

С.П. Чумакова<sup>1</sup>, В.М. Шипулин<sup>1,2</sup>, О.И. Уразова<sup>1</sup>, Д.А. Погонченкова<sup>1</sup>, М.В. Винс<sup>1</sup>, А.С. Пряхин<sup>2</sup>,  
Ю.В. Колобовникова<sup>1</sup>, Е.Г. Чурина<sup>1,3</sup>, В.В. Новицкий<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского  
медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

## Ишемическая кардиомиопатия: моноциты крови и медиаторы их дифференциации

**Обоснование.** Трехлетняя выживаемость больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП) составляет 5–35 %, при этом патогенез ее изучен недостаточно. Важную роль в развитии ишемической кардиомиопатии может играть нарушение цитокинзависимой дифференциации моноцитов/макрофагов, вовлеченных в атерогенез. **Цель исследования** — охарактеризовать нарушения субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного спектра крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированные с развитием ИКМП. **Методы.** Проведено одномоментное клиническое контролируемое (случай-контроль) исследование с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. Обследовано 45 больных ИБС (все мужчины), находившихся в кардиохирургическом стационаре, перед операцией коронарного шунтирования, из них 19 человек, страдающих ИКМП, и 26 без нее, а также 14 здоровых мужчин. В крови обследованных лиц определяли содержание CD14++CD16-, CD14++CD16+, CD14+CD16++ и CD14+CD16- моноцитов относительно всех CD14-позитивных клеток методом проточной цитометрии, в плазме — концентрацию галектинов 2 и 9, IL4, IL10, IFN $\gamma$ , M-CSF, HIF-1 $\alpha$  методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Развитие ишемической кардиомиопатии сопровождается дефицитом HIF-1 $\alpha$  и CD14+CD16++ моноцитов (0,037 [0,020; 0,045] нг/мл,  $p = 0,019$ , и 5,05 [4,08; 6,58] %,  $p = 0,011$ ) в сочетании с избытком IL10 (30,05 [24,75;33,50] нг/мл,  $p = 0,042$ ) в крови. При ИБС без ишемической кардиомиопатии в крови больных отмечается увеличение содержания CD14++CD16+ клеток и недостаточность CD14+CD16- моноцитов (25,27 [15,78; 31,39] %,  $p = 0,038$ , и 2,68 [2,63; 4,09] %,  $p = 0,027$ ) при нормальной концентрации IL10 и HIF-1 $\alpha$ . У всех больных в крови снижаются концентрации M-CSF и галектина-2 (2,00 [1,21; 3,24] нг/мл,  $p = 0,028$ , и 0,40 [0,12; 2,37] нг/мл,  $p = 0,004$ ; 3,00 [1,90; 4,05] нг/мл,  $p = 0,003$ , и 3,20 [2,07; 4,00] нг/мл,  $p = 0,002$  соответственно) при нормальном содержании галектина-9 и CD14++CD16- моноцитов. IL4 и IFN $\gamma$  в плазме крови не определяются (нулевые значения). С помощью многофакторного анализа обнаружено, что в патогенезе ИКМП значение имеют два фактора: первый — содержание HIF-1 $\alpha$ , переходных и промежуточных моноцитов в крови с долей дисперсии 34,88 %, а второй — содержание IL10, неклассических моноцитов и галектина-2 в крови с долей дисперсии 30,92 %. **Заключение.** Развитие ишемической кардиомиопатии ассоциировано с избытком IL10 и дефицитом HIF-1 $\alpha$ , что сопровождается угнетением созревания CD14+CD16++ моноцитов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, галектины, цитокины, гипоксия, иммуносупрессия.

(Для цитирования: Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., Погонченкова Д.А., Винс М.В., Пряхин А.С., Колобовникова Ю.В., Чурина Е.Г., Новицкий В.В. Ишемическая кардиомиопатия: моноциты крови и медиаторы их дифференциации. Вестник РАМН. 2019;74(6):396–404. doi: 10.15690/vramn1185)

### Обоснование

Ишемическую кардиомиопатию рассматривают как одну из клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. При этом ишемия миокарда у больных ишемической кардиомиопатией носит не очаговый, а генерализованный характер, сопровождается кардиомегалией с дилатацией камер сердца, что значительно ухудшает возможности хирургической коррекции миокарда и, соответственно, прогноз заболевания. Трехлетняя выживаемость больных ишемической кардиомиопатией, по данным разных авторов, варьирует в пределах 5–35 %; при тяжелых формах заболевания годовая смертность достигает 50 % [2, 3]. Опасность ишемической кардиомиопатии кроется в том, что начало заболевания не сопровождается яркими клиническими проявлениями, на более поздних этапах расценивается как хроническая сердечная недостаточность, и только в завершении процесса при формировании кардиомегалии она диагностируется [1]. При этом в основе ишемической кардиомиопатии и ИБС без нее лежат сходные патологические процессы: эндотелиальная дисфункция коронарных артерий, их атеросклероз и циркуляторная гипоксия [1]. Однако реакция организма у больных оказывается, по всей видимости,

различной, и у некоторых пациентов формируется ишемическая кардиомиопатия.

Патогенез ишемической кардиомиопатии до конца не изучен: обсуждается роль клеточной инфильтрации миокарда, апоптоза кардиомиоцитов, деструкции интерстициального матрикса, пролиферации фибробластов и синтеза ими коллагенов с различными свойствами, а также нарушение иммунорегуляторных механизмов ремоделирования миокарда [1, 4, 5]. Поскольку в данных процессах и атерогенезе ведущую роль играют различные субпопуляции макрофагов, способных индуцировать деструкцию или фиброз в поврежденных тканях [6], и их предшественники — моноциты крови, обладающие функциональной неоднородностью (классические, промежуточные, неклассические и переходные клетки) [7, 8], то возникает предположение, что нарушение субпопуляционного состава моноцитов крови может быть ассоциировано с формой ишемического поражения миокарда. Выявление его особенностей и механизмов крайне важно для ранней диагностики ишемической кардиомиопатии и поиска возможных подходов к активному управлению течением этого заболевания на основе знаний о закономерностях дифференциации моноцитов.

