



УДК 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96

МОНОЦИТЫ КРОВИ В ПОДДЕРЖАНИИ БАЛАНСА ДЕСТРУКТИВНЫХ И РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В СОСУДИСТОМ ЭНДОТЕЛИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.П. Чумакова¹, О.И. Уразова^{1,2}, О.А. Денисенко³, Д.А. Погонченкова¹, В.М. Шипулин^{1,4}, А.С. Пряхин⁴, К.В. Невская¹, М.В. Гладковская¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Московский тракт 2, Томск, Российская Федерация, 634050; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», пр. Ленина 40, Томск, Российская Федерация, 634050; ³ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Томский региональный центр крови», ул. Вершинина, 45, Томск, Российская Федерация, 634045; ⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

• Изучены особенности субпопуляционного состава моноцитов крови в комплексе с содержанием десквамированных эндотелиоцитов, медиаторов деструкции эндотелия и факторов миграции его клеток-предшественниц в крови при ишемической болезни сердца, осложненной и не осложненной ишемической кардиомиопатией. Впервые показано, что при ишемической кардиомиопатии, в отличие от ишемической болезни сердца без кардиомиопатии, высокая десквамация эндотелия ассоциирована с дефицитом неклассических моноцитов и пониженной миграцией из костного мозга прогениторных эндотелиальных клеток (VEGFR2⁺-моноцитов) с репаративным потенциалом ввиду дефицита медиатора HIF-1α в крови.

Актуальность	Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) развивается по малоизученным закономерностям, в числе которых может быть недостаточная репарация сосудов вследствие дисбаланса субпопуляций моноцитов в крови.
Цель	Определить численность субпопуляций моноцитов и десквамированных эндотелиальных клеток в комплексе с медиаторами деструкции и репарации эндотелия в крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ИКМП.
Материалы и методы	В исследование вошли 30 больных ИКМП и 22 пациента с ИБС без кардиомиопатии в возрасте 55–69 лет, а также 18 здоровых доноров. В цельной крови определяли содержание CD45 ⁺ CD146 ⁺ десквамированных эндотелиальных клеток и прогениторных эндотелиальных клеток, относящихся к CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ -моноцитам, промежуточных CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ и неклассических моноцитов CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ методом проточной цитофлуориметрии с использованием соответствующих моноклональных антител (BD Biosciences, США). В плазме крови оценивали концентрацию индуцируемого гипоксией фактора HIF-1α, моноцитарного хемотаксического белка MCP-1 и матриксной металлопротеиназы MMP-9 методом иммуноферментного анализа. Результаты анализа считали достоверными при p<0,05.
Результаты	У больных ИБС обеих групп выявлено повышенное содержание десквамированных и прогениторных эндотелиальных клеток в крови. При этом количество прогениторных эндотелиальных клеток у пациентов с ИКМП не достигало уровня у больных ИБС без кардиомиопатии, а число десквамированных эндотелиоцитов соответствовало таковому. В крови при ИКМП обнаружен дефицит неклассических моноцитов и HIF-1α, при ИБС без кардиомиопатии – избыток промежуточных моноцитов и MCP-1. Концентрация MMP-9 в крови пациентов с ИБС соответствовала норме вне зависимости от наличия ИКМП.

Для корреспонденции: Светлана Петровна Чумакова, Chumakova_S@mail.ru; адрес: ул. Московский тракт 2, Томск, Россия, 634050

Corresponding author: Svetlana P. Chumakova, Chumakova_S@mail.ru; address: 2, Moscow tract St., Tomsk, Russia, 634050

Заключение	При ИКМП, в отличие от ИБС без кардиомиопатии, повреждение сосудов ассоциировано с дефицитом неклассических моноцитов и пониженной репарацией эндотелия, обусловленной недостаточной миграцией прогениторных эндотелиальных клеток из костного мозга ввиду дефицита HIF-1 α в крови.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца • Ишемическая кардиомиопатия • Десквамация эндотелия • Прогениторные эндотелиальные клетки • Индуцируемый гипоксией фактор • Моноциты

Поступила в редакцию: 02.04.2022; поступила после доработки: 20.06.2022; принята к печати: 05.07.2022

BLOOD MONOCYTES IN MAINTAINING THE BALANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL INJURY AND REPAIR PROCESS IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

S.P. Chumakova¹, O.I. Urazova^{1,2}, O.A. Denisenko³, D.A. Pogonchenkova¹, V.M. Shipulin^{1,4}, A.S. Pryakhin⁴, K.V. Nevskaya¹, M.V. Gladkovskaya¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moscow tract St., Tomsk, Russian Federation, 634050; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics", 40, Lenina Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050; ³ Regional State Budgetary Healthcare Institution "Tomsk Regional Blood Center", 45, Vershinin St., Tomsk, Russian Federation, 634045; ⁴ Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

• The features of subsets of monocytes in combination with the levels of desquamated endotheliocytes, endothelial damage and regeneration mediators and progenitor cell migration-enhancing factors in patients with coronary heart disease and with/without ischemic cardiomyopathy were analyzed. For the first time it was shown that in patients with ischemic cardiomyopathy, compared with CHD patients without cardiomyopathy, higher desquamation of the endothelium is associated with a deficiency of non-classical monocytes and reduced migration of progenitor endothelial cells (VEGFR2⁺-monocytes) with regenerative potential across the bone marrow due to a deficiency of the HIF-1 α mediator in the blood.

Background	The development of ischemic cardiomyopathy (ICM) is an understudied process, and one of its elements may be insufficient regeneration of blood vessels due to an imbalance of subsets of monocytes in the blood.
Aim	To assess subsets of monocytes and desquamated endothelial cells in combination with endothelial damage and regeneration mediators in the blood of patients with coronary heart disease (CHD) and with/without ICM.
Methods	The study included 30 patients with ICM, 22 patients with coronary heart disease without cardiomyopathy aged 55–69 years, and 18 healthy donors. In whole blood, the populations of CD45-CD146 ⁺ desquamated endothelial cells and progenitor endothelial cells related to CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ monocytes, intermediate CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺ and non-classical CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ monocytes were assessed by flow cytometry using the appropriate monoclonal antibodies (BD Biosciens, USA). In blood plasma, the levels of hypoxia-inducible factor HIF-1 α , monocyte chemoattractant protein MCP-1 and matrix metalloproteinase MMP-9 were assessed by enzyme immunoassay. The results of the analysis were considered significant at $p < 0.05$.
Results	The number of progenitor and desquamated endothelial cells was increased in both groups of patients with coronary artery disease. At the same time, in patients with ICM, the number of progenitor endothelial cells did not reach the number noted in patients with CHD without cardiomyopathy, while the number of desquamated endothelial cells reached the number noted in CHD patients without cardiomyopathy.

