

CD68 И СТАБИЛИН-1 ПОЗИТИВНЫЕ МАКРОФАГИ В ПОСТИНФАРКТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДАГомбожапова А. Э.^{1,2}, Роговская Ю. В.^{1,2}, Ребенкова М. С.^{1,2}, Кжышковская Ю. Г.^{2,4}, Рябов В. В.^{1,2,3}

Цель. Транслировать экспериментальные знания о субпопуляциях сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда в клинические.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной с фатальным инфарктом миокарда (ИМ) I типа. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от срока наступления летального исхода. Помимо рутинного патогистологического анализа, был проведен иммуногистохимический анализ макрофагальной инфильтрации. В качестве маркера клеток макрофагальной линии мы использовали CD68, стабиллин-1 был использован как биомаркер M2 макрофагов.

Результаты. Количество CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта возрастало и достигало пика в регенераторную фазу и не уменьшалось на поздней стадии. В периинфарктной области количество CD68+ макрофагов увеличивалось в фазу воспаления, достигало пика в течение фазы репарации и не уменьшалось на поздней стадии, в то время как число стабиллин-1+ макрофагов возрастало в регенераторную фазу и далее также оставалось неизменным. По результатам множественного регрессионного анализа, предложены модели, в которых выявлена взаимосвязь между степенью инфильтрации макрофагов и клиническими маркерами течения ИМ.

Заключение. Наша работа транслирует результаты экспериментальных исследований субпопуляций сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда в клинические условия. Мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда, напоминающий таковой у мышей. Степень интенсивности стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации увеличивалась в фазу регенерации. Выявлено наличие сильной положительной корреляции между числом стабиллин-1+ макрофагов и фазой течения ИМ, что создает основу для использования стабиллина-1 в качестве диагностического биомаркера M2 макрофагов у больных с ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, макрофаги, биомаркеры, стабиллин-1.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия; ³ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; ⁴Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия.

Гомбожапова А. Э.* — аспирант и врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Роговская Ю. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Ребенкова М. С. — м.н.с. клинико-диагностической лаборатории, м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Кжышковская Ю. Г. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, профессор кафедры кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gombozhapova@gmail.com

ЗИ — зона инфаркта, ИМ — инфаркт миокарда, ОЗ — зона, отдаленная от инфаркта, ПЗ — периинфарктная зона, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 27.03.2017
Рецензия получена 25.04.2017
Принята к публикации 30.04.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 11 (151): 56–61
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-56-61>

CD68 AND STABILIN-1 POSITIVE MACROPHAGES IN POSTINFARCTION MYOCARDIAL REGENERATIONGombozhapova A. E.^{1,2}, Rogovskaya Yu. V.^{1,2}, Rebenkova M. S.^{1,2}, Kzhyshkovskaya Yu. G.^{2,4}, Ryabov V. V.^{1,2,3}

Aim. Translation of experimental data on cardiac macrophages populations in postinfarction cardiac regeneration, into clinical practice.

Material and methods. In the study, 41 patients included, with fatal myocardial infarction (MI) type 1. All patients were selected to 4 groups according to fatal outcome timing. Together with routine pathohistology, immune histochemistry was done, on macrophageal infiltration. As the markers of macrophagal line we used CD68; stabilin-1 was used for M2 macrophages.

Results. The amount of CD68+ and stabilin-1+ macrophages in infarction zone increased and reached the peak in regenerative phase, and did not decline at later stage. In peri-infarction area the amount of CD68+ macrophages increased during inflammatory phase, reached peak at reparation phase and did not change anymore either. By the results of multiple regression, the model was proposed, showing interrelations between the grade of macrophage infiltration and clinical markers of MI course.

Conclusion. Our study translates experimental results on cardiac macrophages subpopulations in postinfarction cardiac regeneration into clinical area. We observed

a biphasic response of cardiac macrophages on acute ischemia, similar of that in mice. The grade stabilin-1+ macrophagal infiltration intensity increased at regeneration phase. There was significant strong positive correlation of the numbers of stabilin-1+ macrophages and MI course phase, that underlies potential application of stabilin-1 as diagnostic biomarker of M2 macrophages in MI patients.

