, также влияют на воспаление в различных органах. Ангиотензин 2 способен стимулировать дифференциацию макрофагов [30]. Неспецифическое воспаление, которым сопровождается ожирение, способно усугублять хроническое воспаление в миокарде, утяжеляя сердечную недостаточность [143]. Следовательно, хроническое воспаление при ХСН поддерживается несколькими механизмами.

Известно, что ХСН возникает в ответ на структурные и функциональные изменения в работе сердца, запуская в результате симптоматическую дисфункцию левого желудочка. Клиническая картина обусловлена низким сердечным выбросом и рассогласованием метаболических потребностей миокарда с возможностями организма [203]. В литературе выделяют три ведущих фенотипа сердечной недостаточности: с сохраненным сердечным выбросом, пограничным сердечным выбросом, так называемая «серая зона», и сниженным сердечным выбросом [100]. Все пациенты, относящиеся к фенотипу со сниженной фракцией выброса, имеют сопутствующую диастолическую дисфункцию. Большинство

больных ИКМП, включенных в настоящее исследование, соответствовали именно последнему фенотипу сердечной недостаточности.

У пациентов обеих групп при оценке антропометрических показателей в подавляющем большинстве случаев был высокий индекс массы тела, соответствующий избыточному весу или ожирению, они имели коморбидный фон (сахарный диабет, болезни почек, желудочно-кишечного тракта и др.); основная патология, была осложнена ХСН (Таблица 1). Исходя из оценки клинического статуса пациентов можно сделать вывод, что стерильный хронический воспалительный процесс при ИБС мог индуцировать устойчивые нарушения со стороны моноцитарно-макрофагальной системы.

Ввиду обнаружения в настоящем исследовании нескольких параметров, влияющих на субпопуляционный состав моноцитов крови и развитие ИКМП, был выполнен многомерный факторный анализ, позволяющий на основе нескольких показателей выделить фактор, детерминирующий форму ИБС (ИКМП или ИБС без ИКМП). Согласно анализу установлено (см. раздел 3.6, Таблица 11), что на формирование ИКМП влияют два фактора: первый объединяет содержание IL-10, неклассических и переходных моноцитов в крови (определяет 32% риска ИКМП), второй – концентрацию TNF- α и M-CSF (определяет 25,2% риска ИКМП). Интерпретируя результаты с учетом знаков факторных нагрузок (Таблица 11), первый фактор более важен и его можно обозначить как «иммуносупрессия» (избыток противовоспалительного цитокина, ассоциированный с дефицитом субпопуляций моноцитов). Вторым фактор, если исходить только из провоспалительной роли TNF- α и M-CSF, можно было бы назвать «воспалением», но факторные нагрузки вклада этих цитокинов отрицательны, значит они препятствуют влиянию фактора (т.е. воспалению). Это не соответствует общеизвестным данным: оба цитокина традиционно провоспалительные [170].

Примечательно, что каждый из двух цитокинов контролирует противоположный вектор дифференциации макрофагов: TNF- α по классическому пути до M1-клеток, M-CSF по альтернативному пути до M2-макрофагов [7, 16]. Поэтому с учетом знака факторных нагрузок второй фактор следует обозначить

как «сбалансированная дифференциация M1/M2-макрофагов». То есть, согласно факторному анализу, чем больше концентрация TNF- α или M-CSF в крови, тем меньше сбалансированность дифференциации M1/M2-макрофагов. Совмещая оба выявленных фактора при факторном анализе, можно заключить, что в основе патогенеза ИКМП лежит обусловленная IL-10 иммуносупрессия с недостаточной дифференциацией неклассических моноцитов, которая сочетается с дисбалансом M1/M2-макрофагов (очевидно в сторону преобладания M2, учитывая избыток IL-10).

Выстраивая причинно-следственные связи между изменениями проанализированных в настоящем исследовании параметров, можно сформировать две схемы патогенеза ИБС в постинфарктном периоде в зависимости от наличия ИКМП (Рисунки 5 и 6).

Течение ИБС, неосложненной ИКМП, сопровождается дефицитом классических и переходных моноцитов в крови, который может быть вызван их ускоренной дифференциацией в промежуточные клетки, обладающие антигенпрезентирующими свойствами и стимулированные в условиях атерогенеза модифицированными ЛПНП (Рисунок 5). Промежуточные моноциты могут мигрировать как в атерому, где усиливают воспаление и рост бляшки, так и в кооперации с классическими клетками – в ишемизированный миокард, где при ХСН они трансформируются в M2-макрофаги. Данный механизм поддерживает немногочисленный пул M2-клеток в миокарде, сформированный в ходе репарации инфарктированного миокарда из M1-макрофагов, преобладающих в острый период инфаркта. Умеренная инфильтрация миокарда M2-макрофагами определяет невысокую продукцию ими галектина-3, умеренный уровень которого, как хемоаттрактанта, не препятствует естественной рециркуляции клеток моноцитарно-макрофагальной системы между кровью и тканями. Свободно покидая ткани, макрофаги трансформируются в неклассические моноциты и с током лимфы возвращаются в кровь, где поддерживают численность неклассических моноцитов в норме. Способность таковых очищать

эндотелий от иммунных комплексов и погибших клеток обеспечивает протекцию сосудистой стенки на физиологическом уровне, что замедляет распространение атеросклероза в другие регионы сосудистого русла, однако профицит промежуточных моноцитов при наличии модифицированных ЛПНП потенцируют увеличение объема уже имеющихся бляшек (Рисунок 5).

В итоге при ИБС без ИКМП пораженными атеросклерозом оказываются преимущественно крупные артерии сердца, где присутствуют высокие напряжения сдвига крови (Рисунок 5). Поражение 2-4 коронарных артерий вызывает очаговую ишемию только в зоне их гипоперфузии, которая может компенсироваться развитием коллатерального кровообращения. Поэтому у больных ИБС без ИКМП отмечается очаговая ишемия миокарда и его гиподисфункция, а адекватно перфузируемый миокард гипертрофируется из-за увеличения нагрузки на него вследствие формирования постинфарктного кардиосклероза.

В целом компенсаторная гипертрофия миокарда становится эффективной, так как она обеспечивается кровотоком, что уменьшает проявления сердечной недостаточности. Гипоксия миокарда становится умеренной, только периодически усиливаясь при нарастании его метаболических потребностей в момент ангиозных приступов. При этом гипоксия и фиброз индуцируют изменения цитокинового профиля крови, в основе которых лежат различные механизмы: очаговая ишемия миокарда обуславливает секрецию TNF- α ишемизированными кардиомиоцитами и фибробластами, ХСН угнетает функцию Th1-лимфоцитов и синтез IFN- γ , дефицит классических моноцитов определяет пониженную продукцию ими M-CSF, а умеренное содержание M2-макрофагов в тканях поддерживает численность неклассических моноцитов на физиологическом уровне и детерминирует нормальную продукцию IL-10 и, вероятно, TGF- β (характерны для профиля M2-клеток). Физиологическая концентрация TGF- β не позволяет прогрессировать фиброзу сердца и он ограничивается рубцеванием зоны инфарктированного миокарда (Рисунок 5).

Формирование ИКМП у больных ИБС ассоциировано с нормальной численностью переходных, классических и промежуточных моноцитов в крови, что может быть связано с большей, чем у больных ИБС без ИКМП, концентрацией галектина-3 в крови, поступающего из пораженного сердца и являющегося признаком фиброза и иммуносупрессии (Рисунок 6). Галектин-3, как хемоаттрактант, может, с одной стороны, облегчать миграцию переходных и классических моноцитов из костного мозга в кровь, а с другой – стимулировать миграцию классических и промежуточных моноцитов в миокард, определяя нормальную численность последних в крови даже при наличии активирующих их модифицированных ЛПНП при атеросклерозе. Гиперпродукция галектина-3 предполагает избыток М2-макрофагов в миокарде, которые его синтезируют, а он удерживает их в тканях и способствует дифференциации макрофагов по альтернативному пути, что препятствует рециркуляции моноцитарно-макрофагальных клеток в виде неклассических моноцитов крови. Это опосредует снижение численности последних в крови, что потенцируется избытком IL-10, который также продуцируется М2-макрофагами и негативно влияет на количество неклассических моноцитов в крови. Дефицит в крови этих протективных в отношении эндотелия клеток не обеспечивает защиту сосудистой стенки от иммунных комплексов и погибших клеток даже на физиологическом уровне, а в условиях атерогенеза это может стать причиной поражения интимы многих артерий, включая мелкие сосуды, которые обычно не подвержены атеросклерозу. При этом прогрессирующий рост бляшки в объеме немного замедляется, поскольку при ИКМП отмечается нормальное содержание промежуточных моноцитов, имеющих провосполительный потенциал, и профицит противовоспалительного IL-10, обладающего антиатерогенным эффектом (Рисунок 6).

В комплексе описанные выше изменения при ИКМП могут вызывать распространенное поражение коронарного русла, обусловленное не столько тяжелой очаговой гипоперфузией вследствие выраженного стеноза крупных артерий, сколько поражением мелких артерий и дисфункцией

микроциркуляторного русла (Рисунок 6). Такая распространенная ишемия не способна обеспечить метаболизм гипертрофированного вне рубцовой зоны миокарда и приводит к сократительной его дисфункции, что усугубляет ХСН и гипоксия становится более выраженной: не только во время ангиозных приступов, но и в промежутках между ними. Хроническая гипоксия является фактором дифференциации M2-макрофагов с профибротическими свойствами, которые секретируют TGF- β – индуктор фиброобразования. Как следствие, фиброзирование миокарда пролонгируется даже после завершения постинфарктного кардиосклероза, определяя его диффузный компонент. В итоге гипертрофированный миокард не способен поддерживать тонус, а участки фиброза пассивно растягиваются, что формирует кардиомегалию, дилатацию камер сердца и снижение ударного объема – клинические признаки ИКМП. При этом медиаторный профиль крови характеризуется не только избытком TNF- α и недостатком IFN- γ (как при ИБС без ИКМП), но и высоким содержанием IL-10 и галектина-3 (при нормальной концентрации M-CSF, возможно, из-за нормальной численности классических моноцитов). Последние факторы формируют два взаимосвязанных между собой порочных круга в патогенезе ИКМП: один – с участием галектина-3, обеспечивающим аккумуляцию, дифференциацию M2-макрофагов и гиперпродукцию ими IL-10, TGF- β и самого галектина-3 с формированием дефицита неклассических моноцитов в крови, а второй – при участии IL-10, усугубляющего недостаток этих клеток в крови, что вызывает распространенное поражение коронарных сосудов и хроническую гипоксию, которая потенцирует дифференциацию M2-макрофагов (Рисунок 6).