Conclusion	There was a deficiency of non-classical monocytes and HIF-1 α in the blood of patients with ICM, and an excess of intermediate monocytes and MCP-1 was observed in CHD patients without cardiomyopathy. The concentration of MMP-9 in patients with CHD corresponded to the norm, regardless of the presence of ICM.
	In ICM, in contrast to CHD without cardiomyopathy, vascular damage is associated with a deficiency of nonclassical monocytes and reduced endothelial repair due to insufficient migration of progenitor endothelial cells across the bone marrow due to HIF-1 α deficiency in the blood.
Keywords	Coronary heart disease • Ischemic cardiomyopathy • Endothelial desquamation • Progenitor endothelial cells • Hypoxia-inducible factor • Monocytes

Received: 02.04.2022; received in revised form: 20.06.2022; accepted: 05.07.2022

Список сокращений

ДЭК	– десквамированные эндотелиальные клетки	HIF	– индуцируемый гипоксией фактор
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	MCP	– моноцитарный хемотаксический белок
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия	MMP	– матриксные металлопротеиназы
ПЭК	– прогениторные эндотелиальные клетки		

Введение

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – тяжелое заболевание, не имеющее специфической фармакотерапии и характеризующееся прогрессированием у части пациентов даже после хирургической коррекции коронарного русла и полости левого желудочка [1, 2]. Это демонстрирует недостаточную изученность патогенеза ИКМП, в рамках которого на сегодняшний день активно обсуждают роль хронического воспаления, индукции апоптоза кардиомиоцитов, нарушения гомеостаза Ca²⁺ и сократительной функции миокарда, синтеза различных типов коллагенов и дисфункции микрососудов [2–4]. При этом интерес ученых сосредоточен на вазомоторной форме эндотелиальной дисфункции [5, 6], а ее ангиогенная форма при ИКМП, включающая нарушение ангиогенеза, баланса репаративных и деструктивных процессов в сосудах [7], остается без должного внимания.

Морфологическим субстратом ишемической болезни сердца (ИБС), осложненной и не осложненной ИКМП, служит атеросклероз венечных артерий, в механизмах которого моноциты и макрофаги играют главную роль. Известно, что макрофаги не только поддерживают хроническое воспаление, пролонгируют альтерацию сосудов и десквамацию эндотелия с помощью матриксных металлопротеиназ (ММР) [1, 8, 9], но и способствуют васкуляризации атеромы, что увеличивает риск кровоизлияний в бляшку с последующей ее дестабилизацией [6, 10]. Также проатерогенными свойствами обладают промежуточные CD14⁺⁺CD16⁺-моноциты, способные синтезировать провоспалительные цитокины и потенцировать рост бляшки, что подтверждается увеличением их численности при нестабильном течении стенокардии [9–11]. С другой стороны, неклассические CD14⁺CD16⁺⁺-моноциты имеют антиатерогенные свойства и названы

«патрулирующими клетками», поскольку элиминируют окисленные липиды, иммунные комплексы и погибшие клетки с поверхности сосудов [11–13]. Кроме того, моноциты с иммунофенотипом CD14⁺VEGFR2⁺ обладают репаративным потенциалом в отношении эндотелия. Хотя эти клетки и не трансформируются в эндотелиоциты, но стимулируют их выживаемость и неоангиогенез, поэтому относятся к прогениторным эндотелиальным клеткам (ПЭК) моноцитарного происхождения [14]. Последние активно поступают в кровоток под действием индуцируемых гипоксией факторов (HIF) и моноцитарного хемотаксического белка (MCP) 1 [15, 16]. Ранние ПЭК (образуются *in vitro* через 4–7 дней культивирования) характеризуются иммунофенотипом CD14⁺, CD31⁺, CD45⁺, CD133⁺, экспрессируют фактор Виллебранда, рецептор к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR2), обладают низкой плотностью мембранных молекул CD34^{+/–} и описаны как моноцитарные проангиогенные гемопоэтические клетки, способные участвовать в репарации эндотелия с помощью паракринной стимуляции выживания зрелых эндотелиоцитов [17, 18]. Поздние ПЭК (образуются *in vitro* через 14–21 день культивирования) имеют фенотип CD14⁺, CD34⁺, CD133⁺, VEGFR2⁺, могут генерировать потомство зрелых эндотелиальных клеток и образовывать новые капилляры [17]. Таким образом, дисбаланс деструктивных (ММР, промежуточные моноциты), протективных (неклассические моноциты) факторов и репаративных процессов (с участием CD14⁺VEGFR2⁺-моноцитов, HIF и MCP-1) может лежать в основе развития более тяжелой, распространенной ишемии миокарда с формированием ИКМП.

Цель исследования: определить численность субпопуляций моноцитов и десквамированных эндотелиоцитов в комплексе с медиаторами деструкции

и репарации эндотелия в крови больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП.

Материалы и методы

В исследование вошли 52 пациента с ИБС и стенокардией напряжения II–IV функционального класса, недостаточностью кровообращения II–III класса по NYHA, страдающих ИКМП (22 человека) и без кардиомиопатии (30 человек), и 18 относительно здоровых доноров (14 мужчин и 4 женщины, возраст 54,5 [48,5; 69,0] года), сопоставимых по полу и возрасту с исследованными группами. Все лица имели инфаркт миокарда в анамнезе и были госпитализированы в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ для выполнения коронарного шунтирования в сочетании с реконструкцией полости левого желудочка в условиях искусственного кровообращения. Критериями диагностики ИКМП явились фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острый инфаркт миокарда или реваскуляризация в анамнезе, стеноз $\geq 75\%$ левой основной или проксимальной ча-

сти левой нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардиальных сосудов [19]. Все пациенты и здоровые доноры подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 8512/1 от 21.12.2020).

