

ЦИТОКИНЫ И HIF-1 α КАК ФАКТОРЫ ДИСРЕГУЛЯЦИИ МИГРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МОНОЦИТАРНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

РЕЗЮМЕ

Денисенко О.А.^{1,2},
Чумакова С.П.¹,
Уразова О.И.^{1,3},
Шипулин В.М.^{1,4},
Пряхин А.С.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

² ОГБУЗ «Томский региональный центр крови» (634045, г. Томск, ул. Вершинина, 45, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» (634050, г. Томск, пр. Ленина, 40, Россия)

⁴ Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Денисенко Ольга Анатольевна,
e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru

Актуальность. Ангиогенная эндотелиальная дисфункция и прогениторные эндотелиальные клетки (ПЭК) при ишемической кардиомиопатии (ИКМП) изучены недостаточно.

Цель. Установить характер изменений цитокинового профиля и HIF-1 α в крови и костном мозге, ассоциированный с нарушением дифференцировки моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов (CD14⁺VEGFR2⁺) в костном мозге и их миграции в кровь, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ИКМП.

Методы. Проведено одномоментное, одноцентровое, наблюдательное исследование случай-контроль с участием 74 больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (30 и 44 человек соответственно), и 25 здоровых доноров. У больных ИБС получали костный мозг во время операции коронарного шунтирования, периферическую кровь – до операции. У здоровых доноров забирали периферическую кровь. В костном мозге и крови определяли численность CD14⁺VEGFR2⁺ методом проточной цитофлуориметрии; концентрацию IL-6, TNF- α , M-CSF, GM-CSF, MCP-1 и HIF-1 α – методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено высокое содержание CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в крови у больных ИБС без кардиомиопатии относительно пациентов с ИКМП на фоне сопоставимого количества этих клеток в миелоидной ткани. Вне зависимости от наличия ИКМП в плазме крови у больных ИБС обнаруживался избыток TNF- α , нормальная концентрация IL-6, GM-CSF, HIF-1 α и дефицит M-CSF, а в супернатанте костного мозга – концентрация IL-6 и TNF- α превышала таковую в плазме крови (уровень GM-CSF – только у больных без кардиомиопатии). При ИКМП в плазме крови определялась нормальная концентрация MCP-1, а при ИБС без кардиомиопатии – повышенное его содержание.

Заключение. Формирование ИКМП сопровождается недостаточной активацией миграции ПЭК с фенотипом CD14⁺VEGFR2⁺ в кровь без нарушения их дифференцировки в костном мозге, что ассоциировано с отсутствием нарастания концентрации MCP-1 в плазме крови, присутствующего больным ИБС без кардиомиопатии, но не связано с концентрацией в ней M-CSF, GM-CSF, HIF-1 α , IL-6 и TNF- α .

Ключевые слова: цитокины, ишемическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, прогениторные эндотелиальные клетки, индуцируемый гипоксией фактор, костный мозг

Для цитирования: Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Пряхин А.С. Цитокины и HIF-1 α как факторы дисрегуляции миграции и дифференцировки моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов в патогенезе ишемической кардиомиопатии. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 21-30. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.3

Статья получена: 19.03.2022

Статья принята: 16.09.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

CYTOKINES AND HIF-1 α AS DYSREGULATION FACTORS OF MIGRATION AND DIFFERENTIATION OF MONOCYTE PROGENITOR CELLS OF ENDOTHELIOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Denisenko O.A.^{1,2},
Chumakova S.P.¹,
Urazova O.I.^{1,3},
Shipulin V.M.^{1,4},
Pryakhin A.S.⁴

¹ Siberian State Medical University
(Moskovskiy tract 2, Tomsk 634050,
Russian Federation)

² Tomsk Regional Blood Center
(Vershinina str. 45, Tomsk 634045,
Russian Federation)

³ Tomsk State University of Control Systems
and Radioelectronics (Lenin ave. 40,
Tomsk 634050, Russian Federation)

⁴ Research Institute of Cardiology,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences
(Kievskaya str. 111a, Tomsk 634012,
Russian Federation)

Corresponding author:

Olga A. Denisenko,

e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru

ABSTRACT

Background. Angiogenic endothelial dysfunction and progenitor endothelial cells (EPCs) in ischemic cardiomyopathy (ICMP) have not been studied enough.

The aim. To establish the nature of changes in the cytokine profile and HIF-1 α in blood and bone marrow associated with impaired differentiation of monocytic progenitor cells of endotheliocytes (CD14+VEGFR2+) in the bone marrow and their migration into the blood in patients with coronary heart disease (CHD), suffering and not suffering from ICMP.

Materials and methods. A single-stage, single-centre, observational case-control study was conducted involving 74 patients with CHD, suffering and not suffering from ICMP (30 and 44 people, respectively), and 25 healthy donors. In patients with CHD, bone marrow was obtained during coronary bypass surgery, peripheral blood – before surgery. Healthy donors were taken peripheral blood. The number of CD14+VEGFR2+ in bone marrow and blood was determined by flow cytometry; the concentration of IL-6, TNF- α , M-CSF, GM-CSF, MCP-1 and HIF-1 α – by the method of enzyme immunoassay.