Russ J Cardiol 2017, 11 (151): 56–61
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-56-61>

Key words: myocardial infarction, cardiac remodelling, macrophages, biomarkers, stabilin-1.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of RAS, Tomsk; ²National Research Tomsk State University, Tomsk; ³Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia; ⁴University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.

Инфаркт миокарда (ИМ) и развивающаяся вследствие его сердечная недостаточность (СН) остаются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Применение современных методов лечения ИМ привело не только к снижению

смертности, но и к увеличению числа больных с СН. Необходимость углубления знаний о патофизиологии развития СН, которые могли бы внести вклад в профилактику и лечение, дала толчок к развитию новых подходов по изучению возможности восста-

новления инфарктированного миокарда [1, 2]. Регенерация миокарда стала одним из наиболее многообещающих направлений в профилактике развития неблагоприятного ремоделирования сердца.

Моноциты/макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную [3, 4]. Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в миокарде в ответ на ишемию [3]. Провоспалительные М1 макрофаги преобладали в ранней фазе постинфарктного ремоделирования сердца (с 1-го по 4-й день ИМ), в то время как противовоспалительные М2 макрофаги преобладали в течение фазы разрешения воспаления (с 4-го по 10-й день ИМ). Похожий двухфазный ответ моноцитов периферической крови наблюдался у пациентов с ИМ [5]. Таким образом, было показано, что макрофаги участвуют в различных биологических функциях, играя двоякую роль в процессе восстановительной регенерации миокарда. Также макрофаги, помимо различия в выполняемых функциях, обладают свойством пластичности, которое позволяет им изменять свой фенотип и функции в ответ на сигналы микроокружения [6].

Многообразие фенотипов моноцитов/макрофагов требует дальнейшего изучения и стандартизации [7]. Молекулярные биомаркеры моноцитов/макрофагов, известные на сегодняшний день, продемонстрировали широкие диагностические возможности [8]. Эти биомаркеры позволяют более детально охарактеризовать ту или иную субпопуляцию клеток и предоставляют базу для внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях моноцитов/макрофагов, в клиническую практику. Одним из новых и интересных маркеров М2 макрофагов является стабиллин-1. Целью настоящего исследования являлось транслирование экспериментальных данных о субпопуляциях сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда в клинические.

Материал и методы

В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от ИМ I типа в 2013–2014 гг. Критериями исключения являлись ИМ II–V типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти пациента.

Аутопсия проводилась на базе патологоанатомического отделения. С парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего иммуногистохимического исследования. В каждом случае проводился забор от трёх до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено двадцать

срезов. Срезы фиксировались на стёклах с полилизинным покрытием (по два среза на одно стекло); при этом один из срезов в каждом стекле использовался для отрицательного контроля.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на универсальном прямом исследовательском микроскопе. Локализация и давность ИМ определяли рутинным гистопатологическим анализом. Исследовали образцы инфарктированного миокарда, периинфарктных зон и областей, отдаленных от инфаркта. Пациенты разделены по группам в зависимости от наступления летального исхода: 1-я группа — умершие в течение первых суток; 2-я — умершие в течение 24–72 часов; 3-я группа — умершие на 4–10-е сутки; и 4-я группа — на 11–21-е сутки.

Помимо гистопатологического исследования, оценка макрофагальной инфильтрации произведена иммуногистохимией. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, а в качестве маркера М2 макрофагов — стабиллин-1 [9]. Исследование миокарда проводили с помощью набора мышинных моноклональных антител к CD68 и кроличьих поликлональных антител к стабиллин-1. Применяли систему визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза-3,3'-диаминобензидин). Количественный анализ проводился двумя независимыми исследователями. Количество CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов подсчитано в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне отдаленной от ИМ. Каждая область оценивалась в 20 случайных полях зрения (микрофотографии $\times 630$).