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, доле курящих лиц, функциональному классу стенокардии и недостаточности кровообращения. Однако обследованные значительно различались по конечному диастолическому и конечному систолическому индексу, массе миокарда и фракции выброса левого желудочка, поскольку снижение последней до значения менее 40% и другие перечисленные параметры выступили критериями диагностики ИКМП и распределения больных на группы (табл. 1). Доля лиц с заболеваниями легких (пневмофиброз, хроническая обструктивная болезнь легких) была сопоставимой между группами,

ORIGINAL STUDIES

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией
Table 1. Clinical characteristics of patients with coronary heart disease, with and without ischemic cardiomyopathy

Показатель / Indicator		Больные ИБС без ИКМП / CHD patients without ICM	Больные ИБС с ИКМП / CHD patients with ICM	p
Количество больных / Number of patients, n (%): мужчины / men женщины / women		22	30	–
		18 (81,81)	27 (90,00)	0,658
		4 (18,18)	3 (10,00)	0,658
Возраст, лет / Age, years		64,0 [59,5; 68,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110
Курение / Smoking n (%)		15 (68,18)	12 (40,0)	0,084
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²		29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530
Функциональный класс стенокардии / Angina pectoris, functional class, n (%)	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 кровообращения (по NYHA) / Circulatory failure, NYHA functional class, n (%)	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 / LV ejection fraction, %		59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	<0,001
Конечный систолический индекс ЛЖ, мл/м ² / LV end systolic index, mL/m ²		30,47 [25,54; 34,33]	14,58 [13,00; 15,83]	<0,001
Конечный диастолический индекс ЛЖ, мл/м ² / LV end-diastolic index, mL/m ²		18,07 [14,60; 27,05]	80,93 [72,16; 101,2]	<0,001
Масса миокарда ЛЖ, г / LV mass, g		187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001
Гипертоническая болезнь / Hypertension, n (%)	I	0	1 (3,3)	0,875
	II	3 (13,6)	5 (16,7)	0,929
	III	18 (81,81)	21 (70,00)	0,517
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)		20 (90,9)	23 (76,7)	0,332
Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л / The concentration of cholesterol in the blood (achieved with medication), mmol/L		3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]	0,140
ХНМК / CCCI, n (%)		13 (59,1)	27 (90,0)	0,023
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)		7 (31,82)	2 (6,67)	0,046
Легочные заболевания / Pulmonary diseases, n (%)		3 (13,67)	5 (16,67)	0,929

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ЛЖ – левый желудочек; ХНМК – хронические нарушения мозгового кровообращения; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.
Note: CCCI – chronic cerebral circulation insufficiency; CHD – coronary heart disease; ICM – ischemic cardiomyopathy; LV – left ventricle; NYHA – New-York Heart Association.

более частая встречаемость сахарного диабета 2-го типа отмечена у больных ИБС без кардиомиопатии, хронических нарушений мозгового кровообращения – у пациентов с ИКМП.

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, получали бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, небивалол), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, квадроприл, периндоприл), нитраты (изосорбид-5мононитрат), петлевые и калийсберегающие диуретики (фуросемид, торасемид, спиронолактон), антикоагулянты (фраксипарин, ривароксабан, апиксабан), антиагреганты (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), статины (аторвастатин, розувастатин); часть пациентов – антигипоксанты (триметазидин), сердечные гликозиды (дигоксин), противоритмические средства (амиодарон), гипогликемические средства (метформин) (табл. 2).

В целом фармакотерапия в группах пациентов с ИБС была сходной и проводилась в сопоставимых дозах, за исключением широкого применения блокаторов кальциевых каналов больным ИБС без ИКМП, которым, в отличие от пациентов с кардиомиопатией, эти препараты не назначали. Подобный терапевтический подход продиктован опасностью применения блокаторов кальциевых каналов при ИКМП, характеризующейся сократительной дисфункцией миокарда и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка (см. табл. 2). Более частое назначение антикоагулянтов больным ИБС без кардиомиопатии, возможно, связано с большей, чем при ИКМП, интенсивностью атерогенеза и вовлеченностью в этот процесс сосудов нижних конечностей.

Критериями исключения из исследования считали наличие аутоиммунных заболеваний, аллерги-

ческого процесса в стадии обострения, опухолевого процесса, гипопластической, B_{12} - или фолиеводефицитной анемий, лейкозов и других гематологических заболеваний и синдромов, хронических инфекций (вирусных гепатитов, сифилиса, ВИЧ-инфекции), проведение до операции курсов лечения железосодержащими препаратами, эритропоэтиновой или иммуносупрессивной терапии и наличие острых инфекционных заболеваний менее чем за 3 недели до операции, а также отказ пациента от исследования.

До операции у всех обследованных больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, а также у здоровых доноров утром натощак произведен забор периферической крови из локтевой вены в объеме 5 мл. В цельной стабилизированной гепарином (25 ЕД/мл) крови больных обеих групп оценивали численность субпопуляций промежуточных ($CD14^{++}CD16^{+}$) и неклассических ($CD14^{+}CD16^{++}$) моноцитов, а также моноцитарных ПЭК ($CD14^{+}VEGFR2^{+}$) методом проточной цитофлуориметрии с помощью цитофлуориметра Accuri C6 (BD Biosciences, США), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14 (CD14 – моноцитарный антиген). С целью выявления преобладающей популяции ПЭК в крови больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП определяли содержание клеток $CD34^{+/-}CD14^{+}VEGFR2^{+}$ (как ранних ПЭК) и $CD34^{+}CD14^{-}VEGFR2^{+}$ (как поздних ПЭК) методом проточной цитофлуориметрии, принимая за 100% все клетки, положительные по VEGFR2⁺. Количество десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК, $CD45^{-}CD146^{+}$) в цельной крови определяли также методом проточной цитофлуориметрии, соотнося с общим количеством лейкоцитов, экспрессирующих CD45⁺ (CD45 – общий лейкоцитарный антиген), и выражая в $\times 10^5$ /л. Общее количество

Таблица 2. Фармакотерапия пациентов с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Table 2. Pharmacotherapy of patients with coronary heart disease, with and without ischemic cardiomyopathy

Показатель / Indicator	Больные ИБС без ИКМП / CHD patients without ICM	Больные ИБС с ИКМП / CHD patients with ICM	P
β -адреноблокаторы / β -blockers, n (%)	20 (90,9)	24 (80,0)	0,491
Блокаторы Ca^{2+} -каналов / Ca^{2+} channel blockers, n (%)	14 (63,6)	0 (0)	<0,001
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors, n (%)	6 (27,3)	15 (50)	0,173
Антиаритмики / Antiarrhythmics, n (%)	1 (4,6)	6 (20,0)	0,229
Сердечные гликозиды / Cardiac glycosides, n (%)	2 (9,1)	2 (6,7)	0,840
Диуретики / Diuretics, n (%)	9 (40,9)	17 (56,7)	0,399
Антиагреганты / Antiplatelet agents, n (%)	15 (68,2)	24 (80,0)	0,517
Антикоагулянты / Anticoagulants, n (%)	13 (59,1)	7 (23,3)	0,020
Статины / Statins, n (%)	18 (81,8)	29 (96,7)	0,187
Гипогликемические средства / Hypoglycemic agents, n (%)	5 (22,7)	1 (3,33)	0,085
Антигипоксанты / Antihypoxants, n (%)	3 (13,6)	2 (6,7)	0,714

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия.

Note: CHD – coronary heart disease; ICM – ischemic cardiomyopathy; ACE – angiotensin converting enzyme.