**Цель исследования** — охарактеризовать ассоциированные с развитием ишемической кардиомиопатии нарушения субпопуляционного состава моноцитов и медиаторного спектра крови у больных ишемической болезнью сердца.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное клиническое контролируемое (случай-контроль) одноцентровое наблюдательное исследование в период с февраля 2017 г. по май 2018 г. с участием 45 больных ИБС (все мужчины), находившихся в кардиохирургическом стационаре: 19 человек, страдающих ишемической кардиомиопатией, и 26 человек, без нее, а также 14 здоровых мужчин. Клиническое исследование крови у больных проводилось перед операцией коронарного шунтирования.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

В исследование были включены больные ИБС мужского пола со стенокардией напряжения II–IV функционального класса и недостаточностью кровообращения II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) в возрасте от 48 до 65 лет, имевшие в анамнезе острый инфаркт миокарда и находившиеся в кардиохирургическом стационаре на этапе обследования перед проведением операции коронарного шунтирования. Все пациенты были распределены на 2 группы:

- 1) 19 человек, страдающих ишемической кардиомиопатией (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ , реваскуляризация, стеноз левой основной или проксимальной части левой нисходящей артерии  $\geq 75\%$  или стеноз двух или более эпикардиальных сосудов  $\geq 75\%$ , конечно-систолический индекс левого желудочка  $> 60$  мл/м<sup>2</sup> [9]);
- 2) 26 человек без ишемической кардиомиопатии (фракция выброса левого желудочка  $> 40\%$ , реваскуляризация, стеноз коронарных сосудов любой локализации  $\geq 75\%$ ).

На момент проведения настоящего исследования у больных двух групп ИБС отличались по зоне фиброза (29,0 [20,0; 36,5] % и 13,5 [8,0; 19,5] %,  $p = 0,043$ , соответственно от объема левого желудочка по данным сцинтиграфии), но не имели достоверных отличий в объеме зоны некроза в острую стадию инфаркта миокарда (22,0 [14,5; 30,0] % и 15,0 [8,5; 20,0] %,  $p = 0,216$ , по данным сцинтиграфии). Это отражает различные процессы ремоделирования миокарда в постинфарктном периоде, в том числе участие в нем моноцитов, чему и посвящено настоящее исследование.

Группу контроля составили 14 мужчин, сопоставимых по возрасту (45–60 лет) с больными в группах исследования, находившихся, по данным профилактического осмотра, в состоянии относительного здоровья, не страдающих сердечно-сосудистой патологией и не предъявляющих жалоб соответствующего или иного характера, имеющих уровень общего холестерина в плазме крови  $< 5,2$  ммоль/л.

В исследование были включены больные европеоидного фенотипа из Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (39 и 5 соответственно).

397

S.P. Chumakova<sup>1</sup>, V.M. Shipulin<sup>1,2</sup>, O.I. Urazova<sup>1</sup>, D.A. Pogonchenkova<sup>1</sup>, M.V. Vince<sup>1</sup>,  
A.S. Pryakhin<sup>2</sup>, Yu.V. Kolobovnikova<sup>1</sup>, E.G. Churina<sup>1,3</sup>, V.V. Novitskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Tomsk State University (TSU), Tomsk, Russian Federation

## Ischemic Cardiomyopathy: Blood Monocytes and Mediators of Their Differentiation

**BACKGROUND:** The three-year survival rate of patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP) is 5–35 %; its pathogenesis is poorly understood. Violation of cytokine-dependent differentiation of monocytes/macrophages involved in atherogenesis may play an important role in the development of ICMP. **AIMS:** To characterize the disorders of monocytes subpopulation composition and mediators spectrum of blood in patients with coronary heart disease (CHD), associated with the development of ICMP. **METHODS:** A one-stage, clinical, controlled (case-control) study was conducted from February 2017 to December 2018. 45 patients with CHD (all men), who were in a cardiac surgery hospital, were examined before coronary bypass surgery: 19 people suffering from ICMP, and 26 people who do not suffer from ICMP, as well as 14 healthy men. In the blood of the examined individuals CD14+CD16-, CD14+CD16+, CD14+CD16++ and CD14+CD16- monocytes were determined with respect to all CD14-positive cells by flow cytometry, in blood plasma — concentration of galectin 2 and 9, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , M-CSF, HIF-1 $\alpha$  by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **RESULTS:** The development of the ICMP accompanied by deficiency of HIF-1 $\alpha$  and CD14+CD16++ monocytes (0.037 [0.020; 0.045] ng/ml,  $p = 0.019$ , and 5.05 [4.08; 6.58] %,  $p = 0.011$ ) in combination with an excess of IL-10 (30.05 [24.75; 33.50] ng/ml,  $p = 0.042$ ) in the blood. It is shown in blood of patients without ischemic cardiomyopathy the increase in the content of CD14+CD16+ cells and lack of CD14+CD16- monocytes (25.27 [15.78; 31.39] %,  $p = 0.038$ , and 2.68 [2.63; 4.09] %,  $p = 0.027$ ) at normal concentration of IL-10 and HIF-1 $\alpha$ . In patients with CHD and ischemic cardiomyopathy and without ICMP in the blood the concentration of M-CSF and galectin-2 (2.00 [1.21; 3.24] pg/ml,  $p = 0.028$ , and 0.40 [0.12; 2.37] ng/ml,  $p = 0.004$ ; 3.00 [1.90; 4.05] pg/ml,  $p = 0.003$ , and 3.20 [2.07; 4.00] ng/ml,  $p = 0.002$ , respectively) is reduced at normal content of galectin-9, and CD14+CD16- monocytes. IL-4 and IFN- $\gamma$  in blood plasma are not determined (zero values). **CONCLUSIONS:** The development of ICMP is associated with excess of IL-10 and HIF-1 $\alpha$  deficiency, which is accompanied by inhibition of CD14+CD16++ monocytes maturation.