Обработка данных выполнялась с использованием пакета программ “Statistica 10.0”. Применялись методы описательной статистики, ранговый анализ, вариация по Краскелу-Уоллису, корреляционный анализ по Спирмену и множественный регрессионный анализ. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Результаты иммуногистохимического анализа представлены в таблице 2.

В инфарктной зоне интенсивность CD68+ и стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации в течение воспалительной фазы была ниже, чем в фазе регенерации. Количество CD68+ ($p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,01$) и стабиллин-1+ ($p_{1-3} = 0,009$; $p_{2-3} = 0,001$) макрофагов в зоне инфаркта значительно возрастало и достигало пика в регенераторную фазу (с 4-го по 10-й день ИМ). На более поздних сроках ИМ (11–21 сутки) содержание CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов по-прежнему оставалось высоким (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Количество пациентов, n	41	13 (32%)	11 (27%)	9 (21%)	8 (20%)
Возраст, года	74±10	73±10	72±9	74±11	78±11
Мужской пол	17 (41%)	5 (38%)	4 (36%)	5 (55%)	3 (37%)
ИМпST	36 (89%)	12 (92%)	11 (100%)	8 (89%)	5 (62%)*
Локализация инфаркта					
Передний ИМ	13 (32%)	5 (39%)	6 (55%)	1 (11%) [†]	1 (12,5%)
Задний ИМ	10 (24%)	2 (15%)	4 (36%)	3 (33%)	1 (12,5%)
Циркулярный ИМ	18 (44%)	6 (46%)	1 (9%) [§]	5 (56%) [†]	6 (75%)*
Факторы риска ИБС					
Сахарный диабет	10 (24%)	3 (23%)	2 (18%)	2 (22%)	3 (38%)
Гипертоническая болезнь	38 (93%)	13 (100%)	10 (91%)	7 (78%)	8 (38%)
Ожирение	12 (29%)	4 (31%)	4 (36%)	3 (33%)	1 (13%)
Дислипидемия	10 (24%)	0	3 (27%)	2 (22%)	1 (13%)
Курение	12 (29%)	2 (15%)	4 (36%)	4 (44%)	2 (25%)
Семейный анамнез ССЗ	3 (7%)	0	1 (9%)	2 (22%)	0
Наличие в анамнезе					
Нарушения ритма сердца	6 (15%)	0	1 (9%)	1 (11%)	4 (50%) [‡]
ХСН	21 (51%)	2 (15%)	7 (64%)	6 (67%)	6 (75%)
ХОБЛ	15 (36%)	7 (54%)	4 (36%)	1 (11%) [†]	3 (37%)
МКБ	5 (12%)	1 (8%)	0	4 (44%)	0
Хроническая болезнь почек	17 (41%)	1 (8%)	6 (56%)	8 (89%)	2 (25%)
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%					
Ствол ЛКА	5 (12%)	2 (15%)	1 (9%)	0	2 (25%)
ПНА	16 (39%)	3 (23%)	4 (36%)	4 (44%)	5 (62,5%)
ОА	14 (34%)	2 (15%)	3 (27%)	4 (44%)	5 (62,5%) [#]
ПКА	12 (29%)	3 (23%)	1 (8%)	3 (33%)	5 (62,5%)*
Осложнения ИМ					
ОСН при поступлении	29 (71%)	12 (92%)	6 (55%) [§]	7 (78%)	4 (50%) [#]
Аневризма ЛЖ	11 (27%)	1 (8%)	4 (36%)	3 (33%)	3 (37,5%)
Рецидив ИМ	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	3 (33%)	5 (62,5%) [‡]
Постинфарктная стенокардия	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	2 (22%)	6 (75%) [‡]
Причина смерти					
Кардиогенный шок	32 (78%)	10 (77%)	6 (55%)	9 (100%) [†]	7 (88%)
Разрыв миокарда	6 (15%)	2 (15%)	4 (36%)	0 [†]	0*
Аритмогенный шок (ФЖ)	3 (7%)	1 (4%)	1 (9%)	0	1(12,5%)