Исходя из установленных фактов и предложенной схемы патогенеза ИКМП, дефицит неклассических моноцитов в крови, вероятно, приводит к усилению атерогенеза, распространению циркуляторной гипоксии на весь объем миокарда и прогрессированию ремоделирования сердца. Эта гипотеза подтверждается отрицательной корреляцией численности неклассических моноцитов в крови с конечным диастолическим индексом и массой миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии и со степенью стеноза по данным коронарографии у

больных ИКМП (Таблица 6). При этом визуализация сердца посредством эхокардиографии при ИКМП позволяет диагностировать уже факт произошедшего ремоделирования. Но как обнаружить патологический процесс, ведущий к ремоделированию сердца, пока еще миокард не трансформировался необратимо, достигнув диагностически значимого критерия ИКМП (фракция выброса левого желудочка менее 40%)?

Для поиска дифференциального признака развития ИКМП был выполнен логистический регрессионный анализ, который показал, что с этой целью могут быть использованы содержание галектина-3 или неклассических моноцитов в крови (Таблица 12). Обе формулы верно идентифицируют диагноз у 70% больных (Таблица 12), однако их чувствительность и специфичность не достигают 80%, что не позволяет их рекомендовать для применения в клинической практике. Поэтому была выполнена многофакторная логистическая регрессия, учитывающая оба параметра (и содержание галектина-3, и неклассических моноцитов в крови). Данная формула была статистически значима и позволяла верно диагностировать форму ИБС (с ИКМП или без ИКМП) у 81,3% больных (Таблица 13); чувствительность модели составила 85,7%, специфичность 77,8%. Поскольку чувствительность многофакторной модели составляла более 80%, то ее можно рекомендовать для применения в клинической практике. Так как чувствительность модели превысила ее специфичность, то она подходит в большей степени для выявления среди больных ИБС группы риска по формированию ИКМП, чем для уточнения диагноза ИКМП. В дальнейшем эти пациенты даже при отсутствии общепринятых диагностических критериев ИКМП должны подвергаться усиленному мониторингу и, возможно, превентивному лечению.

Полученные в ходе исследования результаты обосновывают целесообразность проведения таргетной клеточной и молекулярной терапии ИКМП. Логично предположить, что нормализация содержания IL-10, галектина-3 и неклассических моноцитов в крови может приостановить прогрессирование ИКМП. При этом возможна клеточная терапия путем экстракорпоральной

индукции дифференциации неклассических клеток в культуре, так и введение антител против IL-10 или галектина-3. При этом учитывая связь IL-10 как с численностью неклассических моноцитов, так и с параметрами дисфункции миокарда, очевидно, что этот цитокин (а не галектин-3) должен стать мишенью для антицитокиновой терапии ИКМП. Избыток галектина-3, скорее является следствием патологического процесса (фиброза) и лишь положительной петлей его усиления за счет аккумуляции макрофагов.

IL-10 самостоятельно способен влиять на дифференциацию M2-макрофагов и неклассических моноцитов, как обсуждалось выше, и способствовать ИКМП, но, с другой стороны, он замедляет атерогенез и снижает инсулинорезистентность. Поэтому нивелирование избытка IL-10 при ИКМП может устранить его противовоспалительный эффект и способствовать прогрессированию атером. Однако очаговую ишемию корректировать проще, в том числе хирургическим путем, чем диффузное поражение всего миокарда, когда в итоге единственным выходом становится трансплантация сердца. Не исключено, учитывая протективные эффекты IL-10 в отношении атеросклероза и инсулинорезистентности, что более надежной мишенью для таргетной терапии ИКМП станет галектин-3, который также формирует порочный круг в патогенезе ИКМП, но не имеет антиатерогенного эффекта и, по некоторым данным, даже усиливает инсулинорезистентность.

Таким образом, настоящее исследование установило, что при ИБС, осложненной ИКМП, формируется нехарактерный для атерогенеза субпопуляционный состав моноцитов крови с дефицитом неклассических клеток, который обусловлен нарушением медиаторного спектра крови – дисбалансом IL-10, галектина-3 и M-CSF. Выявленные закономерности развития ИКМП демонстрируют мишени для ее молекулярно-клеточной терапии и критерии лабораторной диагностики, которые позволят зарегистрировать развитие этого заболевания еще до наступления необратимой перестройки миокарда и дилатации левого желудочка.

Заключение

В патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) воспаление и гипоксия являются ведущими типовыми патологическими процессами, потенцирующими друг друга и обеспечивающими постинфарктное ремоделирование миокарда, что при ишемической кардиомиопатии (ИКМП) не ограничивается формированием рубца и пролонгируется во времени. При этом изменения субпопуляционного состава крови и ее медиаторного спектра при ИБС можно рассматривать как ответ иммунной системы на антигенный стимул, в роли которого выступают модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Дифференциация моноцитов осуществляется под действием иммунорегуляторных медиаторов, к которым относят цитокины и галектины. Последовательное преобразование классических моноцитов в промежуточные клетки обусловлено воспалением на фоне атерогенеза и, вероятно, происходит не только интрамедуллярно, но и за пределами костного мозга под действием локальных стимулов. Дифференциация неклассических моноцитов, по всей видимости, происходит в тканях, поскольку их удельное содержание максимально в лимфе.

В ходе обследования пациентов с ИКМП выявлен дефицит неклассических моноцитов в крови и нормальное содержание клеток классической и промежуточной субпопуляций, что при наличии атеросклероза, способствующего дифференциации классических моноцитов в промежуточные клетки, позволяет предположить иммуносупрессию у этих пациентов. Последняя подтверждается не только дефицитом IFN- γ и IL-4 в крови, как у больных ИБС без ИКМП, но при ИКМП усугубляется повышением плазменной концентрации противовоспалительного IL-10 и галектина-3. Между тем, содержание M-CSF в крови у пациентов с ИКМП остается в норме, в отличие от его дефицита при ИБС без ИКМП, который опосредован недостатком классических моноцитов в крови у этих больных. В случае развития ИКМП численность этих клеток определяется уровнем галектина-3 в крови, а содержание неклассических моноцитов обратно зависит от плазменной концентрации IL-10.

Ввиду способности неклассических моноцитов элиминировать иммунные комплексы с поверхности эндотелия, сокращение численности этих клеток в крови при ИКМП потенцирует повреждение сосудистой стенки. ЛПНП активнее инфильтрируют стенку мелких венечных артерий, тем самым усугубляя ишемию и, очевидно, переводя ее из очаговой формы, свойственной для ИБС без кардиомиопатии, в диффузную. Поскольку IL-10 является антиатерогенным, то его профицит может замедлить рост бляшек при ИКМП, но не препятствовать повреждению эндотелия. Поэтому тяжесть гипоксии миокарда при ИКМП, возможно, нарастает незначительно, но увеличивается вовлеченность сосудистого русла миокарда в этот процесс.

Вне зависимости от характера гипоксии она индуцирует секрецию TNF- α ишемизированными клетками сердца, определяя его высокий уровень в крови у больных ИБС как страдающих, так и не страдающих ИКМП. Содержание IL-1 β и IL-6 в обеих группах пациентов остается в пределах нормы, отражая стабильное течение ИБС. Однако генерализованная гипоксия миокарда, вероятно, активирует повсеместную дифференциацию M2-макрофагов в сердце, синтезирующих IL-10 и галектин-3 и определяющих их повышенный уровень в крови, которые в свою очередь усиливают альтернативную дифференциацию макрофагов. Накопление M2-клеток в миокарде запускает его фиброз и препятствует рециркуляции клеток моноцитарно-макрофагальной системы с формированием дефицита неклассических моноцитов в крови, что еще более усиливает поражение эндотелия и гипоксию.

Следовательно, при ИКМП формируются два взаимосвязанных между собой порочных круга: один – с участием галектина-3, обеспечивающим аккумуляцию, дифференциацию M2-макрофагов, гиперпродукцию ими IL-10 и собственно галектина-3 с формированием дефицита неклассических моноцитов в крови, а второй – при участии IL-10, усугубляющего недостаток этих клеток в крови, что вызывает распространенное поражение коронарных сосудов и хроническую гипоксию, которая еще более потенцирует дифференциацию M2-макрофагов. Накопление и активация этих клеток вызывают фибрирование

миокарда и снижение его сократительной способности, которая усугубляется неадекватной перфузией функционирующего миокарда из-за распространенного поражения эндотелия, что в комплексе приводит к снижению насосной функции сердца, нарастанию его массы с формированием сократительной дисфункции, то есть к развитию ИКМП. Важное значение дефицита неклассических моноцитов в патогенезе этого заболевания подтверждается обратной взаимосвязью их числа с массой миокарда, конечным диастолическим индексом и выраженностью стеноза коронарных артерий у больных ИКМП. Более того, одновременное определение количества этих клеток в комплексе с концентрацией галектина-3 в крови у больных ИБС позволяет с достаточной точностью выявить пациентов, страдающих ИКМП.

Обнаруженные особенности содержания цитокинов, галектина-3 и субпопуляций моноцитов в крови могут стать платформой для решения ряда задач практической медицины. Во-первых, определяемое увеличение концентрации галектина-3 (возможно и IL-10) при снижении численности неклассических моноцитов в крови могут стать патогномичным диагностическим маркером ИКМП. Не исключено, что их определение в крови у больных ИБС с ранее неverified диагнозом ИКМП позволит обнаружить патологический процесс, ведущий к ИКМП, сформулировать прогноз и разработать алгоритм дальнейшего ведения пациента. Не меньший интерес представляет возможность фармакологического контроля над процессом ремоделирования сердечной мышцы, а именно создание лекарственных средств, способных селективно ингибировать эффекты медиаторов. Возможность избирательной коррекции биотаргетов представляется крайне важной, особенно учитывая тот факт, что пациенты с ИКМП на сегодняшний день являются кандидатами на трансплантацию сердца.