Results. A high content of CD14+VEGFR2+ cells in the blood of patients with CHD without cardiomyopathy was established relative to patients with ICMP against the background of a comparable number of these cells in myeloid tissue. Regardless of the presence of ICMP in the blood, patients with CHD showed an excess of TNF- α , a normal concentration of IL-6, GM-CSF, HIF-1 α and a deficiency of M-CSF, and in the bone marrow supernatant, the concentration of IL-6 and TNF- α exceeded that in the blood plasma (the level of GM-CSF – only in patients without cardiomyopathy). With ICMP, the normal concentration of MCP-1 was determined in the blood plasma, and with CHD without cardiomyopathy, its elevated content was determined.

Conclusion. The formation of ICMP is accompanied by insufficient activation of EPCs migration with the CD14+VEGFR2+ phenotype in blood without disruption of their differentiation in the bone marrow, which associated with the absence of an increase in the concentration of MCP-1 in blood plasma and not associated with the plasma content of M-CSF, GM-CSF, HIF-1 α , IL-6 and TNF- α .

Key words: cytokines, ischemic cardiomyopathy, coronary heart disease, progenitor endothelial cells, hypoxia-inducible factor, bone marrow

Received: 19.03.2022

Accepted: 16.09.2022

Published: 08.12.2022

For citation: Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Pryakhin A.S. Cytokines and HIF-1 α as dysregulation factors of migration and differentiation of monocyte progenitor cells of endotheliocytes in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 21-30. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.3

ОБОСНОВАНИЕ

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) считается более поздней стадией ишемической болезни сердца (ИБС) и до сих пор является одной из наиболее частых причин смертности во всём мире. Показано, что смертность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) превышает 50 % в течение 5 лет [1]. К основным патофизиологическим компонентам ИКМП относят дилатацию всех камер сердца, гипертрофию (преимущественно левого желудочка), снижение сократительной функции с дальнейшим развитием сердечной недостаточности [2]. Считается, что в основе развития ИКМП лежит ишемия миокарда, выступающая в роли триггера таких процессов, как некроз, фиброз, активация тканевой ренин-ангиотензиновой системы, гибернация миокарда, развитие контрактур миофибрилл и, в конечном счёте, апоптоз, приводящий к снижению содержания кардиомиоцитов в единице объёма миокарда и ремоделированию желудочков [3]. Известно, что эндотелий играет важную роль в физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы, модулируя тонус сосудов, гемокоагуляцию, обмен жидкости и растворённых веществ, а также воспаление и ангиогенез. Сосудистый тонус контролируется балансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами, секретируемыми в том числе эндотелием. Одним из основных сосудорасширяющих веществ является оксид азота (NO). Он играет фундаментальную роль в поддержании вазомоторной функции, а также ингибирует адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и секрецию внеклеточного матрикса [4–6]. При нарушении гомеостаза сосудов повреждённые эндотелиальные клетки синтезируют и высвобождают различные виды провоспалительных факторов и молекул адгезии, в том числе интерлейкин-6 (IL-6), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые облегчают привлечение, миграцию и адгезию циркулирующих лейкоцитов к поверхности эндотелия сосудов и усугубляют воспалительное повреждение эндотелия [6]. Основываясь на вышеописанных данных, можно предположить, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается в основном как дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров, а процессам регенерации эндотелия не уделяется должного внимания. В связи с этим, в изучении патогенеза ИКМП важным является установление механизмов, лежащих в основе репарации эндотелия как при ИБС в целом, так и при ИКМП в частности. Перспективным является изучение прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) и механизмов их мобилизации из костного мозга, адгезии и созревания, а также цитокинов, участвующих во всех стадиях дифференцировки этих клеток.

Прогениторные эндотелиальные клетки (ПЭК) представляют собой субпопуляцию клеток, происходящих в том числе из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, которые при ангиогенных стимулах дифференцируются в эндотелиальные клетки [7]. ПЭК впервые были