**Keywords:** ischemic heart disease, galectins, cytokines, hypoxia, immunosuppression.

(For citation) Chumakova SP, Shipulin VM, Urazova OI, Pogonchenkova DA, Vince MV, Pryakhin AS, Kolobovnikova YuV, Churina EG, Novitskiy VV. Ischemic Cardiomyopathy: Blood Monocytes and Mediators of Their Differentiation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):396–404. doi: 10.15690/vramn1185)

### Критерии исключения

Критериями исключения обследуемых лиц из исследования считали наличие аутоиммунных заболеваний, аллергического процесса в стадии обострения, опухолевого процесса, гипопластической или мегалобластической анемий, хронических инфекций (вирусных гепатитов, сифилиса, ВИЧ-инфекции), проведение курсов иммуномодулирующей терапии или наличие острых инфекционных заболеваний менее чем за 3 недели до исследования, а также отказ пациента от исследования.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск) и кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск). Формирование группы здоровых доноров производилось на базе ОГАУЗ «Поликлиника № 3» г. Томска из лиц, проживающих в указанном административном центре.

### Продолжительность исследования

Исследование планировалось проводить в период времени с февраля 2017 г. по май 2018 г., но ввиду редкой встречаемости ишемической кардиомиопатии проект был продлен еще на 7 мес (до декабря 2018 г.).

### Описание медицинского вмешательства

Взятие периферической крови производилось из кубитальной вены утром натощак у соответствующих групп лиц. Больным ИБС проводилось общепринятое и сходное в группах лечение лекарственными средствами: антиагрегантная терапия с применением нитратов пролонгированного действия, бета1-адреноблокаторов, блокаторов Са<sup>2+</sup>-каналов, коррекция липидного обмена с использованием статинов и коррекция гемостаза путем назначения антиагрегантов.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

В образцах периферической крови у больных обеих групп и здоровых доноров определяли субпопуляционный состав моноцитов, т.е. численность субпопуляций классических (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточных (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), неклассических (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) и переходных (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>) моноцитов методом проточной цитофлуориметрии, принимая за 100% клетки, положительные по CD14. Абсолютное содержание моноцитов крови регистрировали с помощью гематологического анализатора Sysmex XP-300 (Sysmex, Япония).

#### Дополнительные исходы исследования

В плазме крови больных обеих групп и здоровых доноров измеряли содержание галектинов 2 и 9, цитокинов (интерлейкинов, IL, 4, 10; интерферона гамма, IFN $\gamma$ ; моноцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, M-CSF; гипоксией индуцируемого фактора 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ).

### Методы регистрации исходов

Относительное содержание моноцитов различных субпопуляций определяли в цельной гепаринизированной (25 Ед/мл) крови методом проточной цитофлуори-

метрии с использованием проточного цитофлуориметра Accuri C6 (BD Biosciens, США) и с помощью моноклональных антител CD14-FITC и CD16-PE (BD Biosciens, США), а также лизирующего раствора (BD Biosciens, США), согласно инструкциям производителя.

Плазму крови получали путем центрифугирования гепаринизированной (25 Ед/мл) цельной крови при 200 г и хранили при температуре -80 °С для последующей оценки содержания галектинов 2 и 9 и цитокинов (IL4, IL10, IFN $\gamma$ , M-CSF, HIF-1 $\alpha$ ) методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра (Multiscan EX, Китай). Анализ проводили согласно инструкциям фирм-производителей коммерческих наборов: IL-4-ИФА-БЭСТ, IL-10-ИФА-БЭСТ, гамма-IFN-ИФА-БЭСТ (АО «Вектор-БЭСТ», Новосибирск); Human HIF-1 $\alpha$  ELISA Kit, Human Galectin-2 ELISA Kit, Human Galectin-9 ELISA Kit (Clou-Clone-Corp, США), RayBio Human M-CSF ELISA Kit (RayBiotech, США).

### Этическая экспертиза

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Всеми пациентами и здоровыми донорами было подписано информированное согласие на участие в исследовании, в котором была изложена цель исследования, стандартная процедура взятия венозной крови из кубитальной вены, возможные риски данной манипуляции и право участников отказаться от исследования. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (протокол № 5046 от 28.11.2016) с формулировкой заключения: «Одобрить проведение клинического исследования. Документация представлена полностью и соответствует требованиям Этической экспертизы».

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля. С целью проверки нулевой гипотезы при сравнении независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни, применяя поправку Бенджамини-Хохберга для множественного сравнения. Первичной гипотезой служило предположение о том, что больные обеих групп имеют отличные от здоровых доноров величины изучаемых параметров. Рассчитывали объем выборки, необходимой для достижения поставленной цели ( $N_{min}$  — минимальное число вариантов в каждой из двух сравниваемых выборок), вычисляемый исходя из стандартного отклонения анализируемых показателей в исследуемых выборках и разности их средних значений на уровне статической значимости 0,05 с мощностью 80%. Для показателей, имеющих статистически значимые отличия в группах больных по сравнению со здоровыми донорами, объем исследуемой выборки превышал расчетный (представлено в табл. 1, 2).

С целью оценки взаимосвязей между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для оценки роли изучаемых показателей в развитии ишемической кардиомиопатии проводили многофакторный (многомерный факторный) анализ; переменную считали значимой для выявляемого фактора при ее факторной нагрузке более 0,70.