Примечания: Данные представлены в количественном и процентном выражении или в виде M±SD. * — p<0,05 — различие между второй и четвертой группой, † — p<0,05 — различие между второй и третьей группой, § — p<0,05 — различие между первой и второй группой, ‡ — p<0,05 — отличие от других групп, † — p<0,05 — различие между первой и третьей группой, # — p<0,05 — различие между первой и четвертой группой.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОА — огибающая артерия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В перинфарктной зоне количество CD68+ макрофагов начинало увеличиваться в воспалительную фазу (24–72 часа от начала ИМ; p₁₋₂=0,024), достигало пика с 4-го по 10-й день ИМ (p₁₋₃=0,009) и незначительно уменьшалось на более поздних сроках. В то же время, содержание стабиллин-1+ макрофагов в перинфарктной области оставалось неиз-

менным в течение фазы воспаления, увеличивалось в регенераторную фазу (p₁₋₂=0,02; p₁₋₃=0,02) и не значимо изменялось на поздних сроках инфаркта.

Выявлена зависимость количества CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов с фазой течения ИМ. Количество CD68+ макрофагов коррелировало с фазой ИМ следующим образом. Сильная положительная связь

Иммуногистохимический анализ сердечных макрофагов у пациентов с ИМ

Показатель	Группа 1 n=13	Группа 2 n=11	Группа 3 n=9	Группа 4 n=8
CD68+ макрофаги в зоне инфаркта	102,69±112,38	154,90±210,73	505,78±417,43 ^{††}	465,50±247,48 ^{§†}
Стабилин-1+ макрофаги в зоне инфаркта	4,31±10,77	1,0±2,49	232,0±253,87 ^{††}	236,0±254,85 ^{§†}
CD68+ макрофаги в периинфарктной зоне	58,92±52,96	95,0±64,16*	179,89±110,20 [†]	158,25±97,73 [§]
Стабилин-1+ макрофаги в периинфарктной зоне	2,38±4,21	0,64±0,81*	51,11±56,05 [†]	40,38±40,83 ^{§†}
CD68+ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	60,84±53,26	65,45±35,17	127,89±83,03 [†]	88,17±36,92
Стабилин-1+ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	2,54±4,89	1,63±2,91	17,0±21,77 [†]	6,0±9,36

Примечания: Данные представлены в виде M±SD. * — p<0,05 — различие между группой 1 и 2, † — p<0,05 — различие между группой 1 и 3, § — p<0,05 — различие между группой 1 и 4, † — p<0,05 — различие между группой 2 и 3, † — p<0,05 — различие между группой 2 и 4.

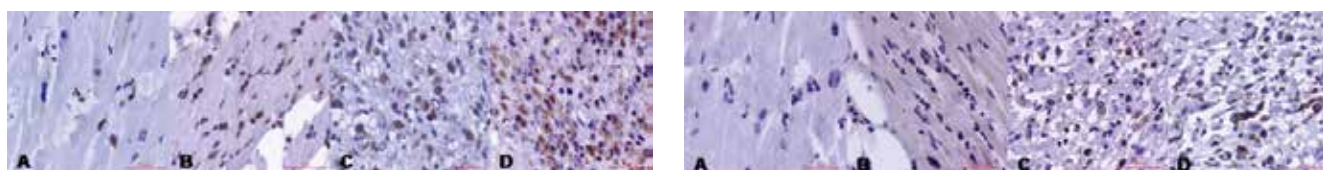


Рис. 1. Динамика сердечных CD68+ (a) и стабилин-1+ (b) макрофагов в зоне ИМ, иммуногистохимия, scale-bar 50 μ m. А — группа 1, В — группа 2, С — группа 3, D — группа 4.