ВЫВОДЫ

1. При ишемической болезни сердца (ИБС), неосложненной ишемической кардиомиопатией (ИКМП), снижение количества классических $CD14^{++}CD16^{-}$ и переходных $CD14^{+}CD16^{-}$ моноцитов сочетается с увеличением числа промежуточных $CD14^{++}CD16^{+}$ клеток при сопоставимом с нормой содержании неклассических $CD14^{+}CD16^{++}$ моноцитов в крови.
2. При ИКМП содержание $CD14^{++}CD16^{-}$, $CD14^{++}CD16^{+}$ и $CD14^{+}CD16^{-}$ моноцитов в крови не отклоняется от нормы. При этом имеется дефицит неклассических клеток, взаимосвязанный с увеличением конечного диастолического индекса и массы миокарда левого желудочка.
3. По данным дисперсионного анализа, на численность неклассических и классических моноцитов в крови при ИКМП влияет повышенное содержание ИЛ-10 и галектина-3 соответственно при нормальной концентрации М-CSF в плазме крови. При ИБС без ИКМП концентрация ИЛ-10 и галектина-3 в крови соответствует норме; плазменная концентрация М-CSF снижена и зависит от численности классических моноцитов в крови.
4. У больных ИБС вне зависимости от развития ИКМП определяется обратное соотношение между количеством классических и промежуточных моноцитов в крови, и между содержанием неклассических моноцитов в крови и степенью стеноза коронарных артерий. При этом увеличение концентрации TNF- α сочетается с недостаточностью IFN- γ и ИЛ-4 при сопоставимом с нормой уровне ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови.
5. Различия нарушений субпопуляционного состава моноцитов и баланса иммунорегуляторных медиаторов в крови у больных ИБС с ИКМП и без ИКМП определяются при сходных значениях функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности, но у больных ИКМП (в сравнении с больными без ИКМП) при более высоком конечном диастолическом индексе и большей массе миокарда левого желудочка (в 5,0 и 1,25 раза соответственно), меньшей частоте встречаемости сахарного диабета типа 2 (в 4,8 раза) и более

частых хронических нарушениях мозгового кровообращения (в 1,5 раза).

6. По данным многофакторного анализа, в основе формирования ИКМП при ИБС лежат два патогенетических фактора: первый связан с концентрацией иммуносупрессорного IL-10 (положительно) и численностью неклассических и переходных моноцитов (отрицательно) в крови, второй – с концентрацией факторов дифференциации макрофагов TNF- α и M-CSF в плазме крови (отрицательно).
7. Комплексное определение концентрации галектина-3 (ее увеличение) и количества неклассических моноцитов (его снижение) в крови позволяет дифференцировать ИКМП у больных ИБС с точностью классификации 81,2%, чувствительностью 85,7% и специфичностью 77,8%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКМП – аритмогенная кардиомиопатия
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АФК – активные формы кислорода
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МКАТ – моноклональные антитела
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РКМП – рестриктивная кардиомиопатия
- ААС – Американская ассоциация сердца
- ССЛ – chemokine ligand (лиганд хемокина)
- CD – cluster of differentiation (кластер дифференциации)
- СХСР – C-X-C chemokine receptor (C-X-C хемокиновый рецептор)
- DAMP – damage-associated molecular pattern (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением)
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- FSC – forward scatter (прямое светорассеяние)
- GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов)
- HIFs – гипоксией-индуцирующие факторы
- ICAM – inter-cellular adhesion molecule (молекула клеточной адгезии)
- IFN – interferon (интерферон)
- IL – interleukin (интерлейкин)
- iNOS – inducible nitric oxide synthase (индуцируемая NO-синтаза)

LFA – Lymphocyte function-associated antigen (лимфоцитарный функционально-ассоциированный антиген)

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок

M-CSF – macrophage colony-stimulating factor (колониестимулирующий фактор макрофагов)

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

MMP – matrix metalloproteinase (матриксная металлопротеиназа)

NO – оксид азота

Nr4a1 – nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 (ядерный рецептор подсемейство 4 группа А член 1)

PAMP – pathogen-associatedmolecularpattern (патоген-ассоциированный молекулярный паттерн)

SSC – sidescatter (боковое светорассеяние)

TGF – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)

Th – T-helper (Т-хелпер)

TIMP – tissue inhibitor of metalloproteases (тканевой ингибитор металлопротеаз)

TLR – Toll-like receptor (Толл-подобные рецепторы)

TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухолей)

VCAM – vascular cell adhesion molecule (сосудистая молекула клеточной адгезии)

VEGF –vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гавриш, А.С. Ишемическая кардиомиопатия / А.С. Гавриш, В.С. Пауков – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 536 с. – ISBN 978-5-9704-3341-6.
2. Гемопоз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопозитических клеток костного мозга / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, N 3. – С. 711–719.
3. Драпкина, О.М. Галектин-3-биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / О.М. Драпкина, Т.А. Деева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 125, N 9. – С. 96–102.
4. Купраш, Д.В. Молекулярные и клеточные механизмы воспаления / Д.В. Купраш, С.А. Недоспасов // Биохимия. – 2016. – Т. 81, N 11. – С. 1237–1239.
5. Лежнёв, А.А. Послеоперационное ремоделирование левого желудочка. Клинические и морфологические аспекты / А.А. Лежнёв, В.М. Шипулин, Е.В. Кривошеков. – LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 152 с. – ISBN 9783847345978.
6. Лукьянова, Л.Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Г.В. Сукоян // Биологические мембраны. – 2012. – Т. 29, N 4. – С. 238–252.
7. Лямина, С.В. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа / С.В. Лямина, И.Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. – 2014. – N 10. – С. 930–935.
8. Макрофаги при бактериальных болезнях легких: фенотип и функции / Е.Г. Чурина, А.В. Ситникова, О.И. Уразова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, N 1. – С. 142–154. – DOI 10.20538/1682-0363-2019-1-142–154.
9. Матвеева, В.Г. Субпопуляционный состав моноцитов прогностический маркер тяжелых осложнений системного воспалительного ответа после

операции коронарного шунтирования / В.Г. Матвеева, А.С. Головкин, Е.В. Григорьев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – N 4. – С. 5–12.

10. Миокардиты / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, В.В. Одинцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009 – Т. 75, N 1. – С. 87–96.

11. Никонова, А.А. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких / А.А. Никонова, М.Р. Хаитов, Р.М. Хаитов // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, N 6. – С. 657–672.

12. Осовская, Н.Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению / Н.Ю. Осовская // Новости медицины и фармации. – 2011. – N 359. – С. 16–19.

13. Российская Федерация. Здоровье России [Карты] : атлас / под ред. Л.А. Бокерия. – Москва, 2019. – Вып. 15. – 472 с.

14. Токмачев, Р.Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р.Е. Токмачев, А.В. Будневский, А.Я. Кравченко // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, N 9. – С. 106–110.

15. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и остинфарктного ремоделирования сердца / В.В. Рябов, А.Э. Гомбожапова, Ю.В. Роговская [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, N 6. – С. 305–311. – DOI 10.18821/0206-4952-2016-37-6-311-315.

16. Шварц, Я.Ш. Фиброзный процесс при атеросклерозе / Я.Ш. Шварц, Е.А. Чересиз // Атеросклероз. – 2011. – Т. 7, N2. – С. 57–66.

17. 5'-AMP-activated protein kinase-activating transcription factor 1 cascade modulates human monocyte-derived macrophages to atheroprotective functions in response to heme or metformin / X. Wan, Y. Huo, M. Johns [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, N 11. – P. 2470–2480. – DOI 10.1161/ATVBAHA.113.300986.

18. A case report of recessive restrictive cardiomyopathy caused by a novel mutation in cardiac troponin I (TNNI3) / M.P. Pantou, P. Gourzi, A. Gkouziouta [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 61. – DOI 10.1186/s12881-019-07933.
19. A combination of Lox-1 and Nox1 regulates TLR9-mediated foam cell formation / J.G. Lee, E.J. Lim, D.W. Park [et al.] // *Cell. Signal.* – 2008. – Vol. 20, N 12. – P. 2266–2275. – DOI 10.1016/j.cellsig.2008.08.022.
20. A critical role for the Sp1-binding sites in the transforming growth factor-beta-mediated inhibition of lipoprotein lipase gene expression in macrophages / S.A. Irvine, P. Foka, S.A. Rogers [et al.] // *Nucleic. Acids. Res.* – 2005. – Vol. 33, N 5. – P. 1423–1434. – DOI 10.1093/nar/gki280.
21. A novel mechanism of cardioprotection through TNF- α -induced ectopic expression of keratins K8 and K18 / S. Papathanasiou, S. Rickelt, M.E. Soriano [et al.] // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21, N 9. – P. 1076–1084. – DOI 10.1038/nm.3925.
22. A rare case of familial restrictive cardiomyopathy, with mutations in MYH7 and ABCC9 genes / O. Neagoe, A. Ciobanu, R. Diaconu [et al.] // *Discoveries (Craiova).* – 2019. – Vol. 7, N 3. – P. e99. – DOI 10.15190/d.2019.12.
23. Activating transcription factor 1 directs Mhematheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection / J.J. Boyle, M. Johns, T. Kampfer [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 110, N 1. – P. 20–33. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.111.247577.
24. Aday, A.W. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease / A.W. Aday, P.M. Ridker // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 16. – DOI 10.3389/fcvm.2019.00016.
25. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines / I.M. Rea, D.S. Gibson, V. McGilligan [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 586. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00586.
26. Aggarwal, B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B.B. Aggarwal // *Nat. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 3, N 9. – P. 745–756. – DOI 10.1038/nri1184.

27. Akash, M.S.H. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus / M.S.H. Akash, K. Rehman, A. Liaqat // *J. Cell. Biochem.* – 2018. – Vol. 119, N 1. – P. 105–110. – DOI 10.1002/jcb.26174.
28. Akhtar, M. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy / M. Akhtar, P.M. Elliott // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2019. – Vol. 21, N 155. – P. 1–8. – DOI 10.1007/s11886-019-1236-3.
29. Anavi, S. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions / S. Anavi, O. Tirosh // *Free Radic. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 146. – P. 16–35. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411.
30. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology / S.J. Forrester, G.W. Booz, D. Curt [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2018. – Vol. 98, N 3. – P. 1627–1738. – DOI 10.1152/physrev.
31. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathogenesis, pro-arrhythmic remodeling, and novel approaches for risk stratification and therapy / S.M. Voorn, T. Riele, C. Basso [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116, N 9. – P. 1571–1584. – DOI 10.1093/cvr/cvaa084.
32. Asadullah, K. Interleukin-10 therapy--review of a new approach / K. Asadullah, W. Sterry, H.D. Volk // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55, N 2. – P. 241–269. – DOI 10.1124/pr.55.2.4.
33. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) / S. Kianoush, M.Y. Yakoob, M. Al-Rifai [et al.] // *Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, N 6. – P. e005088. – DOI 10.1161/JAHA.116.005088.
34. Atherosclerosis and the immune system: a perspective / F. Abdolmaleki, S.M. GheibiHayat, V. Bianconi [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 29, N 6. – P. 363–371. – DOI 10.1016/j.tcm.2018.09.017.
35. Becker, R.C. Tissue inflammation and ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy / R.C. Becker, A.P. Owens, S. Sadayappan //

J. Thrombolysis Thromb. – 2020. – Vol. 49, N 2. – P. 177–183. – DOI 10.1007/s11239-019-02026.

36. Beyond the M-CSF receptor - novel therapeutic targets in tumor-associated macrophages / S. Bonelli, X. Geeraerts, E. Bolli [et al.] // FEBS J. – 2018. – Vol. 285, N 4. – P. 777–787. – DOI 10.1111/febs.14202.