обнаружены в периферической крови Т. Asahara и соавт. в 1997 г. [8]. Установлено, что ПЭК существуют в основном в костном мозге, но также могут быть выделены из периферической крови и стенок сосудов [9]. Костный мозг содержит большое количество гемопоэтических стволовых клеток и стромальных клеток костного мозга. В таком микроокружении клетки-предшественницы дифференцируются на разных стадиях и становятся разными подмножествами клеток. В нормальных физиологических условиях эндотелиальные клетки-предшественницы составляют всего 0,01 % от общего количества циркулирующих моноцитов [10]. При воздействии экзогенных и эндогенных физиологических (физические нагрузки, эстрогены и др.) и патологических (ишемия, гипоксия и др.) факторов ПЭК мобилизуются из костного мозга и привлекаются в зону повреждения под действием цитокинов и HIF-1 α [10]. Процесс мобилизации ПЭК активируют колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1), IL-6 [8, 11], MCP-1 [8, 12], фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [13], колоние-стимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) [14]. Показано, что ПЭК участвуют в ангиогенезе непосредственно путём включения в сосудистую стенку в области роста сосудов и косвенно путём секреции проангиогенных факторов [9]. В литературе встречаются данные, что под воздействием проангиогенных стимулов *in vitro* мононуклеарные клетки крови могут приобретать эндотелиальные маркеры и морфологию эндотелиоцитов. В исследовании F. Lopes-Coelho и соавт. было выявлено, что некоторые эндотелиальные клетки одновременно экспрессировали CD14 (моноцитарный маркер) и CD31 (маркер эндотелиальных клеток) [7], что указывает на их смешанный фенотип и позволяет предположить актуальность исследования моноцитарных CD14⁺VEGFR2⁺-клеток, относящихся к ранним клеткам-предшественницам эндотелиоцитов (CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺ и CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁻) [15]. Между тем, анализ литературы показал, что информация о содержании CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁻ и CD34⁺CD14⁺VEGFR2⁺-форм ПЭК и в общем о моноцитарных клетках-предшественницах эндотелиоцитов CD14⁺VEGFR2⁺ в костном мозге или крови у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями практически не встречается. Кроме того, в связи с невозможностью получения красного костного мозга, как у здоровых лиц, так и у больных с негематологическими заболеваниями (пункция проводится по строгим показаниям), изучение медиаторных («цитокиновых») механизмов генерации ПЭК в костном мозге затруднено. Учитывая это, исследование влияния цитокинового фона миелоидной ткани на численность в ней ПЭК у кардиохирургических больных с ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, у которых взятие костного мозга можно осуществить во время операции, позволит получить новые актуальные данные, а именно выявить (или опровергнуть) гуморальные механизмы (посредством M-CSF, GM-CSF, VEGF, MCP-1, HIF-1, TNF- α , IL-6) нарушения генерации и миграции ПЭК, как один из патогенетических факторов ИКМП, о роли которого в патогенезе этого заболевания ничего не известно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить характер изменений цитокинового профиля и HIF-1 α в крови и костного мозга, ассоциированный с нарушением дифференцировки моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов в костном мозге и их миграции в кровь, у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

МЕТОДЫ

Проведено одномоментное, контролируемое (случай-контроль), одноцентровое, наблюдательное исследование с февраля 2017 г. по май 2021 г. с участием 74 больных ИБС со стенокардией напряжения II–IV функционального класса и недостаточностью кровообращения II–III класса по NYHA, страдающих ИКМП (30 человек) и не страдающих ИКМП (44 человека), имеющих инфаркт миокарда в анамнезе. Группу сравнения составили 25 доноров, находящихся в состоянии здоровья (не предъявляющих каких-либо жалоб, не имеющих при-

знаков патологии сердечно-сосудистой системы, а также соответствующего диагноза в анамнезе), сопоставимых по полу и возрасту с когортами пациентов. Критериями диагностики ИКМП являлось: фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острый инфаркт миокарда или реваскуляризация в анамнезе, стеноз $\geq 75\%$ левой основной или проксимальной части левой нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардиальных сосудов [16]. Больные не имели статистически значимых отличий по величине функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности, частоте встречаемости гипертонической болезни (III стадия), заболеваний желудочно-кишечного тракта и лёгких, но у пациентов с ИКМП определялась большая частота хронических нарушений мозгового кровообращения, у больных ИБС без кардиомиопатии – сахарного диабета 2-го типа (табл. 1). Критериями исключения больных из исследования считали наличие аутоиммунных заболеваний, аллергического 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), проведе-

ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, СТРАДАЮЩИХ И НЕ СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Показатели	Больные ИБС без ИКМП	Больные ИБС с ИКМП	<i>p</i>	
Количество больных	44	30	–	
Мужчины, %	36 (81,81 %)	27 (90,00 %)	0,658	
Женщины, %	8 (18,18 %)	3 (10,00 %)	0,658	
Возраст, лет	64,0 [59,5; 68,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110	
Функциональный класс стенокардии	II	8 (18,18 %)	7 (23,33 %)	0,916
	III	32 (72,73 %)	20 (66,67 %)	0,870
	IV	4 (9,09 %)	3 (10,00 %)	0,714
Функциональный класс недостаточности кровообращения (по NYHA)	I	4 (9,09 %)	2 (6,67 %)	0,840
	II	18 (40,91 %)	19 (63,33 %)	0,187
	III	22 (50,00 %)	9 (30,00 %)	0,240
Фракция выброса ЛЖ, %	59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	< 0,001	
Конечный систолический индекс ЛЖ, мл/м ²	30,47 [25,54; 34,33]	14,58 [13,00; 15,83]	< 0,001	
Конечный диастолический индекс ЛЖ, мл/м ²	18,07 [14,60; 27,05]	80,93 [72,16; 101,2]	< 0,001	
Гипертоническая болезнь III степени	36 (81,81 %)	21 (70,00 %)	0,517	
ХНМК, %	26 (59,1 %)	27 (90,0 %)	0,023	
Сахарный диабет 2-го типа	14 (31,82 %)	2 (6,67 %)	0,046	
Лёгочные заболевания	6 (13,67 %)	5 (16,67 %)	0,929	

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; ХНМК – хронические нарушения мозгового кровообращения; *p* – уровень статистической значимости различий между группами больных.

TABLE 1
CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE, SUFFERING AND NOT SUFFERING FROM ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

ние 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. Все больные ИБС и здоровые доноры дали добровольное согласие на участие в исследовании, получившем одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5046 от 28.11.2016).