лейкоцитов (для расчета ДЭК) и абсолютное содержание моноцитов в крови оценивали методом проточной цитометрии с помощью гематологического анализатора XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония). Для исключения погибших клеток использовали окрашивание с помощью 7AAD ReadIDrop™ 7-AAD (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Для идентификации субпопуляций исследуемых клеток крови применяли моноклональные антитела CD45-FITC и CD146-Alexa Fluor 647, CD14-FITC и CD16-PE, CD34-PE и VEGFR2 (KDR; CD309) Alexa Fluor 647 (BD Biosciences, США), а также лизирующий раствор (BD Biosciences, США) согласно методике, изложенной в инструкциях производителя.

Плазму крови больных и здоровых доноров получали путем центрифугирования при 200g, консервировали и хранили при температуре –80 °С. Концентрацию MCP-1, MMP-9 и HIF-1α определяли с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа «MCP-1-ИФА-Бест» (АО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск), Human MMP9 ELISA (ThermoFisher Scientific, США), Human HIF-1α ELISA Kit (Cloud-Clone-Corp, США).

Статистический анализ

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля. Ввиду малочисленности выборок и несоответствия распределения выборочных данных нормальному закону, определяемому с использованием теста Шапиро – Уилка, применяли непараметрические методы статистического анализа. Сравнительный анализ нескольких независимых выборок проводили с помощью рангового критерия Краскела – Уоллиса; для проверки нулевой гипотезы при попарном сравнении изучаемых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни с введением поправки Бенджамини – Хохберга на множественные сравнения. Результаты считали статистически значимыми при уровне *p* менее 0,05.

Результаты

У больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП установлено повышенное содержание ДЭК при соответствующей норме численности моноцитов в крови (табл. 3, рис. 1, А).

Таблица 3. Содержание субпопуляций моноцитов, десквамированных эндотелиальных клеток и медиаторов в крови пациентов с ИБС, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Me [Q1; Q3]
Table 3. Subsets of monocytes, desquamated endothelial cells and mediators in the blood of CHD patients with and without ICM, Me [Q1; Q3]

Параметр / Parameter	Больные ИБС без ИКМП / CHD patients without ICM	Больные ИБС с ИКМП / CHD patients with ICM	Здоровые доноры / Healthy donors
Моноциты (CD14 ⁺⁺), ×10 ⁹ /л / Monocytes (CD14 ⁺⁺), ×10 ⁹ /L	0,74 [0,57; 0,83] <i>p</i> _к = 0,139	0,68 [0,62; 0,88] <i>p</i> _к = 0,159; <i>p</i> = 0,922	0,61 [0,52; 0,70]
CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ -клетки / CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ cells, %	7,80 [7,23; 8,17] <i>p</i> _к < 0,001	7,00 [5,67; 7,15] <i>p</i> _к < 0,001; <i>p</i> = 0,023	1,68 [0,44; 3,29]
Промежуточные CD14 ⁺⁺ C16 ⁺ -моноциты / Intermediate CD14 ⁺⁺ C16 ⁺ monocytes, %	39,62 [27,42; 58,70] <i>p</i> _к = 0,008	39,53 [16,37; 49,56] <i>p</i> _к = 0,063; <i>p</i> = 0,474	17,47 [15,54; 18,27]
Неклассические CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ -моноциты / Nonclassical CD14 ⁺ CD16 ⁺⁺ monocytes, %	8,11 [7,26; 13,21] <i>p</i> _к = 0,260	5,32 [3,92; 7,09] <i>p</i> _к < 0,001; <i>p</i> = 0,004	10,71 [9,52; 14,59]
ДЭК CD45-CD146 ⁺ , ×10 ⁵ /л / DEC CD45-CD146 ⁺ , ×10 ⁵ /L	26,30 [14,07; 39,50] <i>p</i> _к < 0,01	22,75 [18,63; 40,70] <i>p</i> _к < 0,01; <i>p</i> = 0,813	8,14 [3,92; 13,45]
HIF-1α, нг/мл / HIF-1α, (ng/mL)	0,074 [0,056; 0,108] <i>p</i> _к = 0,422	0,050 [0,044; 0,080] <i>p</i> _к = 0,033; <i>p</i> = 0,045	0,090 [0,082; 0,108]
MCP-1, пг/мл / MCP-1, (pg/mL)	225,0 [182,0; 280,0] <i>p</i> _к = 0,027	205,0 [170,0; 260,0] <i>p</i> _к = 0,104; <i>p</i> = 0,660	175,0 [145,0; 185,0]
MMP-9, нг/мл / MMP-9, (ng/mL)	12,00 [9,35; 13,40] <i>p</i> _к = 0,121	13,65 [7,05; 19,08] <i>p</i> _к = 0,457; <i>p</i> = 0,307	17,00 [10,85; 19,75]

Примечание: *p* – у больных ИБС; *p*_к – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у здоровых доноров; ДЭК – десквамированные эндотелиоциты; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; MMP – матриксная металлопротеиназа; MCP – моноцитарный хемотаксический белок; HIF – гипоксия-индуцируемый фактор.
Note: *p* – in patients with coronary heart disease; *p*_к – the level of statistical significance of differences in indicators compared with the number of cytokines/cells in healthy donors; CHD – coronary heart disease; DEC – desquamated endotheliocytes; HIF – hypoxia-induced factor; ICM – ischemic cardiomyopathy; MCP – monocytic chemotactic protein; MMP – matrix metalloproteinase.

Между тем субпопуляционный состав моноцитов крови в группах обследованных лиц имел существенные отличия: у пациентов с ИКМП обнаружен дефицит неклассических $CD14^+CD16^{++}$ -моноцитов на фоне нормального содержания промежуточных $CD14^{++}CD16^+$ -форм, а у больных ИБС без кардиомиопатии – избыток промежуточных клеток при нормальной численности неклассических моноцитов (см. табл. 3, рис. 2, A, C). Численность $CD34^+CD14^+VEGFR2^+$ -клеток в крови больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП составила 29,09 [18,69; 39,48] %, $CD34^-CD14^+VEGFR2^+$ -клеток – 6,95 [0,68; 13,21] %, а доля $CD34^+CD14^-VEGFR2^+$ клеток – 1,63 [0,00; 3,56] % от общего количества $VEGFR2^+$ -клеток (см. рис. 1, B). При этом количество $CD14^+VEGFR2^+$ -клеток (от общего числа моноцитов) в крови пациентов обеих групп исследования превышало показатель в сравнении со здоровыми донорами в 4–4,5 раза, но у лиц с ИКМП не достигало значений больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3, рис. 2, B, D).