**Таблица 1.** Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Относительное содержание субпопуляций моноцитов, %	Группа обследуемых лиц		
	ИБС без ИКМП (n = 26)	ИБС с ИКМП (n = 19)	Здоровые доноры (n = 14)
Классические моноциты CD14++CD16-	57,23 [49,60; 66,42] $p_1 = 0,386$	57,77 [46,35; 79,76] $p_1 = 0,440$ $p_2 = 0,531$	67,75 [64,34; 70,65]
Промежуточные моноциты CD14++CD16+	25,27 [15,78; 31,39] $p_1 = 0,038$ (Nmin = 10)	18,72 [4,96; 28,96] $p_1 = 0,245$ $p_2 = 0,999$	14,36 [12,06; 14,98]
Неклассические моноциты CD14+CD16++	9,10 [6,02; 17,93] $p_1 = 0,849$	5,05 [4,08; 6,58] $p_1 = 0,011$ (Nmin = 7) $p_2 = 0,060$	10,07 [9,34; 13,84]
Переходные моноциты CD14+CD16-	2,68 [2,63; 4,09] $p_1 = 0,027$ (Nmin = 5)	6,03 [3,58; 10,89] $p_1 = 0,920$ $p_2 = 0,296$	6,80 [5,03; 6,87]

*Примечание.* Здесь и в табл. 2:  $p_1$  — уровень статистической значимости различий показателей по сравнению со здоровыми донорами,  $p_2$  — по сравнению с больными ИБС без ИКМП; Nmin — минимальный и достаточный объем каждой выборки для получения достоверных отличий между группами при сравнении показателей на уровне статической значимости 0,05 с мощностью 80%. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия.

399

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов и галектинов в крови больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Концентрация цитокинов и галектинов в крови	Группа обследуемых лиц		
	ИБС без ИКМП (n = 26)	ИБС с ИКМП (n = 19)	Здоровые доноры (n = 14)
IL4, пг/мл	0	0	0,29 [0,08; 1,26]
IL10, пг/мл	24,00 [23,00; 28,50] $p_1 = 0,661$	30,05 [24,75; 33,50] $p_1 = 0,042$ (Nmin = 7) $p_2 = 0,152$	19,50 [18,00; 24,00]
IFN $\gamma$ , пг/мл	0	0	3,02 [0,50; 5,40]
Галектин-2, пг/мл	3,20 [2,07; 4,00] $p_1 = 0,002$ (Nmin = 3)	3,00 [1,90; 4,05] $p_1 = 0,003$ (Nmin = 3) $p_2 = 0,884$	13,50 [11,50; 17,00]
Галектин-9, пг/мл	1,00 [0,40; 2,46] $p_1 = 0,136$	0,26 [0,05; 2,03] $p_1 = 0,791$ $p_2 = 0,382$	0,16 [0,00; 1,50]
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	0,051 [0,040; 0,138] $p_1 = 0,804$	0,017 [0,00; 0,020] $p_1 = 0,019$ (Nmin = 4) $p_2 = 0,049$	0,080 [0,052; 0,096]
M-CSF, пг/мл	0,80 [0,12; 2,37] $p_1 = 0,004$ (Nmin = 3)	2,00 [1,21; 3,24] $p_1 = 0,027$ (Nmin = 5) $p_2 = 0,218$	4,85 [3,60; 7,76]

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В течение полутора лет больные ИБС, поступающие в кардиохирургический стационар с целью проведения операции коронарного шунтирования и удовлетворяющие критериям включения и исключения, распреде-

лялись согласно верифицированному диагнозу на две группы: пациенты с ишемической кардиомиопатией и пациенты без таковой; средний возраст между группами был сопоставим —  $53,23 \pm 4,09$  и  $58,12 \pm 3,86$  года соответственно (представлено в виде среднего и стандартного отклонения;  $p = 0,361$ ). Возраст здоровых лиц составил  $51,47 \pm 4,96$  года и не отличался от групп

**Таблица 3.** Факторные нагрузки переменных по результатам многомерного факторного анализа в объединенной выборке больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Переменная	Фактор 1	Фактор 2
Содержание классических моноцитов CD14++CD16- в крови	0,599	-0,045
Содержание промежуточных моноцитов CD14++CD16+ в крови	-0,701*	-0,072
Содержание неклассических моноцитов CD14+CD16++ в крови	-0,262	0,889*
Содержание переходных моноцитов CD14+CD16- в крови	0,846*	-0,386
Концентрация IL10 в крови	0,350	-0,904*
Концентрация галектина-2 в крови	0,379	0,891*
Концентрация галектина-9 в крови	0,692	-0,197
Концентрация HIF-1α в крови	0,871*	0,052
Концентрация M-CSF в крови	-0,037	0,431
Доля фактора в общей дисперсии, %	34,88	30,92

*Примечание.* \* — значимые показатели в реализации факторов (факторная нагрузка > 0,7).

больных ( $p = 0,712$  и  $p = 0,238$  соответственно). Абсолютное содержание моноцитов крови вне зависимости от иммунофенотипа клеток составило у больных ИБС без ишемической кардиомиопатии  $0,35 [0,25; 0,40] \times 10^9/\text{л}$ , у пациентов с ишемической кардиомиопатией —  $0,40 [0,30; 0,45] \times 10^9/\text{л}$ , у здоровых доноров —  $0,45 [0,30; 0,55] \times 10^9/\text{л}$ , при этом статистически значимых различий между группами обследованных лиц не отмечалось (по отношению к здоровым донорам у больных ИБС без ИКМП  $p = 0,428$ ; у пациентов с ИКМП  $p = 0,619$ ; между группами больных ИБС  $p = 0,732$ ).