Пациентам была проведена операция коронарно-шунтирования в сочетании с реконструкцией полости левого желудочка в условиях искусственного кровообращения на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ). На дооперационном этапе больным ИБС обеих групп исследования проводилось сходное лечение лекарственными средствами: антиангинальная терапия с применением нитратов пролонгированного действия, бета1-адреноблокаторов, блокаторов Ca²⁺-каналов, коррекция гемостаза путём назначения антиагрегантов и коррекция липидного обмена с использованием статинов. Премедикация и индукция в наркоз больных обеих групп исследования проводилась аналогичным образом с использованием седативных и наркотических средств, наркотических анальгетиков и миорелаксантов (диазепама, кетамина, фентанила, промедола, пипекурония) в сопоставимых дозах.

Непосредственно перед операцией у всех больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, производился забор 5 мл периферической крови из локтевой вены, которую стабилизировали гепарином (25 Ед/мл). Во время операции после получения доступа к сердцу путём срединной стернотомии и до начала искусственного кровообращения осуществлялся забор красного костного мозга из разреза грудины в количестве 2 мл в пробирку с добавлением гепарина (25 Ед/мл). В образцах крови и костного мозга у больных обеих групп исследования и в крови здоровых доноров на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России определяли относительное содержание моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов CD14⁺VEGFR2⁺ методом проточной цитофлуориметрии, принимая за 100 % все клетки, положительные по CD14. Для идентификации моноцитов использовали моноклональные антитела CD14-FITC и VEGFR(CD309)-Alexa Fluor 647 («BD Biosciences», США) и лизирующий раствор (BD Biosciences, США) согласно методике, изложенной в инструкциях производителя, с использованием проточного цитофлуориметра «Accuri C6» (BD Biosciences, США).

Плазму крови и миелоплазму (надосадов костного мозга) больных получали путём центрифугирования в течение 10 мин соответствующего биоматериала при 200 г и температуре +18 °С, затем хранили при температуре -80 °С. Концентрацию фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6), колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), колониестимулирующего

фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF-1α) определяли на базе кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного анализа «альфа-TNF-ИФА-БЕСТ», «IL-6-ИФА-БЕСТ», «RayBio Human M-CSF ELISA Kit» (RayBiotech, США), «Human GM-CSF Instant ELISA» (eBioscience, Австрия), «MCP-1-ИФА-БЕСТ» (Вектор-БЕСТ, г. Новосибирск), «Human HIF-1alpha ELISA Kit» («Cloud-Clone Corp», США) и микропланшетного фотометра «Multiskan EX» (Thermo Labsystems (Shanghai) Co., Ltd., Китай). Концентрацию MCP-1 и HIF-1α определяли у представителей исследуемых групп только в плазме крови, поскольку MCP-1 является хемоаттрактантом, но не гемопоэтином и не влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток в костном мозге [12], а HIF-1α активно синтезируется в тканях при гипоксии [8], которая при циркуляторной гипоксии локализуется в нижних конечностях, при ишемии сердца – в миокарде, влияя на концентрацию HIF-1α в периферическом кровотоке, и не затрагивает область грудины, из которой производился забор костного мозга.

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й перцентили. 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 Крускала – 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. Данные анализировали с помощью Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведённых исследований установлено, что содержание моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов CD14⁺VEGFR2⁺ в костном мозге было сопоставимым у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП (табл. 2). При этом в крови численность CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в обеих группах пациентов характеризовалась почти 4-кратным увеличением относительно показателей у здоровых доноров, однако у пациентов с ИКМП количество этих клеток в крови не достигало значений больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 2).

Концентрация цитокинов IL-6, TNF-α, GM-CSF и M-CSF в супернатанте костного мозга не различалась между группами пациентов с ИБС. Обращала на себя внимание лишь тенденция к увеличению содержания TNF-α в медуллярной ткани у больных ИКМП по сравнению с больными ИБС без кардиомиопатии (табл. 2). При этом содер-

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ CD14⁺VEGFR2⁺-КЛЕТОК, HIF-1 α И ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И КОСТНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТРАДАЮЩИХ И НЕ СТРАДАЮЩИХ ИКМП, Me [Q1; Q3]

TABLE 2

THE CONTENT CD14⁺VEGFR2⁺-CELLS, OF HIF-1 α AND CYTOKINES IN THE BONE MARROW AND IN THE BLOOD IN CHD PATIENTS WITH AND WITHOUT ICMP, Me [Q1; Q3]