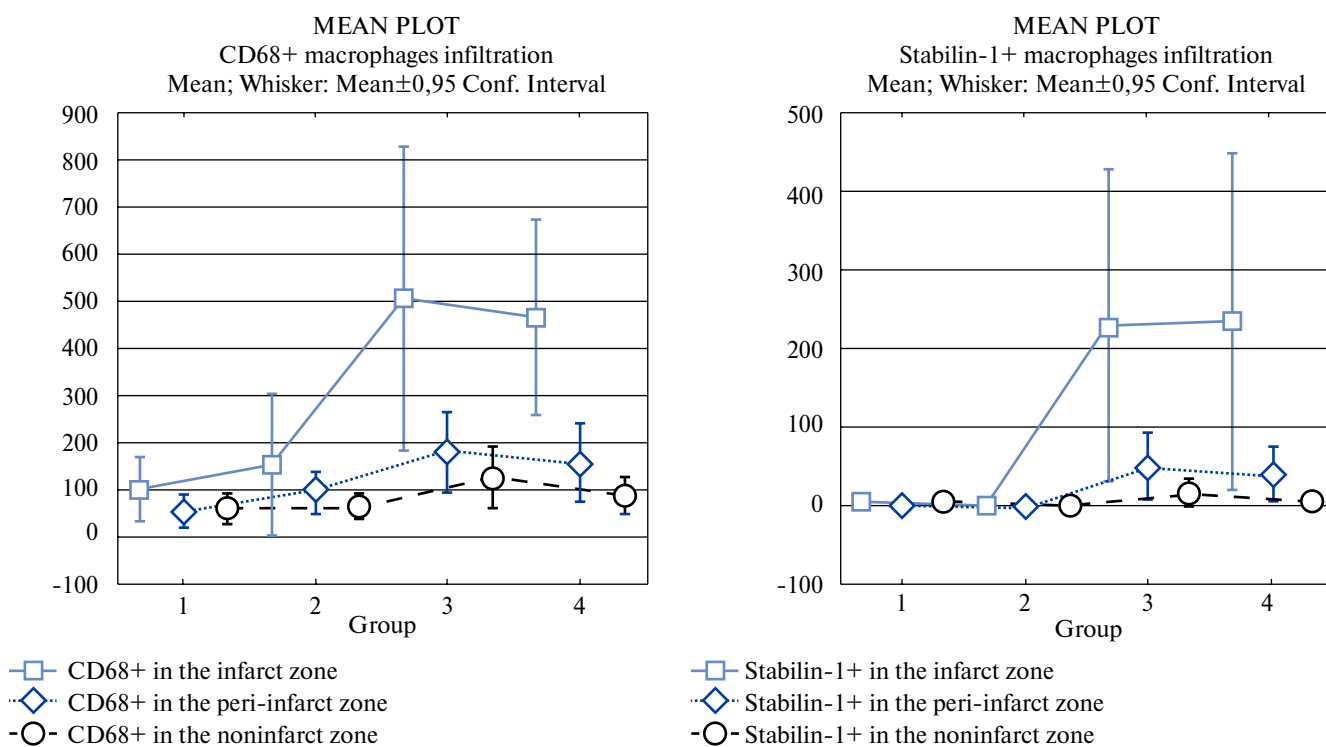


Рис. 2. CD68+ и стабилин-1+ макрофаги в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта. Infarct area — зона инфаркта, peri-infarct area — периинфарктная зона, non-infarct area — зона, отдаленная от инфаркта.

обнаружена в зоне инфаркта ($R=0,67$; $p=0,001$) и умеренная положительная связь в периинфарктной области ($R=0,55$; $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь наблюдалась и в динамике стабилин-1+ макрофагов (для зоны инфаркта: $R=0,6$, $p<0,001$; для периинфарктной зоны: $R=0,42$, $p=0,007$).

