

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76>
УДК 616.127-005.8



ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ МАКРОФАГОВ В ПОСТИНФАРКТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А. Э. Гомбожапова^{1, 2*}, Ю. В. Роговская^{1, 2}, М. С. Ребенкова^{1, 2}, Ю. Г. Кжышковская², В. В. Рябов^{1, 2, 3}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Национальный исследовательский Томский государственный университет,
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

³ Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Регенерация миокарда является одним из наиболее многообещающих направлений в профилактике развития неблагоприятного ремоделирования сердца. Макрофаги стали предметом научного интереса благодаря их важной роли в переходе воспалительной фазы постинфарктного восстановления миокарда в регенераторную. К настоящему времени результаты экспериментальных работ по изучению фенотипической гетерогенности сердечных макрофагов пока не нашли своего отражения в клинических исследованиях.

Цель настоящего исследования: изучить фенотипическую гетерогенность сердечных макрофагов в процессе постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные данные в клинические.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной с фатальным инфарктом миокарда I типа. Помимо патогистологического анализа был проведен иммуногистохимический анализ макрофагальной инфильтрации. В качестве биомаркера клеток общей макрофагальной линии мы использовали CD68. CD163, CD206 и стабиллин-1 были использованы как биомаркеры M2 клеток. Группу контроля составили 9 погибших пациентов, не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Степень интенсивности макрофагальной инфильтрации увеличивалась в фазу регенерации. Нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда, продемонстрирована фенотипическая гетерогенность M2-клеток. Выявлено наличие сильной положительной корреляции между числом CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагов и сроками ИМ.

Заключение. Результаты нашей работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения макрофагов, их фенотипов, механизмов активации и поляризации для последующей разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях данных клеток, в клиническую практику.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, макрофаги, сердечная недостаточность, биомаркеры

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01268

Для цитирования: Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Кжышковская Ю. Г., Рябов В. В. Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: перспективы клинических исследований. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 70–76. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76>

PHENOTYPIC HETEROGENEITY OF CARDIAC MACROPHAGES DURING WOUND HEALING FOLLOWING MYOCARDIAL INFARCTION: PERSPECTIVES IN CLINICAL RESEARCH

A. E. Gombozhapova^{1, 2*}, Yu. V. Rogovskaya^{1, 2}, M. S. Rebenkova^{1, 2}, J. G. Kzhyshkowska², V. V. Ryabov^{1, 2, 3}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 6340500, Russian Federation

Purpose. Myocardial regeneration is one of the most ambitious goals in prevention of adverse cardiac remodeling. Macrophages play a key role in transition from inflammatory to regenerative phase during wound healing following myocardial infarction (MI). We have accumulated data on macrophage properties *ex vivo* and in cell culture. However, there is no clear information about phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages in patients with MI. The purpose of the project was to assess cardiac macrophage infiltration during wound healing following myocardial infarction in clinical settings taking into consideration experimental knowledge.

Material and Methods. The study included 41 patients with fatal MI type 1. In addition to routine analysis, macrophages infiltration was assessed by immunohistochemistry. We used CD68 as a marker for the cells of the macrophage lineage, while CD163, CD206, and stabilin-1 were considered as M2 macrophage biomarkers. Nine patients who died from non-cardiovascular causes comprised the control group.

Results. The intensity of cardiac macrophage infiltration was higher during the regenerative phase than during the inflammatory phase. Results of immunohistochemical analysis demonstrated the presence of phenotypic heterogeneity of cardiac macrophages in patients with MI. We noticed that numbers of CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺, and stabilin-1⁺ macrophages depended on MI phase.

Conclusion. Our study supports prospects for implementation of macrophage phenotyping in clinic practice. Improved understanding of phenotypic heterogeneity might become the basis of a method to predict adverse cardiac remodeling and the first step in developing myocardial regeneration target therapy.

Keywords: myocardial infarction, cardiac remodeling, heart failure, macrophages, biomarkers

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: This work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research No. 16-04-01268

For citation: Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Kzhyshkowska J. G., Ryabov V. V. Phenotypic Heterogeneity of Cardiac Macrophages during Wound Healing Following Myocardial Infarction: Perspectives in Clinical Research. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 70–76. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-70-76>

Введение

Применение современных методик лечения инфаркта миокарда (ИМ) привело не только к снижению смертности, но и к увеличению числа больных с сердечной недостаточностью (СН). Регенерация миокарда стала одним из наиболее многообещающих направлений в профилактике развития неблагоприятного ремоделирования сердца [1, 2].

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 острую ишемию [3]. Провоспалительные M1 макрофаги преобладали в ранней фазе постинфарктного ремоделирования сердца (с 1-го по 4-й день ИМ), в то время как противовоспалительные M2 макрофаги преобладали в течение фазы разрешения воспаления (с 4-го по 10-й день ИМ).

Данные последних исследований продемонстрировали наличие множества фенотипов тканевых макрофагов при той или иной патологии [5, 6]. Биомаркеры позволяют более детально охарактеризовать ту или иную субпо-

пуляцию клеток и предоставляют основу для внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях моноцитов/макрофагов, в клиническую практику [7, 8].