Параметры	Здоровые доноры (кровь)	Больные ИБС без ИКМП		Больные ИБС с ИКМП	
		кровь	костный мозг	кровь	костный мозг
Содержание CD14 ⁺ VEGFR2 ⁺ -клеток, %	1,84 [0,65; 4,13]	7,80 [7,23; 8,17] p_к = 0,006	7,23 [5,49; 8,07] p ₁ = 0,216	7,00 [5,67; 7,15] p_к = 0,005 p₂ = 0,023	7,09 [6,35; 8,48] p ₁ = 0,102 p ₂ = 0,660
IL-6, пг/мл	1,88 [1,10; 2,10]	2,20 [1,80; 5,70] p _к = 0,564	6,50 [4,10; 10,96] p₁ = 0,008	2,00 [1,70; 3,20] p _к = 0,572 p ₂ = 0,677	6,0 [4,30; 7,20] p₁ = 0,009 p ₂ = 0,514
TNF- α , пг/мл	0,75 [0,04; 0,86]	1,16 [0,90; 1,82] p_к = 0,047	10,80 [9,90; 21,84] p₁ = 0,001	2,08 [1,04; 3,60] p_к = 0,032 p ₂ = 0,615	18,06 [14,15; 19,40] p₁ = 0,002 p ₂ = 0,269
GM-CSF, пг/мл	3,40 [2,80; 4,70]	4,30 [4,00; 4,70] p _к = 0,804	8,70 [5,10; 19,50] p₁ = 0,036	4,60 [4,10; 5,20] p _к = 0,612 p ₂ = 0,708	9,60 [5,00; 21,40] p ₁ = 0,065 p ₂ = 0,817
M-CSF, пг/мл	2,50 [1,60; 4,40]	0,70 [0,15; 1,60] p_к = 0,030	3,60 [1,20; 8,40] p₁ = 0,024	1,20 [0,60; 2,00] p_к = 0,038 p ₂ = 0,053	1,60 [0,60; 4,00] p ₁ = 0,164 p ₂ = 0,792
MCP-1, пг/мл	168,0 [137,0; 181,0]	225,0 [182,0; 280,0] p_к = 0,048	–	205,0 [170,0; 260,0] p _к = 0,177 p ₂ = 0,660	–
HIF-1 α , нг/мл	0,090 [0,082; 0,108]	0,074 [0,056; 0,098] p _к = 0,422	–	0,050 [0,044; 0,080] p _к = 0,099 p ₂ = 0,068	–

Примечание. p_к – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у здоровых доноров; p₁ – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток в крови у той же группы больных; p₂ – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у больных ишемической болезнью сердца.

жание всех изученных цитокинов в супернатанте костного мозга превышало таковое в плазме крови у больных как страдающих, так и не страдающих ИКМП, за исключением равной между тканями (костным мозгом и кровью) концентрации M-CSF и GM-CSF у пациентов с ИКМП (табл. 2).

В плазме крови концентрация IL-6 и GM-CSF у больных ИБС определялась на уровне физиологических значений вне зависимости от наличия ИКМП, но обнаруживался избыток TNF- α на фоне дефицита M-CSF (относительно нормы), наиболее выраженного у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 2). Кроме того, у данной когорты пациентов в плазме крови регистрировалось высокое содержание MCP-1, а у пациентов с ИКМП – отчетливая тенденция к снижению уровня HIF-1 α по сравнению с аналогичными показателями здоровых доноров (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования обнаружено почти 4-кратное увеличение содержания CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в крови у больных ИБС обеих групп по сравнению со здоровыми донорами (табл. 2). Данный факт можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма в виде усиления репарации эндотелия в ответ на атеросклеротическое поражение сосудов и гипоксию тканей, лежащих в основе ИБС, осложнённой и неосложнённой ИКМП. Между тем, при равной между группами больных численности CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в костном мозге, в крови их содержание у пациентов с ИКМП было статистически значимо ниже, чем у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 2). Это может расцениваться как недостаточность репарации сосудов при ИКМП и указывать на дисрегуляцию процессов миграции моноцитарных клеток-пред-

шественниц эндотелиоцитов CD14⁺VEGFR2⁺ из костного мозга в кровь при ИКМП на фоне достаточной их пролиферации и дифференцировки в костном мозге (относительно ИБС без кардиомиопатии). Считается, что ПЭК мигрируют в зону ишемии/гипоксии посредством градиентов цитокинов и HIF-1 α и действуют паракринным образом, приводя к пролиферации и стабилизации эндотелиальных клеток. Вместе с тем, ранние ПЭК могут выделять цитокины и создавать микроокружение для дифференцировки поздних ПЭК в зрелые эндотелиальные клетки, а также увеличивать выживаемость последних [7, 15, 17]. Факторы роста, цитокины и HIF-1 α индуцируют мобилизацию ПЭК с помощью различных протеиназ, после чего происходит высвобождение клеток из костного мозга через эндотелиальные синусоиды и поступление в кровоток для дальнейшей дифференцировки в сосудах [7, 18].

Вероятной причиной пониженной миграции ПЭК в кровь при ИКМП может быть отчётливая тенденция к снижению концентрации HIF-1 α в плазме крови, как относительно больных ИБС без кардиомиопатии, так и относительно здоровых доноров (табл. 2). HIF-1 является основным прямым регулятором функции ПЭК, и его активация способствует их дифференцировке, пролиферации и миграции в зону гипоксии/ишемии. HIF-1 представляет собой транскрипционный комплекс, образованный двумя субъединицами, альфа (HIF-1 α) и бета (HIF-1 β). Его концентрация коррелирует с уровнем молекулярного кислорода в тканях и может активировать экспрессию многих чувствительных к гипоксии генов, что приводит к ряду адаптивных к гипоксии реакций в организме. После индукции синтеза HIF-1 α возрастает жизнеспособность эндотелиальных клеток за счёт повышенной экспрессии в них генов VEGF и его рецепторов, активируется ангиогенез [19, 20]. Установлено, что активация и мобилизация ПЭК из костного мозга индуцируется за счёт продукции и высвобождения HIF-1 α , VEGF в ответ на гипоксию периферических тканей. Экспрессия HIF-1 α в гипоксической ткани активируется в зависимости от времени вокруг пограничной зоны ишемии и индуцирует различные сигнальные пути, один из которых включает активацию синтеза VEGF [8]. VEGF взаимодействует с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2, находящимися на ПЭК и гемопоэтических стволовых клетках, и активирует матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9), которая, в свою очередь, расщепляет и активирует лиганд Kit (KitL) и индуцирует пролиферацию и миграцию ПЭК и гемопоэтических клеток [21]. Данные E.M. Van Craenenbroeck и соавт. (2011) также демонстрируют уменьшение концентрации HIF-1 у больных с хронической сердечной недостаточностью, что не противоречит полученным нами данным [19]. Это может быть связано с переключением при хронической гипоксии синтеза HIF-1 на HIF-2, имеющих общую субъединицу [22].