**Основные результаты исследования**

Анализ полученных данных показал, что наиболее значительные изменения субпопуляционного состава моноцитов крови отмечались у больных ИБС без ишемической кардиомиопатии, что проявлялось увеличением числа промежуточных и снижением доли переходных моноцитов в крови по отношению к группе здоровых доноров (см. табл. 1). У пациентов с ишемической кардиомиопатией регистрировался только дефицит неклассических клеток в крови при нормальном количестве промежуточных и переходных форм. Содержание классических моноцитов в крови проявляло негативную тенденцию в обеих группах больных, но достоверно не отличалось от нормы (см. табл. 1). Корреляционный анализ показал, что у пациентов обеих групп содержание промежуточных моноцитов отрицательно коррелировало с долей классических клеток в крови ( $r = -0,69; p < 0,05$  и  $r = -0,58; p < 0,05$  соответственно).

При определении иммунорегуляторных молекул в крови у больных ИБС вне зависимости от характера ишемии миокарда обнаруживалось нормальное содержание галектина-9, недостаточность M-CSF и галектина-2 по сравнению с показателями у здоровых доноров и «нулевые» значения IL4 и IFNγ (см. табл. 2). Различия цитокинового спектра крови у больных двух групп исследования регистрировались только в отношении IL10 и HIF-1α: концентрация первого у пациентов с ишемической кардиомиопатией была повышенной, а второго, напротив, пониженной в отличие от их нормальных значений у больных только ИБС (см. табл. 2). При этом для содержания HIF-1α в крови обнаруживались статистически значимые отличия между группами больных, а для IL10 — близкие к таковым ( $p_2 = 0,060$ ).

С целью выявления факторов, влияющих на развитие ишемической кардиомиопатии при ИБС, был выпол-

нен многомерный факторный анализ в объединенной выборке больных. Среди 11 изученных переменных были выбраны 9: концентрация IL10, M-CSF, HIF-1α, галектина-2 и -9, содержание каждой из четырех субпопуляций моноцитов в крови. Концентрации IL4 и IFNγ в крови как параметры были исключены из данного анализа, поскольку имели нулевые значения у пациентов обеих групп исследования. В результате факторного анализа было установлено, что на развитие ишемической кардиомиопатии у больных ИБС влияют два фактора, первый из которых включает в себя содержание HIF-1α, переходных моноцитов и в меньшей степени промежуточных моноцитов в крови, определяя 34,88 % общей дисперсии выборки, а второй фактор — содержание IL10, галектина-2 и неклассических моноцитов в крови, определяя 30,92 % общей дисперсии выборки (факторные нагрузки переменных приведены в табл. 3).

**Дополнительные результаты исследования**

Анализ взаимосвязей между содержанием цитокинов и различных субпопуляций моноцитов в крови показал, что у пациентов обеих групп плазменная концентрация IL10 отрицательно коррелировала с численностью неклассических моноцитов ( $r = -0,65; p < 0,05$  и  $r = -0,62; p < 0,05$ ) и положительно — с долей переходных клеток ( $r = 0,65; p < 0,05$  и  $r = 0,66; p < 0,05$  соответственно) в крови. При этом в обеих группах больных обнаруживалась положительная связь количества переходных моноцитов в крови с концентрацией в плазме крови HIF-1α ( $r = 0,67; p < 0,05$  при ИБС и  $r = -0,63; p < 0,05$  при ИКМП). Кроме того, отмечались особенности взаимосвязей в группах исследования. Так, у пациентов с ишемической кардиомиопатией регистрировалась положительная корреляция содержания IL10 в крови с количеством классических ( $r = 0,68; p < 0,05$ ) и отрицательная — с долей промежуточных ( $r = -0,69; p < 0,05$ ) моноцитов, в другой группе аналогичные взаимоотношения устанавливались между уровнем M-CSF и числом классических и промежуточных клеток в крови ( $r = 0,51; p < 0,05$  и  $r = -0,50; p < 0,05$  соответственно).

**Нежелательные явления**

В ходе обследования у одного пациента из группы больных ИБС с ишемической кардиомиопатией была отмечена потеря сознания после взятия крови и у 2 пациентов из группы ИБС — пролонгированное незначительное кровотечение из области венопункции.

## Обсуждение

Установленные особенности субпопуляционного состава моноцитов крови у больных обеих групп могут быть обусловлены особенностями реагирования иммунной системы на атеросклеротический процесс. Атеросклероз коронарных артерий связан с реакцией иммунокомпетентных клеток на модифицированные липопротеины низкой плотности (м-ЛПНП), приобретающие свойства аутоантигенов, которые могут распознаваться scavenger-рецепторами моноцитов/макрофагов и дендритных клеток, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов при ИБС [10, 11]. Считается, что иммунную функцию взаимодействия с Т-лимфоцитами осуществляют промежуточные моноциты [6], в связи с чем, очевидно, их численность у больных ИБС без ишемической кардиомиопатии возрастает (см. табл. 1). У пациентов с ишемической кардиомиопатией численность данной субпопуляции моноцитов не изменялась, очевидно, в силу иммуносупрессии, поскольку наличие антигенного стимула у них не подлежит сомнению (атеросклероз коронарных артерий является обязательным критерием диагностики [9]). Следовательно, присутствие в крови м-ЛПНП должно было бы опосредовать накопление промежуточных моноцитов в крови, чего у пациентов с ишемической кардиомиопатией не отмечалось (см. табл. 1), указывая, по всей видимости, на дефект созревания этих клеток.