Оценка медиаторного профиля крови показала у больных ИБС без кардиомиопатии высокую концентрацию MCP-1 и соответствующий норме уровень HIF-1 α в плазме, а у пациентов с ИКМП – нормальное содержание MCP-1 в условиях дефицита HIF-1 α в плазме. Концентрация MMP-9 у больных обеих групп исследования варьировала в пределах значений, отмеченных у здоровых доноров (см. табл. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, высокое содержание ДЭК в венозной крови из локтевой вены у больных ИБС не зависит от наличия ИКМП. Усиленная десквамация эндотелия при ИБС, очевидно, вызвана альтерацией интимы сосудов при атеро-

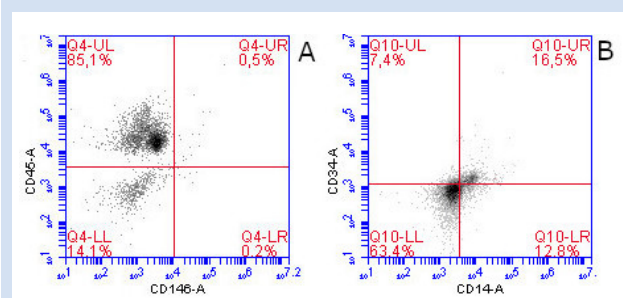


Рисунок 1. Содержание десквамированных эндотелиальных клеток $CD45^-CD146^+$ (A) и прогениторных эндотелиальных клеток моноцитарного ($CD14^+CD34^+/-VEGFR2^+$) и немонацитарного ($CD14^-CD34^+VEGFR2^+$) иммунофенотипа среди общего числа $VEGFR2^+$ -клеток крови (B) пациентов с ишемической болезнью сердца (отличия между лицами с ишемической кардиомиопатией и без таковой не отмечены)

Figure 1. Desquamated endothelial cells $CD45^-CD146^+$ (A) and progenitor endothelial cells of monocytic ($CD14^+CD34^+/-VEGFR2^+$) and non-monocytic ($CD14^-CD34^+VEGFR2^+$) immunophenotype among the total number of $VEGFR2^+$ cells of blood (B) in patients with coronary heart disease (no differences between patients with and without ischemic cardiomyopathy were noted)

склерозе под действием секретируемых макрофагами активных форм кислорода и ферментов, в числе которых MMP-9 [1, 8, 9]. Концентрация этого энзима оказалась сопоставимой в крови больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (см. табл. 3). MMP-9 является желатиназой В, способной разрушать коллагены нескольких типов, особенно IV типа, и компоненты базальной мембраны сосудов. Данный фермент депонируется в гранулах эндотелиоцитов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и высвобождается при их активации на фоне патологического процесса [20]. Вероятно, атеросклероз у пациентов с ИКМП и больных ИБС без кардиомиопатии сопровождается равной степенью десквамации эндотелия на системном уровне. Однако достичь этого можно за счет различных процессов.

Установлено, что в крови больных ИБС без кардиомиопатии содержание промежуточных $CD14^{++}CD16^+$ -моноцитов было повышенным

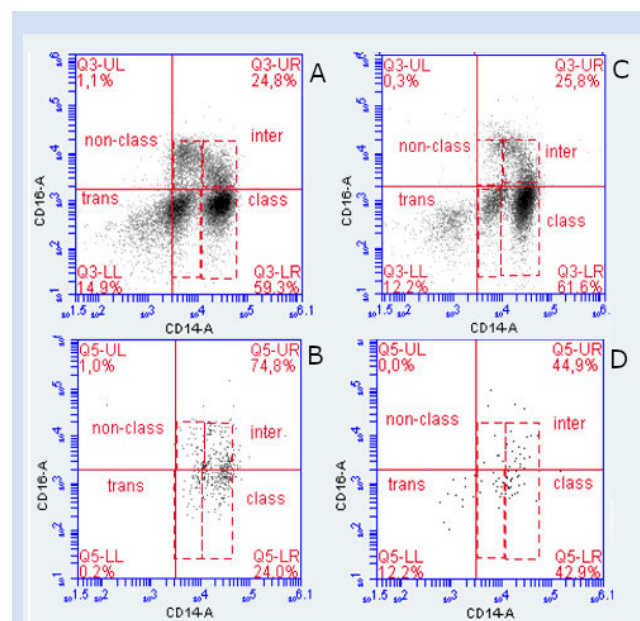


Рисунок 2. Распределение общей популяции моноцитов и $VEGFR2^+$ -моноцитов крови по субпопуляциям в зависимости от экспрессии CD14 и CD16 у пациентов с ишемической болезнью сердца: A – моноциты крови у больных без кардиомиопатии; B – $VEGFR2^+$ -моноциты крови у больных без кардиомиопатии; C – моноциты крови у больных ишемической кардиомиопатией; D – $VEGFR2^+$ -моноциты крови у больных ишемической кардиомиопатией

Примечание. Пунктирными линиями ограничены субпопуляции моноцитов: class – классические $CD14^{++}CD16^-$, inter – промежуточные $CD14^{++}CD16^+$, non-class – неклассические $CD14^+CD16^{++}$, trans – переходные $CD14^+CD16^+$.

Figure 2. Distribution of the total population of monocytes and $VEGFR2^+$ monocytes in blood by subsets depending on the expression of CD14 and CD16 in patients with coronary heart disease: A – distribution of blood monocytes by subsets in patients with coronary heart disease without cardiomyopathy; B – distribution of $VEGFR2^+$ monocytes of blood by subsets in patients with coronary heart disease without cardiomyopathy; C – distribution of monocytes by subsets in patients with ischemic cardiomyopathy; D – distribution of $VEGFR2^+$ monocytes of blood by subsets in patients with ischemic cardiomyopathy

Note. The dotted lines outline the subsets of monocytes: classical $CD14^{++}CD16^-$, intermediate $CD14^{++}CD16^+$, non-classical $CD14^+CD16^{++}$, transient $CD14^+CD16^+$.

при физиологическом значении неклассических CD14⁺CD16⁺⁺-форм, а у пациентов с ИКМП отмечен дефицит неклассических клеток при соответствующей норме численности промежуточных моноцитов (см. табл. 3). Накопление последних в крови больных ИБС без кардиомиопатии согласуется с данными литературы о проатерогенной роли промежуточных моноцитов [9–11]. В основе атерогенеза лежит реакция иммунокомпетентных клеток на модифицированные липопротеины низкой и очень низкой плотности, приобретающие свойства аутоантигенов, которые могут распознаваться scavenger-рецепторами моноцитов/макрофагов и стимулировать синтез провоспалительных цитокинов [6, 13]. Иммунную функцию взаимодействия с Т-лимфоцитами осуществляют именно промежуточные моноциты, имеющие высокую плотность экспрессии молекул HLA-DR [13, 21]. Неклассические моноциты, напротив, препятствуют атерогенезу, так как способны удалять с поверхности сосудов иммунные комплексы и окисленные липиды благодаря высокой экспрессии CD16-молекул, являющихся Fcγ-рецепторами III типа [11–13]. Следовательно, повышенная десквамация эндотелия у больных ИБС без кардиомиопатии опосредуется активным его повреждением ввиду увеличения численности промежуточных моноцитов, а у пациентов с ИКМП – ввиду недостаточности протективной роли неклассических клеток. Вероятно, значимость второго механизма выше, поскольку у пациентов с ИКМП он обеспечивает такой же уровень альтерации сосудов (по ДЭК), как и у больных ИБС без кардиомиопатии, демонстрирующих даже большую заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (см. табл. 3). При этом другие агрессивные в отношении эндотелия факторы, такие как концентрация холестерина в крови, выраженность гипертензии, курение, были сопоставимы среди больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (см. табл. 1).