Анализ макрофагальной инфильтрации показал, что в начале фазы воспаления количество CD68+ макрофагов было значительно выше в зоне инфаркта (ЗИ), чем в периинфарктной зоне (ПИ), $p=0,002$, и зонах, отдаленных от инфаркта (ОЗ), $p=0,016$. В течение регенераторной фазы помимо сходной тен-

денции ($p_{\text{зи-пз}}=0,007$ and $p_{\text{зи-о3}}=0,011$), отмечалось дальнейшее увеличение количества CD68+ клеток. Далее, на 10-й день ИМ и позднее, содержание CD68+ макрофагов в зоне инфаркта снижалось, но оставалось выше, чем в периинфарктной области ($p_{\text{зи-пз}}=0,018$) и отдаленных участках ($p_{\text{пз-о3}}=0,028$). Также на поздних сроках ИМ количество CD68+ клеток в периинфарктной зоне превышало их количество в участках, отдаленных от инфаркта ($p_{\text{пз-о3}}=0,028$) (рис. 2).

Отличная динамика наблюдалась в количестве стабиллин-1+ макрофагов. В течение воспалительной фазы содержание стабиллин-1+ макрофагов не изменялось. Количество стабиллин-1+ макрофагов увеличивалось в регенераторной фазе и было значимо выше в инфарцированном миокарде, чем в периинфарктной ($p_{\text{зи-пз}}=0,011$) и отдаленной от инфаркта зонах ($p_{\text{зи-пз}}=0,012$). На 11-28-й день течения ИМ интенсивность стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта оставалась неизменной и была выше таковой в других зонах ($p_{\text{зи-пз}}=0,028$ и $p_{\text{зи-пз}}=0,043$). Помимо этого, содержание стабиллин-1+ клеток в периинфарктной области было выше, чем в отдаленных от инфаркта участках ($p_{\text{пз-о3}}=0,018$) (рис. 2).

По результатам множественного регрессионного анализа, предложены модели, в которых выявлена взаимосвязь между степенью инфильтрации макрофагов и клиническими маркерами течения ИМ. Выявлена связь частоты развития рецидива ИМ со следующими независимыми переменными ($R=0,73$, $p=0,00013$): сутки от развития ИМ ($b=0,46$), циркулярный ИМ ($b=-0,03$), хроническая болезнь почек ($b=0,22$), постинфарктная стенокардия ($b=0,42$) и количество стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта ($b=-0,36$). Также обнаружена корреляция ($R=0,76$, $p=0,00002$) частоты развития постинфарктной стенокардии и таких независимых переменных, как сутки от развития ИМ ($b=0,32$), циркулярный ИМ ($b=0,15$), хроническая болезнь почек ($b=-0,24$), рецидив ИМ ($b=0,37$) и количество стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта ($b=0,31$). Частота рецидива ИМ ($R=0,54$, $p=0,008$) и постинфарктной стенокардии ($R=0,52$, $p=0,01$) коррелировала с количеством стабиллин-1+ макрофагов: в зоне инфаркта ($b=-0,02$ и $b=0,39$, соответственно), периинфарктной зоне ($b=0,74$ и $b=0,41$) и участках, отдаленных от инфаркта ($b=-0,71$ и $b=-0,62$).

Обсуждение

Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в миокарде в ответ на ишемию [3]. Благополучное течение процесса заживления инфарцированного миокарда требовало координированного двухфазного

ответа клеток иммунной системы. Похожая двухфазная реакция моноцитов периферической крови наблюдалась у пациентов с ИМ [5]. В раннем периоде ИМ возрастало количество воспалительных CD16-моноцитов, которое достигало пика на день 2,6. Далее наблюдалось повышение CD16+ моноцитов, имеющее пик в регенераторную фазу на день 4,8. В настоящей работе мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда. Эта реакция напоминала таковую у мышей, однако не была идентичной. Различие заключалось в выраженной продолжительной CD68+ и стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации на протяжении позднего срока ИМ, в то время как в экспериментальной модели количество репаративных Ly-6C^{low} макрофагов уменьшалось к 9-10-му дню ИМ. Данный факт может быть результатом различий между экспериментальной моделью, полученной на животных, и исследованием, проведенным на клиническом материале, однако, нельзя исключить возможность того, что подобный ответ был вызван другими факторами, такими как продолжающаяся ишемия, обширное повреждение миокарда, сопутствующая патология.