Предполагается, что дифференциация CD-фенотипа субпопуляций моноцитов происходит последовательно: классические формы созревают в промежуточные, а затем — в неклассические [12]. Полученная в настоящем исследовании отрицательная корреляция числа промежуточных моноцитов с долей классических клеток в крови у больных обеих групп свидетельствует о взаимопревращении этих клеток друг в друга и согласуется с данной точкой зрения. Несмотря на выявленную зависимость, содержание промежуточных моноцитов у больных ишемической кардиомиопатией оставалось в норме, сопровождаясь при этом снижением численности неклассических моноцитов в крови (см. табл. 1). Последние обеспечивают патрулирование эндотелия и способны элиминировать с поверхности сосудистой стенки окисленные липиды, погибшие клетки и патогены [6, 13]. Следовательно, у больных ишемической кардиомиопатией формируется дефицит моноцитов, выполняющих протективную функцию в отношении эндотелия. Неполноценность этого физиологического механизма при ишемической кардиомиопатии, очевидно, предрасполагает к фиксации липидов в стенке самых мелких коронарных артерий, которые обычно не поражаются атеросклерозом, поскольку в них отсутствуют высокие напряжения сдвига [14]. Вследствие дефицита неклассических моноцитов эти сосуды, вероятно, подвергаются атерогенезу, и ишемия миокарда приобретает уже не очаговый (как при ИБС), а распространенный характер, опосредуя развитие ишемической кардиомиопатии.

Обнаруженный дефицит  $IFN\gamma$ , IL4, M-CSF и галектина-2 в крови у больных обеих групп исследования (см. табл. 2) свидетельствует об угнетении адаптивного иммунитета при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза, поскольку первые два цитокина контролируют дифференцировку Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов [15], M-CSF и галектин-2 влияют на созревание макрофагов как антигенпрезентирующих клеток [16, 17]. При этом дефицит  $IFN\gamma$ , по данным литературы, характерен для хронической сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза, несмотря на

увеличение доли CD4+ Т-лимфоцитов у этих больных [18], что позволяет думать о патологии клеточного иммунитета при гипоксии.

Отсутствие признаков активации продукции HIF-1 $\alpha$  у больных обеих групп на фоне гипоксии, наличие которой при ИБС и ишемической кардиомиопатии не вызывает сомнений, можно объяснить формированием хронической, а не острой гипоксии. Показано, что содержание HIF-1 $\alpha$  в клетках и крови возрастает в ответ на быстрое уменьшение ее оксигенации, а после нескольких эпизодов гипоксического preconditionирования тканей оно нормализуется [19]. При хронической гипоксии синтез HIF переключается с HIF-1 на HIF-2 (обе молекулы при наличии общей субъединицы HIF- $\beta$  содержат различные субъединицы — HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  соответственно). Показано, что HIF-2 запускает долговременную адаптацию организма к гипоксии: активирует ангиогенез, ремоделирование тканей и др. [20, 21]. При этом накопление HIF-1 способствует синтезу провоспалительных цитокинов миелоидными клетками и подавляет созревание регуляторных Foxp3+ Т-клеток (Treg), обладающих иммуносупрессорной функцией [22]. Следовательно, обнаруженный в настоящем исследовании дефицит HIF-1 $\alpha$  у пациентов с ИКМП является, очевидно, результатом нарушений (в отличие от больных ИБС без ИКМП) механизмов внутриклеточного сигналинга при гипоксии, что, по всей видимости, индуцирует у них генерацию Treg и иммуносупрессию, что обосновывает новый взгляд на механизмы развития ишемической кардиомиопатии. На присутствие иммуносупрессии у пациентов с ишемической кардиомиопатией указывает высокое содержание в крови IL10 (см. табл. 2), который традиционно относится к противовоспалительным цитокинам, поскольку секретируется Treg, Th2- и В-лимфоцитами и угнетает функции макрофагов [23]. Последнее еще раз подтверждает недостаточность клеточного звена иммунитета при ишемической кардиомиопатии.

Установленную в ходе исследования у больных ИБС обеих групп отрицательную связь концентрации IL10 в крови с долей неклассических моноцитов и положительную — с числом переходных клеток можно интерпретировать как способность IL10 блокировать дифференциацию неклассических моноцитов из переходных их форм. Однако у больных ИБС концентрация IL10 в крови была в пределах нормы и, очевидно, не влияла на численность неклассических клеток, а у пациентов с ишемической кардиомиопатией она повышалась и опосредовала дефицит неклассических моноцитов в кровотоке (см. табл. 1). При этом в обеих группах больных обнаруживалась положительная корреляция количества переходных моноцитов в крови с плазменной концентрацией HIF-1 $\alpha$ , что позволяет предполагать способность этой молекулы усиливать элиминацию молодых форм моноцитов из костного мозга при гипоксии и подтверждается свойством HIF-1 $\alpha$  повышать миграционную способность миелоидных клеток [21].

Положительная связь содержания IL10 (при ишемической кардиомиопатии) и M-CSF (при ИБС без нее) с числом классических моноцитов и отрицательная — с долей промежуточных клеток в крови указывает, вероятно, на способность IL10 и M-CSF блокировать дифференциацию классических моноцитов в промежуточные формы. Между тем реципрокные изменения данных цитокинов в крови у лиц с различной патологией сердца (см. табл. 2) детерминировали особенности субпопуляционного состава моноцитов: дефицит M-CSF у больных ИБС, по-видимому, растормаживал дифференциацию классических моноцитов в промежуточные клетки, и численность

последних возрастала; у пациентов с ишемической кардиомиопатией, также имевших недостаточность М-CSF, эффект его, очевидно, не реализовывался в силу избытка IL10, который ингибировал этот процесс, и содержание данных субпопуляций моноцитов крови оставалось в пределах нормы.

Интерпретируя результаты многофакторного анализа и учитывая вышеописанные эффекты цитокинов, можно заключить, что в развитии ишемической кардиомиопатии при ИБС важную роль играют два фактора: фактор 1 — это нарушение адаптации к гипоксии (дефицит HIF-1 $\alpha$ ), обуславливающее достаточный пул переходных моноцитов, вероятно, за счет дефекта созревания промежуточных клеток; фактор 2 — это иммуносупрессия (избыток IL10), влекущая угнетение дифференциации неклассических моноцитов и недостаток галектина-2, который создает условия для нарушения созревания в тканях моноцитов в провоспалительные M1-макрофаги. При этом факторы по величине дисперсий практически равнозначны (см. табл. 3).