В условиях интенсивной десквамации эндотелия при атеросклерозе особую значимость приобретают механизмы репарации сосудистой стенки. Вследствие повреждения сосудов, ишемии и гипоксии происходит активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая индуцирует высвобождение из эндотелия клеток тканей проангиогенных факторов (HIF-1α, VEGF и др.), миграцию и пролиферацию ПЭК [16]. Поскольку суммарная доля клеток CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ и CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ от общего содержания VEGFR2⁺-клеток в крови больных ИБС в 22 раза превышала количество CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺-клеток, можно заключить, что ранние ПЭК являются преобладающей субпопуляцией ПЭК в крови. Несмотря на то что они не могут дифференцироваться в функциональные эндотелиальные клетки, ранние ПЭК активно уча-

ствуют в поддержании жизнеспособности зрелых эндотелиоцитов благодаря продукции проангиогенных факторов [17] и, вероятно, не встраиваются в эндотелий и не потребляются в ходе ангиогенеза. Поздние ПЭК, напротив, способны дифференцироваться до зрелых эндотелиальных клеток [17], что происходит, очевидно, в составе интимы сосудов и определяет их низкое содержание в кровотоке. Это объясняет преобладание среди ПЭК ранних форм CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ и CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ над поздними CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺-клетками и обосновывает изучение в рамках настоящего исследования у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, изменение численности именно CD14⁺VEGFR2⁺-клеток вне зависимости от экспрессии CD34.

Содержание CD14⁺VEGFR2⁺-клеток относительно общего количества моноцитов в крови больных ИБС обеих групп было повышенным. Однако при ИКМП данная компенсаторная реакция была выражена в меньшей степени, чем при ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3). Известно, что большинство ПЭК находятся в состоянии покоя и связаны со стромальными элементами гемopoэтического микроокружения костного мозга. Основными факторами мобилизации ПЭК являются SDF-1 (стромальный клеточный фактор 1), VEGF, HIF-1, эритропоэтин, эстрогены, колониестимулирующий фактор гранулоцитов. С участием VEGF происходит активация MMP-9, высвобождающая растворимый лиганд (sKitL), который увеличивает подвижность VEGFR2⁺ ПЭК в костном мозге и стимулирует выход этих клеток из миелоидной ткани в периферическую кровь [18]. Учитывая, что концентрация MMP-9 соответствовала норме в обеих группах и не отличалась между когортами пациентов, меньшее содержание CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в крови пациентов с ИКМП относительно больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3), по всей видимости, не связано со снижением подвижности ПЭК. Наиболее вероятно, имеет место недостаточность активационных сигналов для их миграции.

В крови больных с ИКМП обнаружен дефицит HIF-1α, способного стимулировать продукцию проангиогенного VEGF [22], в то время как у больных ИБС без кардиомиопатии концентрация HIF-1α варьировала в пределах физиологической нормы (см. табл. 3). При этом отсутствие гиперпродукции HIF-1α у больных обеих групп на фоне гипоксии, обусловленной ишемией миокарда и сердечной недостаточностью, можно объяснить формированием хронической, а не острой гипоксии. При хронической гипоксии синтез HIF переключается с HIF-1 на HIF-2 (обе молекулы при наличии общей субъединицы HIF-β содержат разные субъединицы – HIF-1α и HIF-2α соответственно) [22, 23]. Установленный дефицит HIF-1α в крови пациентов с ИКМП (см. табл. 3)

может быть результатом нарушений механизмов внутриклеточного сигналинга при гипоксии (в отличие от больных ИБС без ИКМП) с учетом того, что степень тяжести таковой в группах, очевидно, была равной: функциональный класс сердечной недостаточности и стенокардии напряжения, а также встречаемость патологии легких не отличались между группами (см. табл. 1). При этом особенности фармакотерапии больных ИБС обследованных групп теоретически могут влиять на уровень HIF-1 α . Достоверные отличия между пациентами отмечены только в отношении использования блокаторов Ca²⁺-каналов и антикоагулянтов, которые чаще применяли больным ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 2). Прямое воздействие этих препаратов на уровень HIF-1 α не описано, а косвенное за счет улучшения перфузии тканей и устранения гипоксии, вероятно, может нормализовать продукцию этого фактора. С другой стороны, у пациентов с ИКМП обращала внимание отчетливая тенденция более частого назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов, противовоспалительные свойства которых общеизвестны (как и для метформина) и поэтому могут уменьшать продукцию HIF-1 α через ингибирование его воспалительного пути активации, а не гипоксического (оба пути описаны в [24]). При этом метформин заметно чаще принимали больные ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 2), потенцируя блокирование гипоксического его пути продукции еще и блокированием воспалительного механизма. Так, руководствуясь лишь статистически значимыми отличиями в фармакотерапии больных ИБС обследованных групп, ею можно объяснить только нормальную концентрацию HIF-1 α в крови (при наличии сердечной недостаточности) у пациентов с ИБС без кардиомиопатии, но дефицит HIF-1 α при отсутствии достоверно более частого применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов у лиц с ИКМП трудно объяснить фармакотерапией по настоящим данным, что требует дальнейших исследований.