Важно отметить, что в плазме крови у пациентов с ИКМП наряду с тенденцией к дефициту HIF-1 α определялась нормальная концентрация хемоаттрактанта MCP-1, избыток которого, напротив, обнаруживался у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 2) и, очевидно, обе-

спечивал элиминацию ПЭК из костного мозга в кровь. Установлено, что активация MCP-1 способствует эндотелизации сосудов после повреждения. MCP-1 отвечает за миграцию моноцитов в субэндотелий и привлечение лейкоцитов к месту повреждения [12]. Поэтому CD14⁺VEGFR2⁺-клетки, как ПЭК моноцитарной природы, могли активно перемещаться в кровоток у больных ИБС без кардиомиопатии под влиянием специфического для моноцитов/макрофагов хемоаттрактанта MCP-1.

Дополнительными факторами, модулирующими численность популяции ПЭК в крови и костном мозге, являются M-CSF и GM-CSF. Последний стимулирует работу гранулоцитов в миелоидной ткани, а также влияет на пролиферацию, дифференцировку и миграцию ПЭК [21]. M-CSF экспрессируется макрофагами, эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками сосудов. Выделяют три его изоформы: растворимую, гликозилированную и мембранную. Показано, что растворимая форма M-CSF синтезируется в первую очередь эндотелиоцитами, тогда как другие формы синтезируются локально в тканях. M-CSF может влиять на поляризацию и миграцию моноцитов в очаги поражения [14]. Между тем, концентрация M-CSF в плазме крови у пациентов обеих групп была пониженной и в большей степени – у больных ИБС без кардиомиопатии. Однако содержание CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в крови у них, напротив, определялось выше, чем у пациентов с ИКМП. При этом концентрация M-CSF в супернатанте костного мозга у больных ИБС была сопоставимой между группами. Следовательно, M-CSF, вероятно, имеет большее значение в генерации CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в костном мозге (табл. 2), чем в их миграции в кровоток. Аналогичный вывод можно сделать и для GM-CSF, концентрация которого не имела различий между группами пациентов в крови и костном мозге, а в крови варьировала в пределах физиологических значений (табл. 2).

Концентрации TNF- α в плазме крови у пациентов обеих групп регистрировалась на более высоком уровне по сравнению со здоровыми донорами (табл. 2), что может указывать на участие этого цитокина в процессах дифференцировки и миграции ПЭК при ИБС вне зависимости от её формы. TNF- α взаимодействует с двумя различными трансмембранными рецепторами, TNFR1 и TNFR2, которые располагаются на разных клетках. TNFR2 строго экспрессируется на иммунных, нервных, эндотелиальных клетках, а также на мезенхимальных стволовых клетках, и его взаимодействие с TNF- α обеспечивает выживание и пролиферацию клеток. Показано, что TNF α /TNFR2 взаимодействие оказывает протективный эффект при ишемическом повреждении сердца и инфаркте миокарда [23]. В *in vivo* эксперименте D.A. Goukassian и соавт. (2007) обнаружено, что выживаемость, мобилизация, дифференцировка ПЭК, экспрессия VEGF и, в конечном счёте, индуцированное ишемией развитие коллатеральных сосудов зависят от сигнального пути TNF α /TNFR2 [24]. Также TNF- α участвует в хоуминге ПЭК, поскольку увеличивает экспрессию интегринов на клеточной поверхности [9]. Более того, у мышей без нокаута TNFR2 выявлено значительное усиление