Анализируя цитокиновый спектр крови у обследованных пациентов как условие для поляризации дифференциации M1- или M2-макрофагов в тканях и принимая во внимание данные литературы, можно прогнозировать особенности этого процесса у больных с различными формами ишемии миокарда. Поскольку IL4 и галектин-9 способствуют созреванию M2-макрофагов, синтезирующих в больших количествах IL10, а IFN $\gamma$  и галектин-2 — образованию M1-клеток [6, 16, 24, 25], то недостаточность IL4 и нормальное содержание галектина-9 при дефиците IFN $\gamma$  и галектина-2 в крови у больных обеих групп (см. табл. 2) предрасполагают к преимущественной дифференциации M2-макрофагов как у больных ИБС, так и у пациентов с ишемической кардиомиопатией. При этом выраженность этих реакций, очевидно, больше при ишемической кардиомиопатии, так как у этих больных обнаруживается избыток IL10 в крови (см. табл. 2).

### Ограничения исследования

Результаты проведенного исследования могут быть ограничены клиническим статусом больных, т.к. полученные данные справедливы для больных ИБС с гемодинамически значимым многососудистым поражением магистральных коронарных артерий, которое требует проведения коронарного шунтирования, и поэтому у пациентов в начальной стадии ИБС с уже имеющейся или только формирующейся ишемией установленные в настоящем исследовании отличия могут еще не обнаруживаться, что требует дальнейших исследований. Не исключено, что ограничения могут касаться региона проживания и национальной принадлежности больных ИБС, т.к. результаты получены для лиц европеоидного происхождения, проживающих преимущественно в Сибирском федеральном округе. Следует отметить небольшой (ввиду редкой встречаемости патологии) объем выборки больных ИБС с ишемической кардиомиопатией; последующее накопление данных позволит получить достоверные различия для содержания IL10 и неклассических моноцитов в крови не только по сравнению с нормой (как в настоящем исследовании), но и между группами пациентов.

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в литературе имеются фрагментарные сведения о роли иммунорегу-

ляторных молекул в механизмах нарушения дифференциации моноцитов при ишемической кардиомиопатии: есть немногочисленные данные о патогенезе, рассматривающие в качестве патогенетического фактора развития заболевания нарушение иммунорегуляторных механизмов ремоделирования миокарда, и об иммуносу-прессорном влиянии хронической гипоксии, но в обоих случаях без описания участия субпопуляций моноцитов в этом процессе. С другой стороны, в литературе достаточно информации о субпопуляциях моноцитов и нарушении их дифференциации при ИБС, но отсутствуют данные для ишемической кардиомиопатии и плохо описана роль цитокинов в этом процессе. В целом патогенез ишемической кардиомиопатии до конца еще не изучен и, в частности, остается нерешенной проблема участия различных субпопуляций моноцитов в развитии этого заболевания, неизвестна роль цитокинов в их дифференциации.

Настоящее исследование показало, что важным патогенетическим фактором развития ишемической кардиомиопатии является нарушение (возможно, предшествующее) адаптации клеток организма пациента к гипоксии. Последняя возникает при хронической сердечной недостаточности вследствие атеросклероза сосудов сердца и вызывает у больных ишемической кардиомиопатией гипопродукцию HIF-1 $\alpha$ , вероятно, вследствие смещения этого процесса в пользу гиперпродукции HIF-2 $\alpha$ , который индуцирует выраженную иммуносупрессию с установленным нами избытком IL10 в крови. Данный цитокин, по результатам корреляционного анализа, угнетает дифференцировку неклассических моноцитов в крови, дефицит которых, очевидно, обуславливает недостаточную протекцию сосудистого эндотелия, и атеросклероз коронарных сосудов становится распространенным, что объясняет формирование ишемии.

В перспективе установленные отличия по сравнению с нормой для содержания неклассических и промежуточных моноцитов, IL10 и HIF-1 $\alpha$  в крови у больных ИБС могут стать основой для ранней диагностики ишемической кардиомиопатии, а также для прогнозирования ее развития у больных ИБС, что требует дальнейшего проспективного когортного исследования. Кроме того, знание о взаимосвязи концентрации цитокинов с численностью субпопуляций моноцитов позволит активно управлять дифференциацией этих клеток посредством антицитокиновой терапии у больных с ишемической кардиомиопатией с целью нормализации медиаторного спектра крови и восстановления пула неклассических моноцитов.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 18-015-00160/19), Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7) и для молодых докторов наук (МД-2788.2019.7).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов:** Чумакова С.П. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка результатов и их интерпретация, написание и форматирование рукописи; Шипулин В.М. — формирование идеи исследования, кон-

сультирование соавторов по кардиологическим вопросам, интерпретация результатов; Уразова О.И. — материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов, участие в написании текста рукописи; Погонченкова Д.А. — взаимодействие с пациентами и здоровыми донорами, обеспечение забора биоматериала, анализ медицинских карт больных; Винс М.В. — пробоподготовка биоматериала, выполнение метода проточной цитометрии, анализ литературы; Пряхин А.С. — взаимодействие с пациентами, обеспечение