37. Bhandari, B. Ischemic Cardiomyopathy / B. Bhandari, B.S. Quintanilla Rodriguez, W. Masood // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). – StatPearls Publishing, 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537301> (дата обращения: 16.12.2020).

38. Biessen, E.A.L. Macrophage complexity in human atherosclerosis: opportunities for treatment? / E.A.L. Biessen, K. Wouters // Curr. Opin. Lipidol. – 2017. – Vol. 28, N 5. – P. 419–426. – DOI 10.1097/MOL.0000000000000447.

39. Bodmer, J.L. The molecular architecture of the TNF superfamily / J.L. Bodmer, P. Schneider, J. Tschopp // Trends Biochem. Sci. – 2002. – Vol. 27, N 1. – P. 19–26. – DOI 10.1016/S0968-0004(01)01995-8.

40. Brand, K. Interferon-gamma inhibits macrophage apolipoprotein E production by posttranslational mechanisms / K. Brand, N. Mackman, L.K. Curtiss // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91, N 5. – P. 2031–2039. – DOI 10.1172/JCI116425.

41. Brenner, D. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die / D. Brenner, H. Blaser, T.W. Mak // Nat. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 15, N 6. – P. 362–374. – DOI 10.1038/nri3834.

42. Brown, A.E. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome / A.E. Brown, M. Walker // Curr. Cardiol. – 2016. – Vol. 18, N 8. – P. 75. – DOI 10.1007/s11886-016-0755-4.

43. Burch, G.E. Ischemic cardiomyopathy / G.E. Burch, T.D. Giles, H.L. Colcolough // Am. Heart J. – 1970. – Vol. 79, N 3. – P. 291–292. – DOI 10.1016/0002-8703(70)90416-3.

44. Cardiac fibroblast cytokine profiles induced by proinflammatory or profibrotic stimuli promote monocyte recruitment and modulate macrophage M1/M2

balance in vitro / C. Humeres, R. Vivar, P. Boza [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2016. – Vol. 101. – P. 69–80. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2016.10.014.

45. Cardiac macrophages adopt profibrotic/M2 phenotype in infarcted hearts: Role of urokinase plasminogen activator / S. Carlson, D. Helterline, L. Asbe [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2017. – Vol. 108. – P. 42–49. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2016.05.016.

46. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction / C. Peet, A. Ivetic, D.I. Bromage [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116, N 6. – P. 1101–1112. – DOI 10.1093/cvr/cvz336.

47. Cardiovascular magnetic resonance: contribution to the exploration of cardiomyopathies / C. Schiau, S. Schiau, S.M. Dudea [et al.] // *Med. Pharm. Rep.* – 2019. – Vol. 92, N 4. – P. 326–336. – DOI 10.15386/mpr-1343.

48. Carman, C.V. Integrin avidity regulation: are changes in affinity and conformation underemphasized? / C.V. Carman, T.A. Springer // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 547–556.

49. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts / O. Dewald, P. Zymek, K. Winkelmann [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 881–889. – DOI 10.1161/01.RES.0000163017.13772.3a.

50. CCL3/Macrophage Inflammatory Protein-1 α Is Dually Involved in Parasite Persistence and Induction of a TNF- and IFN γ -Enriched Inflammatory Milieu in Trypanosoma cruzi-Induced Chronic Cardiomyopathy / D. Gibaldi, G. Vilar-Pereira, I.R. Pereira [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 306. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00306.

51. Cellular immune system in the process of post-infarction myocardial infarction repair / S.C. Latet, V.Y. Hoymans, P.L. van Herck [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 179. – P. 240–247. – DOI 10.1016/j.ijcard.2014.11.006.

52. Characteristics of Humoral Regulation of Differentiation of Bone Marrow Monocyte Subpopulations in Patients with Ischemic Cardiomyopathy / O.I. Urazova,

S.P. Chumakova, M.V. Vins [et al.] // *Int. J. Biomed.* – 2019. – Vol. 9, N 2. – P. 91–96. – DOI 10.21103/Article9(2)_OA1.

53. Chronic intermittent hypoxia-mediated renal sympathetic nerve activation in hypertension and cardiovascular disease / K. Akahashi, S. Ueda, T. Kobayashi [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 17926. – DOI 10.1038/s41598-018-36159-9.

54. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29, N 2. – P. 270–276. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm342.

55. Coillard, A. In vivo Differentiation of Human Monocytes / A. Coillard, E. Segura // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1907. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01907.

56. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, N 14. – P. 1807–1816. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

57. Coronary intraplaque hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype / J.J. Boyle, H.A. Harrington, E. Piper [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 174, N 3. – P. 1097–1108. – DOI 10.2353/ajpath.2009.080431.

58. Corrado, D. Arrhythmogenic cardiomyopathy / D. Corrado, C. Basso, D.P. Judge // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 121, N 7. – P. 784–802. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345.

59. Critical but divergent roles for CD62L and CD44 in directing blood monocyte trafficking in vivo during inflammation / H. Xu, A. Manivannan, I. Crane [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 1166–1174.

60. Critical roles for *ccr2* and *mcp-3* in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites / C.L. Tsou, W. Peters, Y. Si [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, N 4. – P. 902–909. – DOI 10.1172/JCI29919.

61. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis / H.A. Kalpage, J. Wan, P.T. Morse [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2020. – Vol. 121. – P. 105704. – DOI 10.1016/j.biocel.2020.105704.

62. Dey, A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages / A. Dey, J. Allen, P.A. Hankey-Giblin // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 683. – DOI 10.3389/fimmu.2014.00683.

63. Differential Effects of Alternative Glycoforms of IgG on Human Monocytes and Macrophages: Sialylated IgG Induces Novel Expression Signatures of Cell Surface Markers, Cytokines, and Chemokines / E.D. Bruder, J.O. Richards, K.M. Michel, M. Oaks // *Open Journal of Immunology.* – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 49–62. – DOI 10.4236/oji.2016.62005.

64. Disease tolerance and pathogen resistance genes may underlie the persistence of *Cruzi Trypanosoma* and differential progression with Chagas disease cardiomyopathy / C. Chevillard, J.P.S. Nunes, A.F. Frade [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2791. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02791.

65. Distinct macrophage lineages contribute to disparate patterns of cardiac recovery and remodeling in the neonatal and adult heart / K.J. Lavine, S. Epelman, K. Uchida [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111. – P. 16029–16034. – DOI 10.1073/pnas.1406508111.

66. Distinct myeloid progenitor-differentiation pathways identified through single-cell RNA sequencing / R. Drissen, N. Buza-Vidas, P. Woll [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2016. – Vol. 17, N 6. – P. 666–676. – DOI 10.1038/ni.3412.

67. Distinct routes of lineage development reshape the human blood hierarchy across ontogeny / F. Notta, S. Zandi, N. Takayama [et al.] // *Science.* – 2016. – Vol. 351, N 6269. – P. aab2116. – DOI 10.1126/science.aab2116.

68. Draude, G. TGF-beta1 downregulates CD36 and scavenger receptor A but upregulates LOX-1 in human macrophages / G. Draude, R.L. Lorenz // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278, N 4. – P. 1042–1048. – DOI 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1042.

69. Edgel, K.A. Tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha increase macrophage ABCA1 by gene expression and protein stabilization via different receptors / K.A. Edgel, R.C. Leboeuf, J.F. Oram // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209, N 2. – P. 387–392. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.019.

70. Efferocytosis in Atherosclerotic Lesions: Malfunctioning Regulatory Pathways and Control Mechanisms / A. Tajbakhsh, M. Rezaee, P.T. Kovanen [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 188. – P. 12–25. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2018.02.003.

71. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction / G. Zizzo, B.A. Hilliard, M. Monestier [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 189, N 7. – P. 3508–3520. – DOI 10.4049/jimmunol.1200662.

72. Eijgenraam, T.R. Current understanding of fibrosis in genetic cardiomyopathies / T.R. Eijgenraam, H.H.W. Silljé, R.A. de Boer // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 30, N 6. – P. 353–361. – DOI 10.1016/j.tcm.2019.09.003.

73. Elliott, P.M. Classification of Cardiomyopathies: Evolution or Revolution? / P.M. Elliott // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 22. – P. 2073–2074. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.10.008.

74. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation / S. Epelman, K.J. Lavine, A.E. Beaudin [et al.] // *Immunity.* – 2014. – Vol. 40. – P. 91–104. – DOI 10.1016/j.immuni.2013.11.019.

75. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases / R.H. Straub, M. Cutolo, F. Buttgerit [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 267, N 6. – P. 543–560. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x.

76. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction / E. Wan, X.Y. Yeap, S. Dehn [et al.] // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113. – P. 1004–1012. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.113.301198.

77. ERK is integral to the IFN-gamma-mediated activation of STAT1, the expression of key genes implicated in atherosclerosis, and the uptake of modified lipoproteins by human macrophages / N. Li, J.E. McLaren, D.R. Michael [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, N 5. – P. 3041–3048. – DOI 10.4049/jimmunol.1000993.

78. Eschenhagen, T. Cardiomyopathy phenotypes in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes--a systematic review / T. Eschenhagen, L. Carrier // *Pflugers. Arch.* – 2019. – Vol. 471, N 5. – P. 755–768. – DOI 10.1007/s00424-018-2214-0.

79. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis / S. Yona, K.W. Kim, Y. Wolf [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol. 38, N 1. – P. 79–91. – DOI 10.1016/j.immuni.2012.12.001.

80. Ferrario, C.M. Renin AngiotensinAldosterone Inhibition in the Treatment of Cardiovascular Disease / C.M. Ferrario, A.E. Mullick // *Pharmacol. Res.* – 2017. – Vol. 125, Pt. A. – P. 57–71. – DOI 10.1016/j.phrs.2017.05.020.