M2 макрофаги выполняют противовоспалительные функции и создают условия для процессов заживления повреждений и регенерации. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к неконтролируемой активации M2 макрофагов и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Возможно, в нашем исследовании, мы наблюдали неблагоприятный "сценарий" чрезмерной активации M2 макрофагов на поздних сроках ИМ.

Молекулярные биомаркеры моноцитов/макрофагов, известные на сегодняшний день, продемонстрировали широкие диагностические возможности [8]. Одним из новых и интересных маркеров M2 макрофагов является стабиллин-1 [9]. M2 макрофаги, экспрессируя стабиллин-1, принимают участие в процессе деградации ацетилированных липопротеинов низкой плотности и гликопротеина SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), являющегося универсальным регулятором процессов репарации, ангиогенеза и тканевого ремоделирования. Экспрессия стабиллина-1 была обнаружена на опухоли-ассоциированных макрофагах у мышей и больных меланомой, лимфомой, глиобластомой, инсулиномой и раком молочной железы [9]. Исследования, посвященные роли стабиллина-1 в сердечно-сосудистой патологии, не так многочисленны. Высокая экспрессия стабиллина-1 была обнаружена на поверхности циркулирующих моноцитов у больных с нарушениями обмена липидов [10]. Увеличение количества стабиллин-1+ макрофагов ассоциировалось с развитием обширных зон интерстициального фиброза

у больных хронической СН и механической поддержкой левого желудочка [9]. Однако экспрессия и функциональная роль стабиллина-1 в процессе постинфарктной регенерации миокарда еще не изучена. В пилотном исследовании мы подтвердили наличие стабиллин-1+ M2 макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом ИМ, что позволило продолжить дальнейшее изучение этого биомаркера [11]. Результаты представленной работы, а именно, увеличение содержания стабиллин-1+ макрофагов в инфарктированной зоне в течение фазы регенерации и обнаружение сильной положительной связи между количеством стабиллин-1+ макрофагов в зоне инфаркта и фазой течения ИМ, создают основу для использования стабиллина-1 в качестве диагностического биомаркера M2 макрофагов у больных ИМ. Помимо этого, данные множественного регрессионного анализа показали взаимосвязь количества стабиллин-1+ макрофагов

не только с областью и фазой течения ИМ, но и рядом постинфарктных осложнений.

Заключение

Мы впервые оценили динамику сердечных CD68+ и стабиллин-1+ макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные знания о субпопуляциях сердечных макрофагов в клинические. Нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда, напоминающий таковой у мышей, а также предложено использование стабиллина-1 в качестве диагностического биомаркера M2 макрофагов у больных ИМ. Полученные результаты подтверждают перспективность разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях моноцитов/макрофагов, в клиническую практику.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01268.

Литература

1. Snyder RJ, Lantis J, Kirsner RS, et al. Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen* 2016; 24: 613-29.
2. Gombozhapova A, Rogovskaya Yu, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *Journal of Biomedical Science* 2017; 24: 13. <https://biomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0322-3>
3. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med* 2007; 204: 3037-47.
4. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YV, et al. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya* 2016; 37: 305-12. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология* 2016; 37: 305-12.
5. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 130-38.
6. Troidl C, Mollmann H, Nef H, et al. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 3485-96.
7. Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res* 2013; 112: 1624-33.
8. Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A, et al. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology* 2012; 217: 476-82.
9. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal* 2010; 10: 2039-53.
10. Gratchev A, Ovsy I, Manousaridis I, et al. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 5859-64.
11. Gombozhapova AE, Rogovskaya YV, Rebenkova MS, et al. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction. *The Siberian Medical Journal* 2016; 31: 100-3 (In Russ.) Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С. и др. Стабиллин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал (Томск)* 2016; 31: 100-3.