забора биоматериала, консультирование соавторов по кардиологическим вопросам; Колобовникова Ю.В. — выполнение метода иммуноферментного анализа; Чурина Е.Г. — консультирование соавторов по иммунологическим аспектам исследования; Новицкий В.В. — консультирование соавторов по гематологическим и патофизиологическим аспектам исследования, корректировка текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gavriush AS, Paukov VS. *Ишемическая кардиомиопатия*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 536 с. [Gavriush AS, Paukov VS. *Ishemicheskaya kardiomiopatiya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 536 p. (In Russ).]
- Guddeti RR, Matsuo Y, Matsuzawa Y, et al. Ischemic cardiomyopathy is associated with coronary plaque progression and higher event rate in patients after cardiac transplantation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001091. doi: 10.1161/JAHA.114.001091.
- Kwon DH, Obuchowski NA, Marwick TH, et al. Jeopardized myocardium defined by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging predicts survival in patients with ischemic cardiomyopathy: impact of revascularization. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e009394. doi: 10.1161/JAHA.118.009394.
- Kaya Z, Leib C, Katus HA. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction. *Circ Res*. 2012;110(1):145–158. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243360.
- Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, et al. Dysfunctional and proinflammatory regulatory T-lymphocytes are essential for adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(2):206–221. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036065.
- Rojas J, Salazar J, Martínez MS, et al. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis. *Scientifica (Cairo)*. 2015;2015:851252. doi: 10.1155/2015/851252.
- Ziegler-Heitbrock L. Blood monocytes and their subsets: established features and open questions. *Front Immunol*. 2015;6:423. doi: 10.3389/fimmu.2015.00423.
- Boyette LB, Macedo C, Hadi K, et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176460. doi: 10.1371/journal.pone.0176460.
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):210–218. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01738-7.
- Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого // *Иммунология*. — 2014. — Т.35. — №2. — С. 95–102. [Potapnev MP. Autophagy, apoptosis, necrosis and immune recognition of self and nonself. *Immunologiya*. 2014;35(2):95–102. (In Russ).]
- Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., и др. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т.16. — №4. — С. 260–268. [Chumakova SP, Urazova OI, Shipulin VM, et al. Cytokines as inducers of post-perfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):260–268. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268.
- Wacleche VS, Tremblay CL, Routy JP, Ancuta P. The biology of monocytes and dendritic cells: contribution to HIV pathogenesis. *Viruses*. 2018;10(2):65. doi: 10.3390/v10020065.
- Dutta P, Nahrendorf M. Monocytes in myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(5):1066–1070. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304652.
- Лилли Л.С. *Патофизиология сердечно-сосудистой системы* / Под ред. Л.С. Лилли; пер. с англ. 4-е изд., испр. и перераб. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2016. — 735 с. [Lilly LS. *Pathophysiology of the cardiovascular system*. Ed by LS Lilly; transl. from English. 4th revised and updated. Moscow: Binom. Knowledge laboratory; 2016. 735 p. (In Russ).]
- Gagliani N, Huber S. Basic aspects of T-helper cell differentiation. T-cell differentiation: methods and protocols. *Methods Mol Biol*. 2017;1514:19–30. doi: 10.1007/978-1-4939-6548-9\_2.
- Yıldırım C, Vogel DY, Hollander MR, et al. Galectin-2 induces a proinflammatory, anti-arteriogenic phenotype in monocytes and macrophages. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124347. doi: 10.1371/journal.pone.0124347.
- Singhal A, Subramanian M. Colony stimulating factors (CSFs): complex roles in atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154190. doi: 10.1016/j.cyt.2017.10.012.
- Cappuzzello C, Di Vito L, Melchionna R, et al. Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5, IL-7, and IFN- $\gamma$  in patients with chronic heart failure. *J Transl Med*. 2011;9:28. doi: 10.1186/1479-5876-9-28.
- Wan DY, Zhang Z, Yang HH. Cardioprotective effect of miR-214 in myocardial ischemic preconditioning by down-regulation of hypoxia inducible factor 1, alpha subunit inhibitor. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2015;61(2):1–6.
- Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci*. 2012;37(9):364–372. doi: 10.1016/j.tibs.2012.06.004.
- Lin N, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation. *J Clin Invest*. 2016;126(10):3661–3671. doi: 10.1172/JCI84426.
- Hsiao HW, Hsu TS, Liu WH, et al. Deltex1 antagonizes HIF-1 $\alpha$  and sustains the stability of regulatory T cells in vivo. *Nat Commun*. 2015;6:6353. doi: 10.1038/ncomms7353.
- Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // *Сибирский медицинский журнал*. — 2012. — Т.115. — №8. — С. 5–7. [Serebrennikova SN, Seminsky IZh, Semenov NV, Guzovskaya EV. Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012;115(8):5–7. (In Russ).]
- Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol*. 2019;106(2):345–358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
- Enninga EA, Nevala WK, Holtan SG, et al. Galectin-9 modulates immunity by promoting Th2/M2 differentiation and impacts survival in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(5):429–441. doi: 10.1097/CMR.0000000000000281.



## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чумакова Светлана Петровна**, д.м.н., профессор кафедры [*Svetlana P. Chumakova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 634034, Томск, ул. Учебная, д. 39, тел.: +7 (3822) 901-101 доб. 1742; e-mail: chumakova\_s@mail.ru, SPIN-код: 7536-2834, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

**Шипулин Владимир Митрофанович**, д.м.н., профессор [*Vladimir M. Shipulin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, SPIN-код: 3867-5360, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

**Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Olga I. Urazova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: urazova72@yandex.ru, SPIN-код: 9696-4110, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

**Погонченкова Дарья Александровна** [*Darya A. Pogonchenkova*]; e-mail: azarova\_d\_a@mail.ru, SPIN-код: 4141-9068, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5903-3662>

**Винс Мария Васильевна** [*Maria V. Vince*]; e-mail: wmw\_1991@mail.ru, SPIN-код: 8198-5676, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3076-4910>

**Пряхин Андрей Сергеевич** [*Andrew S. Pryakhin*]; e-mail: andrew.prk@mail.ru, SPIN-код: 9716-9356, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-8091>

**Колобовникова Юлия Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры [*Yulia V. Kolobovnikova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru, SPIN-код: 3638-1577, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

**Чурина Елена Георгиевна**, д.м.н., профессор кафедры [*Elena G. Churina*, MD, PhD, Professor]; e-mail: Lena1236@yandex.ru, SPIN-код: 9804-5093, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-9921>

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vyacheslav V. Novitskiy*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru, SPIN-код: 7160-6881, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-8370>