81. Fraccarollo, D. New therapeutic approaches to post-infarction remodeling / D. Fraccarollo, P. Galuppo, J. Bauersachs // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 94, N 2. – P. 293–303. – DOI 10.1093/cvr/cvs109.

82. Frangogiannis, N.G. Extracellular Matrix in Ischemic Heart Disease, Part 4/4: JACC Focus Seminar / N.G. Frangogiannis, J.C. Kovacic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, N 17. – P. 2219–2235. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.03.020.

83. Frangogiannis, N.G. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease / N.G. Frangogiannis // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92, N 2. – P. 635–688. – DOI 10.1152/physrev.00008.2011.

84. Frangogiannis, N.G. The extracellular matrix in ischemic and non-ischemic heart failure / N.G. Frangogiannis // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 125, N 1. – P. 117–146. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.
85. Frodermann, V. Macrophages and Cardiovascular Health / V. Frodermann, M. Nahrendorf // *Health Physiol. Rev.* – 2018. – Vol. 98, N 4. – P. 2523–2569. – DOI 10.1152/physrev.00068.2017.
86. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update / N. Suthahar, W.C. Meijers, H.W. Herman [et al.] // *Theranostics.* – 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 593–609. – DOI 10.7150/thno.22196.
87. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy / R. Dong, M. Zhang, Q. Hu [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 41, N 2. – P. 599–614. – DOI 10.3892/ijmm.2017.3311.
88. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years / C. Gehlken, N. Suthahar, W.C. Meijers, R.A. de Boer // *Heart Fail. Clin.* – 2018. – Vol. 14, N 1. – P. 75–92. – DOI 10.1016/j.hfc.2017.08.009.
89. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z / S. Ciacchitano, L. Lavra, A. Morgante [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 2. – P. 379. – DOI 10.3390/ijms19020379.
90. Galkina, E. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009 – Vol. 27. – P. 165–197. – DOI 10.1146/annurev.immunol.021908.132620.
91. Gannon, M.P. Phenotypic variation and targeted therapy of hypertrophic cardiomyopathy using genetic animal models / M.P. Gannon, M.S. Link // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2019. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173819301598?via%3Dihub> (дата обращения: 16.12.2020).
92. Ganz, T. Macrophages and systemic iron homeostasis / T. Ganz // *J. Innate Immun.* – 2012. – Vol. 4, N 5–6. – P. 446–453. – DOI 10.1159/000336423.

93. Geissmann, F. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties / F. Geissmann, S. Jung, D. Littman // *Immunity*. – 2003. – Vol. 19, N 1. – P. 71–82. – DOI 10.1016/s1074-7613(03)00174-2.

94. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets / K.L. Wong, J.J. Tai, W.C. Wong [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 5. – P. 16–31. – DOI 10.1182/blood - 2010-12-326355.

95. Granulocyte-Monocyte Progenitors and Monocyte-Dendritic Cell Progenitors Independently Produce Functionally Distinct Monocytes / A. Yáñez, S.G. Coetzee, A. Olsson [et al.] // *Immunity*. – 2017. – Vol. 47, N 5. – P. 890–902. – DOI 10.1016/j.immuni.2017.10.021.

96. Guilliams, M. Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes / M. Guilliams, A. Mildner, S. Yona // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49, N 4. – P. 595–613. – DOI 10.1016/j.immuni.2018.10.005.

97. Gupta, P. IL-1 β genesis: the art of regulating the regulator/ P. Gupta, M.K. Barthwal // *Cell. Mol. Immunol.* – 2018. – Vol. 15, N 11. – P. 998–1000. –DOI 10.1038/s41423-018-0054-7.

98. Haji Abdolvahab, M.H. Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects / M.H. Haji Abdolvahab, M.R. Mofrad, H. Schellekens // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 326. – P. 343–372. – DOI 10.1016/bs.ircmb.2016.06.001.

99. Hamilton, J.A. Colony-stimulating factor in inflammation and autoimmunity / J.A. Hamilton // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, N 7. – P. 533–544. – DOI 10.1038/nri2356.

100. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines / L. Branca, M. Sbolli, M. Metra [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, N 2. – P. 381–399. – DOI 10.1002/ehf2.12586.

101. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance / P. Li, S. Liu, M. Lu [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167, N 4. – P. 973–984. – DOI 10.1016/j.cell.2016.10.025.

102. Hsu, H.Y. Tumor necrosis factor-alpha-mediated protein kinases in regulation of scavenger receptor and foam cell formation on macrophage / H.Y. Hsu, Y.C. Twu // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 52. – P. 41035–41048. – DOI 10.1074/jbc.M003464200.

103. Hu, B. Myofibroblasts / B. Hu, S.H. Phan // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, N 1. – P. 71–77. – DOI 10.1097/BOR.0b013e32835b1352.

104. Huang, S. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges / S. Huang, N.G. Frangogiannis // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, N 9. – P. 1377–1400. – DOI 10.1111/bph.14155.

105. Hulsmans, M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling / M. Hulsmans, F. Sam, M. Nahrendorf // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2016. – Vol. 93. – P. 149–155. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2015.11.015.

106. Human Atherosclerotic Plaque Alternative Macrophages Display Low Cholesterol Handling but High Phagocytosis Because of Distinct Activities of the PPARgamma and LX Ralpha Pathways / G. Chinetti-Gbaguidi, M. Baron, M.A. Bouhlef [et al.] // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108, N 8. – P. 985–995. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.110.233775.

107. Human CD14dim Monocytes Patrol and Sense Nucleic Acids and Viruses via TLR7 and TLR8 Receptors / J. Cros, N. Cagnard, K. Woollard [et al.] // *Immunity*. – 2010. – Vol. 33, N 3. – P. 375–386. – DOI 10.1016/j.immuni.2010.08.012.

108. Human-Specific Function of IL-10 in Adipose Tissue Linked to Insulin Resistance / J.R. Acosta, B. Tavira, I. Douagi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 104, N 10. – P. 4552–4562. – DOI 10.1210/jc.2019-00341.

109. Hydrogen sulfide softens myocardial infarction by stimulating mitochondrial biogenesis-dependent m2 macrophage polarization. Antioxidant Redox Signal / L.

Miao, X. Shen, M. Whiteman [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2016. – Vol. 25, N 5. – P. 268–281. – DOI 10.1089/ars.2015.6577.

110. Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management / P. Teekakirikul, W. Zhu, H.C. Huang, E. Fung // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9, N 12. – P. 878. – DOI 10.3390/biom9120878.

111. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment / C.V. Tuohy, S. Kaul, H.K. Song [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22, N 2. – P. 228–240. – DOI 10.1002/ejhf.1715.

112. Hypoxia-inducible factor-dependent degeneration, failure, and malignant transformation of the heart in the absence of the von Hippel-Lindau protein / L. Lei, S. Mason, D. Liu [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 28, N 11. – P. 3790–3803. – DOI 10.1128/MCB.01580-07.

113. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2 / A. Kadl, A.K. Meher, P.R. Sharma [et al.] // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107, N 6. – P. 737–746. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.109.215715.

114. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation / M. Jung, Y. Ma, R.P. Iyer [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 2017. – Vol. 112, N 3. – P. 33. – DOI 10.1007/s00395-017-0622-5.

115. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages / D.F. Fiorentino, A. Zlotnik, T.R. Mosmann [et al.] // *J. Immunol.* – 1991. – Vol. 147, N 11. – P. 3815–3822.

116. IL-27-Induced Type 1 Regulatory T-Cells Produce Oxysterols that Constrain IL-10 Production / S. Vigne, F. Chalmin, D. Duc [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1184. – DOI 10.3389/fimmu.2017.01184.

117. Imanaka-Yoshida, K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy / K. Imanaka-Yoshida // *Pathol. Int.* – 2020. – Vol. 70, N 1. – P. 1–11. – DOI 10.1111/pin.12868.

118. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions / B. Herrero-Fernandez, R. Gomez-Bris, B. Somovilla-Crespo, J.M. Gonzalez-Granado // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 21. – P. 5293. – DOI 10.3390/ijms20215293.

119. Immunometabolic function of cholesterol in cardiovascular disease and beyond / L. Yvan-Charvet, F. Bonacina, R.R. Guinamard, G.D. Norata // *Cardiovasc. Res.* – 2019. – Vol. 115, N 9. – P. 1393–1407. – DOI 10.1093/cvr/cvz127.

120. Immunometabolism orchestrates training of innate immunity in atherosclerosis / J.V. Tuij, L.A.B. Joosten, M.G. Netea [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2019. – Vol. 115, N 9. – P. 1416–1424. – DOI 10.1093/cvr/cvz107.

121. Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5, IL-7, and Interferon-Gamma in patients with chronic heart failure / C. Cappuzzello, L. Di Vito, R. Melchionna [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 9. – P. 28. – DOI 10.1186/1479-5876-9-28.

122. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities / M. Bäck, A. Yurdagul, I. Tabas [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16, N 7. – P. 389–406. – DOI 10.1038/s41569-019-0169-2.

123. Innate Immune Modulation by GM-CSF and IL-3 in Health and Disease / F. Borriello, M.R. Galdiero, G. Varricchi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 4. – P. 834. – DOI 10.3390/ijms20040834.

124. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / H. Yaribeygi, F.R. Farrokhi, A.E. Butler [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234, N 6. – P. 8152–8161. – DOI 10.1002/jcp.27603.

125. Interferon-Gamma at the Crossroads of Tumor Immune Surveillance or Evasion / F. Castro, A.P. Cardoso, R.M. Gonçalves [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 847. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00847.

126. Interleukin 4 amplifies monocyte chemotactic protein and interleukin 6 production by endothelial cells / F. Colotta, M. Sironi, A. Borre [et al.] // *Cytokine.* – 1992. – Vol. 4, N 1. – P. 24–28.

127. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure / H. Wei, B. Li, A. Sun [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1172. – P. 79– 96. – DOI 10.1007/978-981-13-9367-9_4.

128. Interleukin-10 overexpression in macrophages suppresses atherosclerosis in hyperlipidemic mice / X. Han, S. Kitamoto, H. Wang [et al.] // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 2869–2880. – DOI 10.1096/fj.09-148155.

129. Interleukin-10 Promotes Pathological Angiogenesis by Regulating Macrophage Response to Hypoxia during Development / D.S. Dace, A.A. Khan, J. Kelly, R.S. Apte // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3, N 10. – P. e3381. – DOI 10.1371/journal.pone.0003381.

130. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) / World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/classifications/icd/en> (дата обращения: 16.12.2020).

131. Iron gene expression profile in atherogenic Mox macrophages / L. Marques, A. Negre-Salvayre, L. Costa [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1862, N 6. – P. 1137–1146. – DOI 10.1016/j.bbadis.2016.03.004.

132. Ischemic cardiomyopathy is associated with coronary plaque progression and higher event rate in patients after cardiac transplantation / R.R. Guddeti, Y. Matsuo, Y. Matsuzawa [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. e001091. – DOI 10.1161/JAHA.114.001091.

133. Kak, G. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases / G. Kak, M. Raza, B.K. Tiwari // *Biomol. Concepts.* – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 64–79. – DOI 10.1515/bmc-2018-0007.

134. Kassem, K.M. Interleukin 4: Its Role in Hypertension, Atherosclerosis, Valvular, and Nonvalvular Cardiovascular Diseases / K.M. Kassem, M. Ali, N.E. Rhaleb // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 25, N 1. – P. 7–14. – DOI 10.1177/1074248419868699.

135. Kaufmann, S.H.E. Immunology's Coming of Age / S.H.E. Kaufmann // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 684. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00684.

136. Kleemann, R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 79, N 3. – P. 360–376. – DOI 10.1093/cvr/cvn120.

137. Kukreja, R.C. eNOS phosphorylation: a pivotal molecular switch in vasodilation and cardioprotection? / R.C. Kukreja, L. Xi // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – Vol. 42, N 2. – P. 280–282. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2006.10.011.

138. Kushwaha, S.S. Restrictive cardiomyopathy / S.S. Kushwaha, J.T. Fallon, V. Fuster // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, N 4. – P. 267–276. – DOI 10.1056/NEJM199701233360407.

139. Landsman, L. Distinct differentiation potential of blood monocyte subsets in the lung / L. Landsman, C. Varol, S. Jung // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, N 4. – P. 2000–2007. – DOI 10.4049/jimmunol.178.4.2000.

140. Lavine, K.J. Origin and Functions of Tissue Macrophages / S. Epelman, K.J. Lavine, G.J. Randolph // *Immunology.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 21–35. – DOI 10.1016/j.immuni.2014.06.013.

141. Libby, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond / P. Libby // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, N 18. – P. 2278–2289. – DOI 10.1016/j.jacc.2017.09.028.

142. Lipopolysaccharide stimulation of RAW 264.7 macrophages induces lipid accumulation and foam cell formation / J.L. Funk, K.R. Feingold, A.H. Moser [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1993. – Vol. 98, N 1. – P. 67–82. – DOI 10.1016/0021-9150(93)90224-I.

143. Liu, R. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond / R. Liu, B.S. Nikolajczyk // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1587. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01587.

144. Locksley, R.M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology / R.M. Locksley, N. Killeen, M.J. Lenardo // *Cell.* – 2001. – Vol. 104, N 4. – P. 487–501. – DOI 10.1016/S0092-8674(01)00237-9.

145. Ly-6 Chigh monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative sites in the infarcted myocardium / I. Hilgendorf, L.M. Gerhardt, T.C. Tan [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 10. – P. 1611–1622. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.114.303204.

146. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C.D. Mills, K. Kincaid, J.M. Alt [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164, N 12. – P. 6166–6173. – DOI 10.4049/jimmunol.164.12.6166.

147. Macrophage activation and polarization / F.O. Martinez, A. Sica, A. Mantovani, M. Locati // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 453–461. – DOI 10.2741/2692.

148. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines / P.J. Murray, J.E. Allen, S.K Biswas [et al.] // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 14–20. – DOI 10.1016/j.immuni.2014.06.008.

149. Macrophage colony-stimulating factor and its receptor signaling augment glycated albumin-induced retinal microglial inflammation in vitro / W. Liu, G.Z. Xu, C.H. Jiang, J. Tian // *BMC Cell. Biol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 5. – DOI 10.1186/1471-2121-12-5.

150. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice / M.J. van Amerongen, M.C. Harmsen, N. van Rooijen [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, N 3. – P. 818–829. – DOI 10.2353/ajpath.2007.060547.

151. Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells / L. Bosurgi, Y.G. Cao, M. Cabeza-Cabrerizo [et al.] // *Science.* – 2017. – Vol. 56, N 6342. – P. 1072–1076. – DOI 10.1126/science.aai8132.

152. Macrophage M1/M2 polarization / C. Yunna, H. Mengru, W. Lei, C. Weidong // *Eur. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 877. – P. 173090. – DOI 10.1016/j.ejphar.2020.173090.

153. Macrophage polarization in atherosclerosis / S. Yang, H.Q. Yuan, Y.M. Hao [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 501. – P. 142–146. – DOI 10.1016/j.cca.2019.10.034.

154. Macrophage: SHIP of Immunity / C.D. Mills, A.C. Thomas, L.L. Lenz, M. Munder // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 620. – DOI 10.3389/fimmu.2014.00620.

155. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation / K. Hamidzadeh, S.M. Christensen, E. Dalby [et al.] // *Annu. Rev. Physiol.* – 2017. – Vol. 79. – P. 567–592. – DOI 10.1146/annurev-physiol-022516-034348.

156. Mantovani, A. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity / A. Mantovani, C.A. Dinarello, M. Molgora // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50, N 4. – P. 778–795. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.012.

157. Marian, A.J. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy / A.J. Marian, E. Braunwald // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 12, N 7. – P. 749–770. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.

158. Mastrangeli, R. How unique is interferon- β within the type I interferon family? / R. Mastrangeli, W. Palinsky, H. Bierau // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 111. – P. 206–208. – DOI 10.1016/j.cyto.2018.08.031.

159. McLaren, J.E. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis / J.E. McLaren, D.P. Ramji // *Cytokine Growth. Factor Rev.* – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 125–135. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2008.11.003.

160. McNally, E.M. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms / E.M. McNally, L. Mestroni // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 121, N 7. – P. 731–748. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.

161. MCP-1 mediates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis via MCP-1 and CaSR / W. Zhang, T. Zhu, L. Chen [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2020. – Vol. 318, N 1. – P. 59–71. – DOI 10.1152/ajpheart.00308.2019.

162. M-CSF and GM-CSF Receptor Signaling Differentially Regulate Monocyte Maturation and Macrophage Polarization in the Tumor Microenvironment / E.V.

Overmeire, B. Stijlemans, F. Heymann [et al.] // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76, N 1. – P. 35–42. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-15-0869.

163. Medzhitov, R. Transcriptional control of the inflammatory response / R. Medzhitov, T. Horng // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9, N 10. – P. 692–703. – DOI 10.1038/nri2634.

164. Metabolicsyndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes / P. Reddy, D. Lent-Schochet, N. Ramakrishnan [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2019. – Vol. 496. – P. 35–44. – DOI 10.1016/j.cca.2019.06.019.

165. Meylan, F. TNF superfamily cytokines in the promotion of Th9 differentiation and immunopathology / F. Meylan, R.M. Siegel // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39, N 1. – P. 21–28. – DOI 10.1007/s00281-016-0612-y.

166. Mills, C.D. M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity / C.D. Mills, K. Ley // *J. Innate Immun.* – 2014. – Vol. 6, N 6. – P. 716–726. – DOI 10.1159/000364945.

167. Mitochondrial Dysfunction as Substrate for Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Search for New Disease Mechanisms / C.J.M. van Opbergen, L. den Braven, M. Delmar, T.A.B. van Veen // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1496. – DOI 10.3389/fphys.2019.01496.

168. Mizuno, Y. Inflammation and the development of atherosclerosis / Y. Mizuno, R.F. Jacob, R.P. Mason // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18, N 5. – P. 351–358. – DOI 10.5551/jat.7591.

169. Modulation of cardiac macrophages by phosphatidylserine -presenting liposomes improves infarct repair / T. Harel-Adar, T.B. Mordechai, Y. Amsalem [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, N 5. – P. 1827–1832. – DOI 10.1073/pnas.1015623108.

170. Mohan, M.L. Pro-inflammatorycytokines mediate GPCR dysfunction / M.L. Mohan, N.T. Vasudevan // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 70, N 2. – P. 61–73. – DOI 10.1097/FJC.0000000000000456.

171. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior / C. Auffray, D. Fogg, M. Garfa [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 317, N 5838. – P. 666–670. – DOI 10.1126/science.1142883.

172. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins / F.W. Luscinskas, G.S. Kansas, H. Ding [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 125, N 6. – P. 1417–1427. – DOI 10.1083/jcb.125.6.1417.

173. Monocyte subsets differentially employ ccr2, ccr5, and cx3cr1 to accumulate within atherosclerotic plaques / F. Tacke, D. Alvarez, T. Kaplan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, N 1. – P. 185–194. – DOI 10.1172/JCI28549.

174. Monocyte Subsets: Phenotypes and Function in Tuberculosis / P. Sampath, K. Moideen, U.D. Ranganathan, R. Bethunaickan // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1726. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01726.

175. Monocytes give rise to mucosal, but not splenic, conventional dendritic cells / C. Varol, L. Landsman, D.K. Fogg [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, N 1. – P. 171–180. – DOI 10.1084/jem.20061011.

176. Moore, K.J. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance / K.J. Moore, F.J. Sheedy, E.A. Fisher // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, N 10. – P. 709–721. – DOI 10.1038/nri3520.

177. Mosser, D.M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D.M. Mosser, J.P. Edwards // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, N 12. – P. 958–969. – DOI 10.1038/nri2448.

178. Mount, S. Electrical effects of stem cell transplantation for ischaemic cardiomyopathy: friend or foe? / S. Mount, D.R. Davis // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594, N 9. – P. 2511–2524. – DOI 10.1113/JP270540.

179. Muresan, I.D. Phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy: genetics, clinics, and modular imaging / I.D. Muresan, L. Agoston-Coldea // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-020-09931-1#citeas> (дата обращения: 16.12.2020).

180. Murray, P.J. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets / P.J. Murray, T.A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 11. – P. 723–737. – DOI 10.1038/nri3073.

181. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice / M.G. Usher, S.Z. Duan, C.Y. Ivaschenko [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, N 9. – P. 3350–3364. – DOI 10.1172/JCI41080.

182. Myeloid-Epithelial-Reproductive Receptor Tyrosine Kinase and Milk Fat Globule Epidermal Growth Factor 8 Coordinately Improve Remodeling After Myocardial Infarction via Local Delivery of Vascular Endothelial Growth Factor / K.Y. Howangyin, I. Zlatanova, C. Pinto [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, N 9. – P. 826–839. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020857.