Другим медиатором, вовлеченным в ангиогенез и способным влиять на миграцию ранних ПЭК, представляющих собой субпопуляцию моноцитарных клеток, служит MCP-1. Последний является мощнейшим хемоаттрактантом для моноцитов и макрофагов и активно синтезируется этими же клетками, а также эндотелио- и кардиомиоцитами, фибробластами и др. [6, 13, 25]. Кроме того, MCP-1 выступает провоспалительным медиатором, индуцирующим инсулинорезистентность тканей [25], поэтому рост его концентрации в крови определен у больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3), которые чаще (чем пациенты с ИКМП) страдали сахарным диабетом 2-го типа (см. табл. 1). При этом концентрация MCP-1 в крови у пациентов с ИКМП

соответствовала значениям у здоровых доноров (см. табл. 3). Следовательно, в первом случае привлечение ПЭК из костного мозга в кровоток с участием MCP-1 было, очевидно, повышенным, а во втором – на уровне нормы. Сопоставляя результаты определения содержания CD14⁺VEGFR2⁺-клеток, HIF-1 α и MCP-1 в крови у пациентов, можно предположить, что выраженное увеличение численности CD14⁺VEGFR2⁺-клеток при ИБС без кардиомиопатии происходит за счет высокой концентрации MCP-1 и стимуляции их миграции как клеток моноцитарной природы. При ИКМП менее выраженное повышение численности клеток CD14⁺VEGFR2⁺ обусловлено как отсутствием профицита MCP-1, так и дефицитом HIF-1 α в крови, ослабляющим миграцию CD14⁺VEGFR2⁺-клеток из костного мозга. Между тем превышение их числа в крови больных ИКМП относительно нормы, вероятно, связано либо с действием других проангиогенных факторов (например, SDF-1 или VEGF), либо с повышенной генерацией CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в костном мозге, что требует дальнейших исследований. В любом случае при ИКМП меньший (чем при ИБС без кардиомиопатии) репаративный потенциал субпопуляции CD14⁺VEGFR2⁺-клеток предрасполагает к обширному поражению сосудистого русла, что клинически выражено развитием ИКМП и подтверждается частой встречаемостью хронических нарушений мозгового кровообращения при этой патологии, и указывает на системность недостаточной репарации сосудов при ИКМП (см. табл. 1).

Заключение

Развитие ИКМП и ИБС без кардиомиопатии сопровождается повышенной деструкцией эндотелия (на системном уровне) при нормальной концентрации MMP-9 и общей численности моноцитов в крови, но с различными девиациями в их субпопуляционном составе. Усиленная десквамация эндотелия у больных ИБС без кардиомиопатии обусловлена избытком промежуточных CD14⁺CD16⁺-моноцитов с проатерогенными свойствами, а у пациентов с ИКМП – дефицитом неклассических CD14⁺CD16⁺-моноцитов с протективной для эндотелия функцией. Содержание в крови моноцитов CD14⁺VEGFR2⁺ с репаративными проангиогенными свойствами при ИКМП повышено в меньшей степени, чем при ИБС без кардиомиопатии, вследствие дефицита HIF-1 α и отсутствия роста концентрации MCP-1 в крови (отмечено при ИБС без кардиомиопатии). Следовательно, перераспределение между субпопуляциями моноцитов крови при ИБС ассоциировано с преобладанием в эндотелии деструктивных процессов над компенсаторно-усиленными репаративными, соотношение которых характеризуются наибольшим дисбалансом при формировании ИКМП.

Конфликт интересов

С.П. Чумакова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.И. Уразова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Денисенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Погонченкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.М. Шипулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Пряхин заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Невская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Чумакова Светлана Петровна, доктор медицинских наук профессор кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3468-6154

Уразова Ольга Ивановна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9457-8879

Денисенко Ольга Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Томский региональный центр крови», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4524-8491

Погонченкова Дарья Александровна, ассистент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5903-3662

Шипулин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1956-0692

Пряхин Андрей Сергеевич, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0532-8091

М.В. Гладковская заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20038 (<https://rscf.ru/project/22-25-20038/>), а так же средств Администрации Томской области (договор с РОО «ТПС» № 22-04 от 28.06.2022 в рамках реализации регионального проекта РНФ № 22-25-20038).

Author Information Form

Chumakova Svetlana P., PhD, Professor at the Pathophysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3468-6154

Urazova Olga I., PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; Professor at the Department of Complex Information Security of Computer Systems, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9457-8879

Denisenko Olga A., Diagnostic Laboratory Specialist at the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Tomsk Regional Blood Center”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4524-8491

Pogonchenkova Daria A., Assistant Lecturer at the Pathophysiology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3076-491X

Shipulin Vladimir M., PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor at the Department of Faculty Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher at the Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1956-0692

Pryakhin Andrey S., Cardiovascular Surgeon at the Cardiovascular Department No. 1, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0532-8091

Невская Ксения Владимировна, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1659-8812

Гладковская Маргарита Вадимовна, студент 6-го курса медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1163-3439

Nevskaya Ksenia V., PhD, Research assistant at the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1659-8812

Gladkovskaya Margarita V., sixth-year student at the Faculty of Medicine and Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1163-3439

Вклад авторов в статью

ЧСП – вклад в дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВОИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДОА – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПДА – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШВМ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПАС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НКВ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГМВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ChSP – contribution to the design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

VOI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DOA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PDA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShVM – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PAS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NKV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GMV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adhyapak S.M., Parachuri V.R. Tailoring therapy for ischemic cardiomyopathy: is Laplace's law enough? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11 (9): 231–234. doi:10.1177/1753944717718719.
2. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Чумакова С.П., Рябова Т.Р., Стельмашенко А.И., Беляева С.А., Лелик Е.В. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021; 36 (1): 20–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29.
3. Dang H, Ye Y, Zhao X, Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20 (1): 320. doi: 10.1186/s12872-020-01596-w.
4. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do QT., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19 (2): 177–191. doi: 10.1002/ejhf.696.
5. Kaski J.-C., Crea F., Gersh B. J., Camici P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation.* 2018; 138: 1463–1480 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
6. Poston R.N. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019; 8 (2): 51–61. doi: 10.1097/XCE.0000000000000172.
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казан.мед.жур.* 2015; 96 (4): 659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-65.
8. Eligini S., Cosentino N., Fiorelli S., Fabbicchi F., Niccoli G., Refaat H., Camera M., Calligaris G., De Martini S., Bonomi A., Veglia F., Fracassi F., Crea F., Marenzi G., Tremoli E. Biological profile of monocyte-derived macrophages in coronary heart disease patients: implications for plaque

morphology. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 8680. doi: 10.1038/s41598-019-44847-3.

9. Xu H., Jiang J., Chen W., Li W., Chen Z. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2019; 4354786. doi: 10.1155/2019/4354786.

10. Moroni F., Ammirati E., Norata G.D., Magnoni M., Camici P.G. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. *Mediators Inflamm.* 2019; 7434376. doi: 10.1155/2019/7434376.

11. Dick S.A., Zaman R., Epelman S. Using High-Dimensional Approaches to Probe Monocytes and Macrophages in Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 2146. doi: 10.3389/fimmu.2019.02146

12. Hamers A.A.J., Dinh H.Q., Thomas G.D., Marcovecchio P., Blatchley A., Nakao C.S., Kim C., McSkimming C., Taylor A.M., Nguyen A.T., McNamara C.A., Hedrick C.C.. Human Monocyte Heterogeneity as Revealed by High-Dimensional Mass Cytometry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (1): 25–36. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311022

13. Rojas J., Salazar J., Martínez M.S., Palmar J., Bautista J., Chávez-Castillo M., Gómez A., Bermúdez V. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis. *Scientifica (Cairo).* 2015; 2015: 851252. doi: 10.1155/2015/851252.