ние ангиогенеза и ангиогенеза по сравнению с нокаутированными мышами [23]. Полученные в настоящем исследовании результаты и данные литературы не противоречат друг другу и указывают на значительную роль TNF- α в процессах дифференцировки и миграции CD14⁺VEGFR2⁺-клеток. Однако этот цитокин, как и IL-6, очевидно, не вовлечён в механизмы нарушения миграции ПЭК при ИКМП, поскольку межгрупповые отличия по концентрации TNF- α и IL-6 в плазме крови и супернатанте костного мозга у больных ИБС не отмечались (табл. 2). При этом *in vitro* IL-6 усиливает пролиферацию и миграцию ПЭК дозозависимым образом. Эти клетки экспрессируют рецептор к IL-6 (gp80 и gp130) и молекулярный механизм пролиферации и миграции ПЭК опосредуется IL-6 через сигнальные пути gp80/gp130, включая последующее фосфорилирование молекул ERK1/2 и STAT-3, что играет решающую роль в формировании микрососудистых трубочек [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ИКМП дифференцировка моноцитарных клеток-предшественниц с фенотипом CD14⁺VEGFR2⁺, являющихся ПЭК, реализуется в костном мозге с участием аналогичных цитокин-зависимых механизмов (IL-6, TNF- α , GM-CSF, M-CSF) и на том же уровне, как и при ИБС без кардиомиопатии. Недостаточное увеличение численности CD14⁺VEGFR2⁺-клеток в крови при ИКМП предрасполагает к пониженной репарации эндотелия и свидетельствует о нарушении миграции ПЭК из костного мозга. Данное явление при ИКМП ассоциировано с отчётливой тенденцией к снижению HIF-1 α в условиях нормальной концентрации MCP-1 в плазме крови (в отличие от повышенного содержания MCP-1 и нормального уровня HIF-1 α в плазме крови у больных ИБС без кардиомиопатии) и не связано с дефицитом M-CSF, избытком TNF- α и физиологической концентрацией IL-6 и GM-CSF в плазме крови у больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП. Устранение дисбаланса между MCP-1 и HIF-1 α в крови у пациентов с ИКМП может стать основой нового направления патогенетической терапии этого заболевания, способной улучшить реэндотелизацию сосудов, перфузию миокарда и замедлить прогрессирование ИКМП.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-00821 (<https://rscf.ru/project/22-25-00821/>).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen C, Tian J, He Z, Xiong W, He Y, Liu S. Identified three interferon induced proteins as novel biomarkers of human ischemic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23): 13116. doi: 10.3390/ijms222313116
- 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
- Зюзенков М.В. Ишемическая кардиомиопатия. *Военная медицина.* 2013; 1: 35-36.
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8): 3850. doi: 10.3390/ijms22083850
- Xue M, Qiqige C, Zhang Q, Zhao H, Su L, Sun P, et al. Effects of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 10 (IL-10) on intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and cluster of differentiation 31 (CD31) in human coronary artery endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 4433-4439. doi: 10.12659/MSM.906838
- Cui S, Men L, Li Y, Zhong Y, Yu S, Li F, et al. Selenoprotein S attenuates tumor necrosis factor- α -induced dysfunction in endothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1625414. doi: 10.1155/2018/1625414
- Lopes-Coelho F, Silva F, Gouveia-Fernandes S, Martins C, Lopes N, Domingues G, et al. Monocytes as endothelial progenitor cells (EPCs), another brick in the wall to disentangle tumor angiogenesis. *Cells.* 2020; 9(1): 107. doi: 10.3390/cells9010107
- Peplow PV. Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization. *Neural Regen Res.* 2014; 9(15): 1425-1429. doi: 10.4103/1673-5374.139457
- Prisco AR, Prisco MR, Carlson BE, Greene AS. TNF- α increases endothelial progenitor cell adhesion to the endothelium by increasing bond expression and affinity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(11): 1368-1381. doi: 10.1152/ajpheart.00496.2014
- Qiu Y, Zhang C, Zhang G, Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med (Milton).* 2018; 1(2): 204-208. doi: 10.1002/agm2.12041
- 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
- Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt B): 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
- Коваль С.Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А., Щенявская Е.Н. Факторы ангиогенеза при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). *Вісник проблем біології і медицини.* 2012; 3, 2(95): 11-15.
- Sinha SK, Miikeda A, Fouladian Z, Mehrabian M, Edilior C, Shih D, et al. Local macrophage colony-stimulating factor expression regulates macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41(1): 220-233. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315255
- 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
- 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

17. Mudyadadzo TA. Endothelial progenitor cells and cardiovascular correlates. *Cureus.* 2018; 10(9): e3342. doi: 10.7759/cureus.3342

18. Lin C-P, Lin F-Y, Huang P-H, Chen Y-L, Chen W-C, Chen H-Y, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species and inflammation. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 845037. doi: 10.1155/2013/845037

19. Nova-Lamperti E, Zúñiga F, Ormazábal V, Escudero C, Aguayo C. Vascular regeneration by endothelial progenitor cells in health and diseases. In: Lenasi H (ed.). *Microcirculation Revisited. From Molecules to Clinical Practice.* 2016: 231-258.

20. Ha X-Q, Li J, Mai C-P, Cai X-L, Yan C-Y, Jia C-X, et al. The decrease of endothelial progenitor cells caused by high altitude may lead to coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(19): 6101-6108. doi: 10.26355/eurrev_202110_26888

21. George AL, Bangalore-Prakash P, Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Mittelman A, et al. Endothelial progenitor cell biology in disease and tissue regeneration. *J Hematol Oncol.* 2011; 4: 24. doi: 10.1186/1756-8722-4-24

22. Bartoszewski R, Moszyńska A, Serocki M, Cabaj A, Polten A, Ochocka R, et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.* 2019; 33(7): 7929-7941. doi: 10.1096/fj.201802650RR

23. Naserian S, Abdelgawad ME, Bakshloo MA, Ha G, Arouche N, Cohen JL, et al. The TNF/TNFR2 signaling pathway is a key regulatory factor in endothelial progenitor cell immunosuppressive effect. *Cell Commun Signal.* 2020; 18(1): 94. doi: 10.1186/s12964-020-00564-3

24. Goukassian DA, Qin G, Dolan C, Murayama T, Silver M, Curry C, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor p75 is required in ischemia-induced neovascularization. *Circulation.* 2007; 115(6): 752-762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647255

REFERENCES

1. Chen C, Tian J, He Z, Xiong W, He Y, Liu S. Identified three interferon induced proteins as novel biomarkers of human ischemic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23): 13116. doi: 10.3390/ijms222313116