183. Mylonis, I. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism Cells / I. Mylonis, G. Simos, E. Paraskeva // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, N 3. – P. 214. – DOI 10.3390/cells8030214.

184. Nahrendorf, M. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction / M. Nahrendorf, M.J. Pittet, F.K. Swirski // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, N 22. – P. 2437–2445. – DOI 10.1161/Circulation.109.916346.

185. Napp, L. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy / L. Napp, F.M. Bengel, J. Bauersachs // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, N 24. – P. 2374. – DOI 10.1056/NEJMc1913972.

186. Narazaki, M. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases / M. Narazaki, T. Kishimoto // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 11. – P. 3528. – DOI 10.3390/ijms19113528.

187. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy / G. Mattesi, A. Zorzi, D. Corrado [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 1–13. – DOI 10.3390/jcm9030878.

188. Newby, A.C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability / A.C. Newby // *Arterioscler.*

Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28, N 12. – P. 2108–2114. – DOI 10.1161/ATVBAHA.108.173898.

189. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood / L. Ziegler-Heitbrock, P. Ancuta, S. Crowe [et al.] // Blood. – 2010 – Vol. 116, N 16. – P. e74–80. – DOI 10.1182/blood-2010-02-258558.

190. Nonclassical Patrolling Monocyte Function in the Vasculature / G. Thomas, R. Tacke, C.C. Hedrick[et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2015. – Vol. 35, N 6. – P. 1306–1316. – DOI 10.1161/ATVBAHA.114.304650.

191. Ohnson, A.M.F. Inflammation and insulin resistance: New targets encourage new thinking: Galectin-3 and LTB 4 are pro-inflammatory molecules that can be targeted to restore insulin sensitivity / A.M.F. Ohnson, S. Hou, P. Li // Bioessays. – 2017. – Vol. 39, N 9. – P. 1700036. – DOI 10.1002/bies.201700036.

192. On-chip phenotypic analysis of inflammatory monocytes in atherogenesis and myocardial infarction / G.A. Foster, R.M. Gower, K.L. Stanhope [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110, N 34. – P. 13944–13949. – DOI 10.1073/pnas.1300651110.

193. Ouyang, W. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation / W. Ouyang, A.O. Garra // Immunity. – 2019. – Vol. 50, N 4. – P. 871–891. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.020.

194. Ożańska, A. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease / A. Ożańska, D. Szymczak, J. Rybka // Scand. J. Immunol. – 2020. – Vol.92, N1. – P. e12883. – DOI 10.1111/sji.12883.

195. Panousis, C.G. Interferon-gamma induces downregulation of Tangier disease gene (ATP-binding-cassette transporter 1) in macrophage-derived foam cells / C.G. Panousis, S.H. Zuckerman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, N 6. – P. 1565 –1571. – DOI 10.1161/01.ATV.20.6.1565.

196. Paolo, N.C.D. Interleukin 1 α and the inflammatory process / N.C.D. Paolo, D.M. Shayakhmetov // Nat. Immunol. – 2016. – Vol. 17, N 8. – P. 906–913. – DOI 10.1038/ni.3503.

197. Pasipoularides, A. Fluid dynamics of ventricular filling in heart failure: overlooked problems of RV/LV chamber / A. Pasipoularides // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 56, N 1. – P. 85–95.

198. Patent N 20140024019 United States, 2014/0024019 A1. Methods and means for monitoring disruption of tissue homeostasis in the total body : N 20200191777 : Pub. Date 23.01.2014 / J.J. Maria Van Dongen, J.A. Orfao De Matos Correia E Vale, M. Van Der Burg [et al.]. – 26 p.

199. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // *Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 4. – P. 263–271. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

200. Pereira, N.L. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series / N.L. Pereira, M. Grogan, G.W. Dec // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, N 10. – P. 1130–1148. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.01.016.

201. Pereira, N.L. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series / N.L. Pereira, M. Grogan, G.W. Dec // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, N 10. – P. 1149–1166. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.01.017.

202. Persson, J. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha impede neutral lipid turnover in macrophage-derived foam cells / J. Persson, J. Nilsson, M.W. Lindholm // *BMC Immunol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 70. – DOI 10.1186/1471-2172-9-70.

203. Pfeffer, M.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective / M.A. Pfeffer, A.M. Shah, B.A. Borlaug // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 124, N 11. – P. 1598–1617. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.

204. Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis / M.M. Kockx, K.M. Cromheeke, M.W. Knaapen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23, N 3. – P. 440–446. – DOI 10.1161/01.ATV.0000057807.28754.7F.

205. Phan, A.T. Metabolic and Epigenetic Coordination of T Cell and Macrophage Immunity / A.T. Phan, A.W. Goldrath, C.K. Glass // *Immunity*. – 2017. – Vol. 46, N 5. – P. 714–729. – DOI 10.1016/j.immuni.2017.04.016.

206. Prabhu, S.D. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis / S.D. Prabhu, N.G. Frangogiannis // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119, N 1. – P. 91–112. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.

207. Proliferation and recruitment contribute to the expansion of myocardial macrophages in chronic heart failure / H.B. Sager, M. Hulsmans, K.J. Lavine [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119, N 7. – P. 853–864. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.309001.

208. Rains, J.L. Hyperketonemia increases monocyte adhesion to endothelial cells and is mediated by LFA-1 expression in monocytes and ICAM-1 expression in endothelial cells / J.L. Rains, S.K. Jain // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 301, N 2. – P. E298–306. – DOI 10.1152/ajpendo.00038.2011.

209. Randolph, G.J. Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis / G.J. Randolph // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 11. – P. 1757–1771. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.114.301174.

210. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling / G. Gao, W. Chen, M. Yan [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 45, N 1. – P. 195–209. – DOI 10.3892/ijmm.2019.4407.

211. Recommendations for Chamber Quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 79–108. – DOI 10.1016/j.euje.2005.12.014.

212. Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, anti-CD11b) that inhibits leukocyte adhesion / P.J. Simpson, R.F. Todd, J.C. Fantone [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1988. – Vol. 81, N 2. – P. 624–629. – DOI 10.1172/JCI113364.

213. Re-evaluation of IL-10 signaling reveals novel insights on the contribution of the intracellular domain of the IL-10R2 chain / H. Ruud, P. Wilbers, R. Debbie [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 10. – P. e0186317. – DOI 10.1371/journal.pone.0186317.

214. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of "alternatives" / I.G. Luzina, A.D. Keegan, N.M. Heller [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2012. – Vol. 92, N 4. – P. 753–764. – DOI 10.1189/jlb.0412214.

215. Regulation of Interleukin-1 beta secretion from Macrophages via modulation of Potassium ion (K⁺) channel activity / J. Wang, P.J. Yannie, S.S. Ghosh [et al.] // *FEBS Lett.* – 2019. – Vol. 593, N 11. – P. 1166–1178. – DOI 10.1002/1873-3468.13395.

216. Regulation of Macrophage Apoptosis and Atherosclerosis by Lipid-Induced PKC delta Isoform Activation / Q. Li, K. Park, Y. Xia [et al.] // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 121, N 10. – P. 1153–1167. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311606.

217. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: Critical importance of the cardiosplenic axis / M.A. Ismahil, T. Hamid, S.S. Bansal [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 2. – P. 266–282. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.113.301720.

218. Rhee, A.J. New Approaches to Target Inflammation in Heart Failure: Harnessing Insights from Studies of Immune Cell Diversity / A.J. Rhee, K.J. Lavine // *Annu. Rev. Physiol.* – 2020. – Vol. 82. – P. 1–20. – DOI 10.1146/annurev-physiol-021119-034412.

219. Ridker, P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P.M. Ridker // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, N 1. – P. 145–156. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.

220. RNAi targeting multiple cell adhesion molecules reduces immune cell recruitment and vascular inflammation after myocardial infarction / H.B. Sager, P. Dutta, J.E. Dahlman [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 8, N 342. – P. 342ra80. – DOI 10.1126/scitranslmed.aaf1435.

221. Role of Inflammation in Heart Failure / L.F. Shirazi, J. Bissett, F. Romeo [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19, N 6. – P. 27. – DOI 10.1007/s11883-017-0660-3.

222. Rose-John, S. Interleukin-6 Family Cytokines / S. Rose-John // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. a028415. – DOI 10.1101/cshperspect.a028415.

223. Russo, L. Properties and functions of adiposetissue macrophages in obesity / L. Russo, C.N. Lumeng // *Immunology.* – 2018. – Vol. 155, N 4. – P. 407–417. – DOI 10.1111/imm.13002.

224. Rutz, S. Regulation of Interleukin-10 Expression / S. Rutz, W. Ouyang // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 941. – P. 89–116. – DOI 10.1007/978-94-024-0921-5_5.

225. Schultheiss, H.P. Dilated cardiomyopathy / H.P. Schultheiss, D. Fairweather, A.L.P. Caforio // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2019. – Vol. 5, N 32. – P. 1–19. – DOI 10.1038/s41572-019-0084-1.

226. Senescent CD14⁺ CD16⁺ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity / A. Merino, P.A.B. Martin-Malo, P. Aljama [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, N 3. – P. 1809–1815. – DOI 10.4049/jimmunol.1001866.

227. Seneviratne, N. Toll-like receptors and macrophage activation in atherosclerosis / A.N. Seneviratne, B. Sivagurunathan, C. Monaco // *Clin. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 413, N 1–2. – P. 3–14. – DOI 10.1016/j.cca.2011.08.021.

228. Sequeira, V. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law / V. Sequeira, J. van der Velden // *Biophys. Rev.* – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 421–447. – DOI 10.1007/s12551-015-0184-4.

229. Shafi, O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review / O. Shafi // *Thromb. J.* – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 28. – DOI 10.1186/s12959-020-00240-z.

230. Shahid, F. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation / F. Shahid, G.Y.H. Lip, E. Shantsila // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. e007849. – DOI 10.1161/JAHA.117.007849.

231. Shashkin, P. Macrophage differentiation to foam cells / P. Shashkin, B. Dragulev, K. Ley // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, N 23. – P. 3061–3072. – DOI 10.2174/1381612054865064.

232. Shioi, A. Plaque Calcification During Atherosclerosis Progression and Regression / A. Shioi, Y. Ikari // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2018. – Vol. 25, N 4. – P. 294–303. – DOI 10.5551/jat.RV17020.