Изменения, происходящие в миокарде в ответ на острую ишемию, имеют свою закономерную динамику. Она отражается в клиническом течении инфаркта, данных лабораторных, инструментальных и рутинных гистологических методов исследования. Тем не менее новые методы диагностики позволяют получить дополнительные знания о процессах, протекающих в инфарктированном миокарде. Вместе с тем к настоящему времени результаты экспериментальных исследований по изучению фенотипической гетерогенности сердечных макрофагов пока не нашли своего отражения в клинических. Одной из сложностей является отсутствие возможности проведения эндомиокардиальной биопсии у пациентов с ИМ. Нами предложен протокол по изучению фенотипов сердечных макрофагов у больных фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического анализа с использованием биомаркеров данных клеток. Цель настоящего исследования: изучить фенотипическую гетерогенность сердечных макрофагов в процессе постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные данные в клинические.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (г. Томск), протокол № 128 от 23.12.2014.

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 исследования. В каждом случае проводился забор от трех до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено по двадцать срезов. Срезы фиксировались на стеклах с полилизинным покрытием.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на универсальном исследовательском микроскопе. Локализация и давность ИМ определялась рутинным гистопатологическим анализом. Пациенты были разделены по группам в зависимости от давности ИМ: 1-я группа — умершие в течение первых суток ИМ; 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. Группу контроля составили 9 человек, погибших от травм, несовместимых с жизнью и не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Помимо гистопатологического исследования, проводилась иммуногистохимическая оценка макрофагальной

инфильтрации. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, в качестве классических маркеров M2 макрофагов — CD163 и CD206, а в качестве дополнительного маркера M2 макрофагов — стабиллин-1. Мы применяли систему визуализации HRP-DAB (horseradishperoxidase-3,3'-diaminobenzidine). Количественный анализ проводился двумя независимыми исследователями. Количество CD68⁺, CD163⁺, CD206⁺ и стабиллин-1⁺ макрофагов было 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. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для статистического анализа использовался метод Крускала — Уоллиса, корреляционный анализ по Спирмену. Обсуждались результаты со статистической значимостью различий при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты иммуногистохимического анализа представлены в таблице.

В инфарктной зоне интенсивность CD68⁺, стабиллин-1⁺, CD163⁺, CD206⁺ макрофагальной инфильтрации в течение воспалительной фазы была ниже, чем в фазе регенерации (рис. 1). 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). Количество CD163⁺ ($p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,007$) и CD206⁺ ($p_{1-4}=0,003$; $p_{2-4}=0,003$) макрофагов в зоне инфаркта возрастало в регенераторную фазу и продолжало увеличиваться на 11–21-е сутки. Таким образом, на более поздних сроках ИМ содержание CD68⁺,

Таблица

Имуногистохимический анализ сердечных макрофагов у пациентов с ИМ

Показатели	1-я группа n=13	2-я группа n=11	3-я группа n=9	4-я группа n=8	Группа контроля n=9
CD68 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	54,0 (50,0; 109,0)	65,5 (59,0; 175,0)	441 (111; 761,0) ^{††}	409,0 (334,5; 579,5) ^{§§}	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабиллин-1 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	174,0 (42,0; 233,0) ^{††}	186,5 (82,0; 267,5) ^{§§}	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	85,0 (34,0; 285,0)	49,5 (23,5; 145,0)	846 (545,0; 1282,0) ^{††}	916,0 (572,0; 1504,0) ^{§§}	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206 ⁺ макрофаги в зоне инфаркта	21,0 (14,0; 43,0)	9,0 (8,0; 18,0)	45,0 (12; 108,0)	249 (240,0; 505,0) ^{§§}	24,0 (17,0; 21,0)
CD68 ⁺ макрофаги в периинфарктной зоне	44,0 (31,0; 71,0)	87,0 (48,0; 109) [*]	176 (85,0; 256,0) ^{††}	144,5 (83,5; 207,0)	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабиллин-1 ⁺ макрофаги в периинфарктной зоне	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0) [*]	39,0 (1,0; 78,0) [†]	40,5 (1,0; 71,0) ^{§§}	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163 ⁺ макрофаги в периинфарктной зоне	51,0 (47,0; 66,0)	73,0 (44,5; 135,5)	135,0 (82,0; 204,0) [†]	163,0 (72,0; 265,0) [§]	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206 ⁺ макрофаги в периинфарктной зоне	12,0 (10,5; 29,0)	19,0 (3,0; 51,0)	46,0 (45,0; 55,0) [†]	36 (16,0; 37,0)	24,0 (17,0; 21,0)
CD68 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	37,0 (31,0; 62,0)	51,0 (39,0; 85,0)	118,0 (61,0; 169,0) [†]	92,5 (57,0; 107,0)	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабиллин-1 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,04)	10,0 (0,0; 21,0) [†]	0,5 (0,0; 13,0)	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	60,0 (42,5; 85,5)	52,0 (31,0; 87,0)	73,0 (59,0; 142,0)	77,5 (46,0; 107,0)	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206 ⁺ макрофаги в отдаленной от инфаркта зоне	15,0 (5,0; 36,0)	14,0 (4,0; 27,0)	7,0 (4,0; 13,0)	16 (14,0; 16,0)	24,0 (17,0; 21,0)

Примечание: * $p < 0,05$ — различие между 1-й и 2-й группой; † $p < 0,05$ — различие между 1-й и 3-й группой; § $p < 0,05$ — различие между 1-й и 4-й группой; †† $p < 0,05$ — различие между 2-й и 3-й группой; ††† $p < 0,05$ — различие между 2-й и 4-й группой; ** $p < 0,05$ — различие между группой контроля и остальными группами. Для проведения попарных сравнений использовались множественные сравнения в критерии Крускала — Уоллиса.