14. Jaipersad A.S., Lip G.Y., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (1): 1–11. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.019

15. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int J Mol Med.* 2012; 30 (5): 1000–1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108

16. Esquivia G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018; 315 (5): 664–674. doi: 10.1152/ajpcell.00200.2018.

17. Ozkok A., Yildiz A. Endothelial Progenitor Cells and

Kidney Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (3): 701–718. doi: 10.1159/000489745.

18. Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021; 36 (2): 23–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29.

19. Felker G.M., Shaw G.M., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39 (2): 208–210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.

20. Mitruț R., Stepan A.E., Mărgăritescu C., Andreiana B.C., Kesse A.M., Simionescu C.E., Militaru C. Immunoexpression of MMP-8, MMP-9 and TIMP-2 in dilated cardiomyopathy. *Rom J Morphol Embryol.* 2019; 60 (1): 119–124.

21. Shahid F., Gregory Y., Lip H., Shantsila E. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3) doi: 10.1161/JAHA.117.007849.

22. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest.* 2016; 126 (10): 3661–3671. doi: 10.1172/JCI84426.

23. Чумакова С.П., Уразова О.И., Винс М.В., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Новицкий В.В. Содержание гипоксия-индуцируемых факторов и медиаторов иммуносупрессии в крови при заболеваниях, ассоциированных с гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (3): 105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-105-112.

24. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020; 10 (1): 51. doi: 10.3390/cells10010051.

25. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал.* 2018; 35 (4): 99–105. doi: 10.17816/pmj35399-105.

REFERENCES

1. Adhyapak S.M., Parachuri V.R. Tailoring therapy for ischemic cardiomyopathy: is Laplace's law enough? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11 (9): 231–234. doi:10.1177/1753944717718719.

2. Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Andreev S.L., Shipulin V.V., Chumakova S.P., Ryabova T.R., Stelmashenko A.I., Belyaeva S.A., Lelik E.V. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36 (1): 20–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29 (In Russian)

3. Dang H, Ye Y, Zhao X, Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20 (1): 320. doi: 10.1186/s12872-020-01596-w.

4. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do QT., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19 (2): 177–191. doi: 10.1002/ehf.696.

5. Kaski J.-C., Crea F., Gersh B. J., Camici P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. Fundamental Role of Coronary Microvascular Dysfunction in the Pathogenesis of Angina Pectoris. *Circulation.* 2018; 138: 1463–1480 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373

6. Poston R.N. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019; 8 (2): 51–61. doi:

10.1097/XCE.0000000000000172.

7. Melnikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal* 2015; 96 (4): 659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-65. (In Russian)

8. Eligini S., Cosentino N., Fiorelli S., Fabbicocchi F., Niccoli G., Refaat H., Camera M., Calligaris G., De Martini S., Bonomi A., Veglia F., Fracassi F., Crea F., Marenzi G., Tremoli E. Biological profile of monocyte-derived macrophages in coronary heart disease patients: implications for plaque morphology. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 8680. doi: 10.1038/s41598-019-44847-3.

9. Xu H., Jiang J., Chen W., Li W., Chen Z. Vascular Macrophages in Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2019; 4354786. doi: 10.1155/2019/4354786.

10. Moroni F., Ammirati E., Norata G.D., Magnoni M., Camici P.G. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. *Mediators Inflamm.* 2019; 7434376. doi: 10.1155/2019/7434376.

11. Dick S.A., Zaman R., Epelman S. Using High-Dimensional Approaches to Probe Monocytes and Macrophages in Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 2146. doi: 10.3389/fimmu.2019.02146

12. Hamers A.A.J., Dinh H.Q., Thomas G.D., Marcovecchio P., Blatchley A., Nakao C.S., Kim C., McSkimming C., Taylor A.M., Nguyen A.T., McNamara C.A., Hedrick C.C.. Human Monocyte Heterogeneity as Revealed by High-Dimensional

- Mass Cytometry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (1): 25–36. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311022
13. Rojas J., Salazar J., Martínez M.S., Palmar J., Bautista J., Chávez-Castillo M., Gómez A., Bermúdez V. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis. *Scientifica (Cairo).* 2015; 2015: 851252. doi: 10.1155/2015/851252.
14. Jaipersad A.S., Lip G.Y., Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (1): 1–11. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.019
15. Li D.W., Liu Z.Q., Wei J., Liu Y., Hu L.S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int J Mol Med.* 2012; 30 (5): 1000–1006. doi:10.3892/ijmm.2012.1108
16. Esquivia G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018; 315 (5): 664–674. doi: 10.1152/ajpcell.00200.2018.
17. Ozkok A., Yildiz A. Endothelial Progenitor Cells and Kidney Diseases. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (3): 701–718. doi: 10.1159/000489745.
18. Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I. Endothelial progenitor cells: origin and role in angiogenesis in cardiovascular pathology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36 (2): 23–29. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29. (In Russian)
19. Felker G.M., Shaw G.M., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39 (2): 208–210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
20. Mitruț R., Stepan A.E., Mărgăritescu C., Andreiana B.C., Kesse A.M., Simionescu C.E., Militaru C. Immunoexpression of MMP-8, MMP-9 and TIMP-2 in dilated cardiomyopathy. *Rom J Morphol Embryol.* 2019; 60 (1): 119–124.
21. Shahid F., Gregory Y., Lip H., Shantsila E. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3) doi: 10.1161/JAHA.117.007849.
22. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest.* 2016; 126 (10): 3661–3671. doi: 10.1172/JCI84426.
23. Chumakova S.P., Urazova O.I., Vins M.V., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Koshel A.P., Novitsky V.V. The content of hypoxia-induced factors and mediators of immunosuppression in the blood in diseases associated with hypoxia. *Bulletin of Siberian medicine.* 2020; 19 (3): 105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-105-112. (In Russian)
24. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020; 10 (1): 51. doi: 10.3390/cells10010051.
25. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. *Perm Medical Journal.* 2018; 35 (4): 99–105. doi: 10.17816/pmj35399-105. (In Russian)

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Денисенко О.А., Погонченкова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Невская К.В., Гладковская М.В. Моноциты крови в поддержании баланса деструктивных и репаративных процессов в сосудистом эндотелии при ишемической кардиомиопатии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(3): 84-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96

To cite: Chumakova S.P., Urazova O.I., Denisenko O.A., Pogonchenkova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Nevskaya K.V., Gladkovskaya M.V. Blood monocytes in maintaining the balance of vascular endothelial injury and repair process in ischemic cardiomyopathy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 84-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-84-96