233. Single-cell analysis of mixed-lineage states leading to a binary cell fate choice / A. Olsson, M. Venkatasubramanian, V.K. Chaudhri [et al.] // *Nature.* – 2016. – Vol. 537, N 7622. – P. 698–702. – DOI 10.1038/nature19348.

234. Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors / A.C. Villani, R. Satija, G. Reynolds [et al.] // *Science.* – 2017. – Vol. 356, N 6335. – P. eaah4573. – DOI 10.1126/science.aax4573.

235. Smooth muscle cells Express Granulocyte-Macrophage colony-stimulating factor in non-healing and atherosclerotic human coronary arteries / G. Plenz, C. Koenig, N.J. Severs, H. Robenek // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, N 11. – P. 2489–2499. – DOI 10.1161/01.atv.17.11.2489.

236. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based / M. Fioranelli, A.G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2031. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02031.

237. Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease / F. Höpfner, M. Jacobe, C. Ulrich [et al.] // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 60, N 5. – P. 311–321. – DOI 10.1016/j.hjc.2019.04.012.

238. Suthahar, N. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update / N. Suthahar, W.C. Meijers, H.H.W. Sillje // *Theranostics.* – 2018. – Vol. 8, N 3. – P. 593–609. – DOI 10.7150/thno.22196.

239. Suthahar, N. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities / N. Suthahar, W.C. Meijers, H.H.W. Silljé // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 235–250. – DOI 10.1007/s11897-017-0343-Y.

240. Systemic and cardiac depletion of M2 macrophage through CSF-1R signaling inhibition alters cardiac function post myocardial infarction / A.L. Leblond, K. Klinkert, K. Martin [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 9. – P. e0137515. – DOI 10.1371/journal.pone.0137515.

241. Tacke, F. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets / F. Tacke, G.J. Randolph // *Immunobiology.* – 2006. – Vol. 211, N 6–8. – P. 609–618. – DOI 10.1016/j.imbio.2006.05.025.

242. Talman, V. Cardiac fibrosis in myocardial infarction – From repair and remodeling to regeneration / V. Talman, H. Ruskoaho // *Cell. Tissue Res.* – 2016. – Vol. 365, N 3. – P. 563–581. – DOI 10.1007/s00441-016-2431-9.

243. Targeting and imaging of monocyte-derived macrophages in rat's injured artery following local delivery of liposomal quantum dots / G. Aizik, N. Waiskopf, M. Agbaria [et al.] // *J. Control. Release.* – 2020. – Vol. 318. – P. 145–157. – DOI 10.1016/j.jconrel.2019.12.009.

244. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) signaling / C.J. Ferrante, G.P. Enfield, G. Elson [et al.] // *Inflammation.* – 2013. – Vol. 36, N 4. – P. 921–931. – DOI 10.1007/s10753-013-9621-3.

245. The average lifespan of patients discharged from hospital with heart failure / D.A. Alter, D.T. Ko, J.V. Tu [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 27, N 9. – P. 1171–1179. – DOI 10.1007/s11606-012-2072-y.

246. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis / V.S. Wacleche, L.C. Tremblay, J.P. Routy [et al.] // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. 65. – DOI 10.3390/v10020065.

247. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani [et al.] // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol. 25, N 25. – P. 677–686. – DOI 10.1016/j.it.2004.09.015.

248. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation / A.A. Patel, Y. Zhang, J.N. Fullerton [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 21, N 7. – P. 1913–1923. – DOI 10.1084/jem.20170355.

249. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions / M. Nahrendorf, F.K. Swirski, E. Aikawa [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, N 12. – P. 3037–3047. – DOI 10.1084/jem.20070885.

250. The immunophenotype of decidual macrophages in acute atherosclerosis / N. Gill, Y. Leng, R. Romero [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 81, N 4. – P. e13098. – DOI 10.1111/aji.13098.

251. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians / E. Arbustini, N. Narula, L. Tavazzi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, N 3. – P. 304–318. – DOI 10.1016/j.jacc.2014.05.027.

252. The Ontogeny of Monocyte Subsets / A.A. Wolf, A. Yáñez, P.K. Barman, H.S. Goodridge // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1642. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01642.

253. The role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in macrophage-derived foam-cell formation / J. Lin, M. Li, Z. Wang [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 1208–1217. – DOI 10.1194/jlr.D000497.

254. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis / F. Moroni, E. Ammirati, G.D. Norata [et al.] // *Mediators. Inflamm.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7434376. – DOI 10.1155/2019/7434376.

255. The three human monocyte subsets: implications for health and disease / K.L. Wong, W.H. Yeap, J.J. Tai [et al.] // *Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 53, N 1–3. – P. 41–57. – DOI 10.1007/s12026-012-8297-3.

256. The Ubiquitin Proteasome System in Ischemic and Dilated Cardiomyopathy / S. Spänig, K. Kellermann, M.T. Dieterlen [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 24. – P. 6354. – DOI 10.3390/ijms20246354.

257. Thorp, E. The Role of Macrophages and Dendritic Cells in the Clearance of Apoptotic Cells in Advanced Atherosclerosis / E. Thorp, M. Subramanian, I. Tabas // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41, N 9. – P. 2515–2518. – DOI 10.1002/eji.201141719.

258. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment / Y. Lavin, D. Winter, R. Blecher-Gonen [et al.] // *Cell.* – 2014. – Vol. 159, N 6. – P. 1312–1326. – DOI 10.1016/j.cell.2014.11.018.

259. TNFalpha induces ABCA1 through NF-kappaB in macrophages and in phagocytes ingesting apoptotic cells / M.C. Gerbod-Giannone, Y. Li, A. Holleboom [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, N 9. – P. 3112–3117. – DOI 10.1073/pnas.0510345103.

260. TNF-alpha stimulates the ACAT1 expression in differentiating monocytes to promote the CE-laden cell formation / L. Lei, Y. Xiong, J. Chen [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2009. – Vol. 50, N 6. – P. 1057–1067. – DOI 10.1194/jlr.M800484-JLR200.

261. Toll-like Receptor 4 Mediates the Inflammatory Responses and Matrix Protein Remodeling in Remote Non-Ischemic Myocardium in a Mouse Model of Myocardial Ischemia and Reperfusion / Y. Zhai, L. Ao, J.C. Cleveland [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. e0121853. – DOI 10.1371/journal.pone.0121853.

262. Transcriptional Heterogeneity and Lineage Commitment in Myeloid Progenitors / F. Paul, Y. Arkin, A. Giladi [et al.] // *Cell.* – 2015. – Vol. 163, N 7. – P. 1663–1677. – DOI 10.1016/j.cell.2015.11.013.

263. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta2 decrease expression of CD36, the type B scavenger receptor, through mitogen-activated protein kinase phosphorylation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma / J. Han, D.P. Hajjar, J.M. Tauras [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, N 2. – P. 1241–1246. – DOI 10.1074/jbc.275.2.1241.

264. Transforming growth factor-beta1 inhibits macrophage cholesteryl ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants / C.A. Argmann, C.H. Van den Diepstraten, C.G. Sawyez [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, N 12. – P. 2011–2018. – DOI 10.1161/hq1201.099426.

265. Tzachanis, D. Blockade of B7/CD28 in mixed lymphocyte reaction cultures results in the generation of alternatively activated macrophages, which suppress T cell responses / D. Tzachanis, A. Berezovskaya, L.M. Nadler [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 1465–1473. – DOI 10.1182/blood.v99.4.1465.

266. Ushach, I. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage / I. Ushach, A. Zlotnik // *J. Leukoc. Biol.* – 2016. – Vol. 100, N 3. – P. 481–489. – DOI 10.1189/jlb.3PY0316-144P.

267. Van den Bossche, J. Macrophage Immunometabolism: Where Are We (Going)? / J. Van den Bossche, L.A. O'Neill, D. Menon // *Trends. Immunol.* – 2017. – Vol. 38, N 6. – P. 395–406. – DOI 10.1016/j.it.2017.03.001.

268. Van Furth, R. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes / R. van Furth, Z.A. Cohn // *J. Exp. Med.* – 1968. – Vol. 128, N 3. – P. 415–435. – DOI 10.1084/jem.128.3.415.

269. Van Linthout, S. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? / S. Van Linthout, C. Tschöpe // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 251–265. – DOI 10.1007/s11897-017-0337-9.

270. Varin, A. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology / A. Varin, S. Gordon // *Immunobiology.* – 2009. – Vol. 214, N 7. – P. 630–641. – DOI 10.1016/j.imbio.2008.11.009.

271. Varol, C. Macrophages: development and tissue specialization / C. Varol, A. Mildner, S. Jung // *Annu. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 643–675. – DOI 10.1146/annurev-immunol-032414-112220.

272. Weber, M.L. Regulation of IL4 gene expression by T cells and therapeutic perspectives / M.L. Weber, P.H. Krammer // *Nat. Rev. Immunol.* –2003. – Vol. 3, N 7. – P. 534–543. – DOI 10.1038/nri1128.

273. WHO/ISFC Task Force definition and classification of cardiomyopathies / D. Richardson, W. McKenna, M. Bristow [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 841–842.

274. Wu, K.C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction / K.C. Wu // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 68. – DOI 10.1186/1532-429X-14-68.

275. Wynn, T.A. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis / T.A. Wynn, L. Barron // *Semin. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 245–257. – DOI 10.1055/s-0030-1255354.

276. Yazdi, A.S. The Interleukin-1 Family / A.S. Yazdi, K. Ghoreschi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 941. – P. 21–29. – DOI 10.1007/978-94-024-0921-5_2.

277. Yu, J. Epigenetics in dilated cardiomyopathy / J. Yu, C. Zeng, Y. Wang // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2019. – Vol. 34, N 3. – P. 260–269. – DOI 10.1097/HCO.0000000000000616.

278. Zhou, X. Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemicapolipoprotein E knockout mice / X. Zhou, G.K. Hansson// *Scand. J. Immunol.* – 1999. – Vol. 50, N 1. – P. 25–30. – DOI 10.1046/j.1365-3083.1999.00559.x.

279. Zhu, Y.P. 2014 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture: Transcriptional Control of Monocyte Development / Y.P. Zhu, G.D. Thomas, C.C. Hedrick // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36, N 9. – P. 1722–1733. – DOI 10.1161/ATVBAHA.116.304054.

280. Ziaecian, B. Epidemiology and aetiology of heart failure / B. Ziaecian, G.C. Fonarow // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 13, N 6. – P. 368–378. – DOI 10.1038/nrcardio.2016.25.