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

3. Zyuzenkov MV. Ischemic cardiomyopathy. *Voyennaya meditsina.* 2013; 1: 35-36. (In Russ.).

4. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8): 3850. doi: 10.3390/ijms22083850

5. Xue M, Qiqige C, Zhang Q, Zhao H, Su L, Sun P, et al. Effects of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 10 (IL-10) on intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and cluster of differentiation 31 (CD31) in human coronary artery endothelial cells. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 4433-4439. doi: 10.12659/MSM.906838

6. Cui S, Men L, Li Y, Zhong Y, Yu S, Li F, et al. Selenoprotein S attenuates tumor necrosis factor- α -induced dysfunction in endothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1625414. doi: 10.1155/2018/1625414

7. Lopes-Coelho F, Silva F, Gouveia-Fernandes S, Martins C, Lopes N, Domingues G, et al. Monocytes as endothelial progenitor cells (EPCs), another brick in the wall to disentangle tumor angiogenesis. *Cells.* 2020; 9(1): 107. doi: 10.3390/cells9010107

8. Peplow PV. Growth factor- and cytokine-stimulated endothelial progenitor cells in post-ischemic cerebral neovascularization. *Neural Regen Res.* 2014; 9(15): 1425-1429. doi: 10.4103/1673-5374.139457

9. Prisco AR, Prisco MR, Carlson BE, Greene AS. TNF- α increases endothelial progenitor cell adhesion to the endothelium by increasing bond expression and affinity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(11): 1368-1381. doi: 10.1152/ajp-heart.00496.2014

10. Qiu Y, Zhang C, Zhang G, Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med (Milton).* 2018; 1(2): 204-208. doi: 10.1002/agm2.12041

11. 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

12. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021; 101(Pt B): 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598

13. Koval SN, Miloslavsky DK, Snegurskaya IA, Shchenyavskaya EN. Angiogenesis factors in diseases of internal organs (literature review). *Visnik problem biologii i meditsini.* 2012; 3, 2(95): 11-15. (In Russ.)

14. Sinha SK, Miikeda A, Fouladian Z, Mehrabian M, Edilior C, Shih D, et al. Local macrophage colony-stimulating factor expression regulates macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41(1): 220-233. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315255

15. Denisenko OA, Chumakova SP, Urazova OI. Endothelial progenitor cells: Origin and role of angiogenesis in cardiovascular diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36(2): 23-29. (In Russ.). doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29

16. 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

17. Mudyadadzo TA. Endothelial progenitor cells and cardiovascular correlates. *Cureus.* 2018; 10(9): e3342. doi: 10.7759/cureus.3342

18. Lin C-P, Lin F-Y, Huang P-H, Chen Y-L, Chen W-C, Chen H-Y, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species and inflammation. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 845037. doi: 10.1155/2013/845037

19. Nova-Lamperti E, Zúñiga F, Ormazábal V, Escudero C, Aguayo C. Vascular regeneration by endothelial progenitor cells in health and diseases. In: Lenasi H (ed.). *Microcirculation Revisited. From Molecules to Clinical Practice.* 2016: 231-258.

20. Ha X-Q, Li J, Mai C-P, Cai X-L, Yan C-Y, Jia C-X, et al. The decrease of endothelial progenitor cells caused by high altitude may lead to coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(19): 6101-6108. doi: 10.26355/eurrev_202110_26888

21. George AL, Bangalore-Prakash P, Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A, Mittelman A, et al. Endothelial progenitor cell biology in disease and tissue regeneration. *J Hematol Oncol.* 2011; 4: 24. doi: 10.1186/1756-8722-4-24

22. Bartoszewski R, Moszyńska A, Serocki M, Cabaj A, Polten A, Ochocka R, et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.* 2019; 33(7): 7929-7941. doi: 10.1096/fj.201802650RR

23. Naserian S, Abdelgawad ME, Bakshloo MA, Ha G, Arouche N, Cohen JL, et al. The TNF/TNFR2 signaling pathway is a key regulatory factor in endothelial progenitor cell immunosuppressive effect. *Cell Commun Signal.* 2020; 18(1): 94. doi: 10.1186/s12964-020-00564-3

24. Goukassian DA, Qin G, Dolan C, Murayama T, Silver M, Curry C, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor p75 is required in ischemia-induced neovascularization. *Circulation.* 2007; 115(6): 752-762. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647255

Сведения об авторах

Денисенко Ольга Анатольевна – соискатель кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики, ОГБУЗ «Томский региональный центр крови», e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4524-8491>

Чумакова Светлана Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: chumakova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Уразова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», e-mail: urazova72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Шипулин Владимир Митрофанович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

Пряхин Андрей Сергеевич – врач сердечно-сосудистой хирург кардиохирургического отделения № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: andrew.prk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0532-8091>

Information about the authors

Olga A. Denisenko – Applicant at the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Tomsk Regional Blood Center, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4524-8491>

Svetlana P. Chumakova – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, e-mail: chumakova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Olga I. Urazova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Professor at the Department of Integrated Information Security of Electronic Computing Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, e-mail: urazova72@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Vladimir M. Shipulin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor at the Department of Advanced-Level Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University, e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

Andrey S. Pryakhin – Cardiovascular Surgeon at the Cardiosurgical Department No. 1, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: andrew.prk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0532-8091>