стабилин-1⁺, CD206⁺ и CD163⁺ макрофагов по-прежнему оставалось высоким. В группе контроля количество CD68⁺ ($p<0,001$) и CD163⁺ ($p<0,001$) макрофагов было ниже, чем в инфарктной зоне, в том числе и на ранних сроках заболевания. При этом в течение фазы воспаления количество стабилин-1⁺ клеток в зоне инфаркта было ниже, чем в группе контроля ($p_{1-5}=0,01$; $p_{2-5}=0,007$). В ранние сроки инфаркта содержание CD206⁺ макрофагов не отличалось от такового в группе контроля и становилось выше на поздних сроках ($p_{4-5}=0,003$).

В периинфарктной зоне количество CD68⁺ макрофагов начинало увеличиваться в воспалительную фазу (24–72 часа от начала ИМ; $p_{1-2}=0,024$), достигало пика с 4-го по 10-й день ИМ ($p_{1-3}=0,009$). В то время как содержание стабилин-1⁺, CD206⁺ и CD163⁺ макрофагов в периинфарктной области оставалось неизменным в течение фазы воспаления и увеличивалось в регенераторную фазу (стабилин-1: $p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,02$; CD206: $p_{1-3}=0,04$; CD163: $p_{1-3}=0,03$). Как и в зоне инфаркта, на более поздних сроках ИМ, содержание CD68⁺, стабилин-1⁺ и CD163⁺ макрофагов значительно не изменялось. В группе контроля содержание CD68⁺ ($p<0,001$) и CD163⁺ ($p=0,0004$) макрофагов было ниже, чем в периинфарктной зоне, в том числе и на ранних сроках заболевания. Аналогично с инфарктной зоной, в течение фазы воспаления количество стабилин-1⁺ клеток в периинфарктной области было ниже, чем в группе контроля ($p_{1-5}=0,003$; $p_{2-5}=0,001$). Содержание CD206⁺ макрофагов в данной области не отличалось от группы контроля.

Помимо изменений в зоне инфаркта и периинфарктной зоне, в участках, отдаленных от инфаркта, также наблюдалось увеличение количества CD68⁺ ($p_{1-3}=0,04$) и стабилин-1⁺ ($p_{2-5}=0,038$) макрофагов на 4–10-й день те-

чения заболевания. В зоне, отдаленной от инфаркта, количество CD68⁺ ($p_{1-5}=0,004$) и CD163⁺ ($p_{1-5}=0,04$) клеток было выше, чем в группе контроля, в то время как число стабилин-1⁺ макрофагов ($p_{1-5}=0,005$) было меньшим, чем в контрольной группе.

Анализ интенсивности макрофагальной инфильтрации показал (рис. 2), что в зоне инфаркта в течение первых суток ($p<0,001$), а также в фазе регенерации ($p<0,001$) преобладающей субпопуляцией являлись CD163⁺ макрофаги. Различия в интенсивности макрофагальной инфильтрации сохранялись и в периинфарктной зоне ($p<0,0010$ до $p=0,005$), однако здесь преобладание CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов варьировало в разные сроки инфаркта. В зонах, отдаленных от инфаркта, начиная с четвертых суток ($p=0,004$), превалировало количество CD68⁺ клеток. Стабилин-1⁺ клетки отсутствовали на ранних сроках ИМ и представляли наиболее малочисленную субпопуляцию макрофагов.

Выявлена взаимосвязь количества CD68⁺, стабилин-1⁺, CD206⁺, CD163⁺ макрофагов и давности ИМ. Количество CD68⁺ макрофагов коррелировало со сроками ИМ следующим образом. Сильная положительная связь обнаружена в зоне инфаркта ($R=0,67$; $p=0,001$) и умеренная положительная связь — в периинфарктной области ($R=0,55$; $p<0,001$). Похожая взаимосвязь наблюдалась и в динамике стабилин-1⁺ и CD163⁺ макрофагов (стабилин-1: для зоны инфаркта $R=0,6$, $p<0,001$, для периинфарктной зоны $R=0,42$, $p=0,007$; CD163: для зоны инфаркта $R=0,58$, $p=0,0003$, для периинфарктной зоны $R=0,58$, $p=0,0004$). Количество CD206⁺ макрофагов коррелировало со сроками ИМ лишь в зоне инфаркта ($R=0,4$, $p=0,02$).

Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в мио-

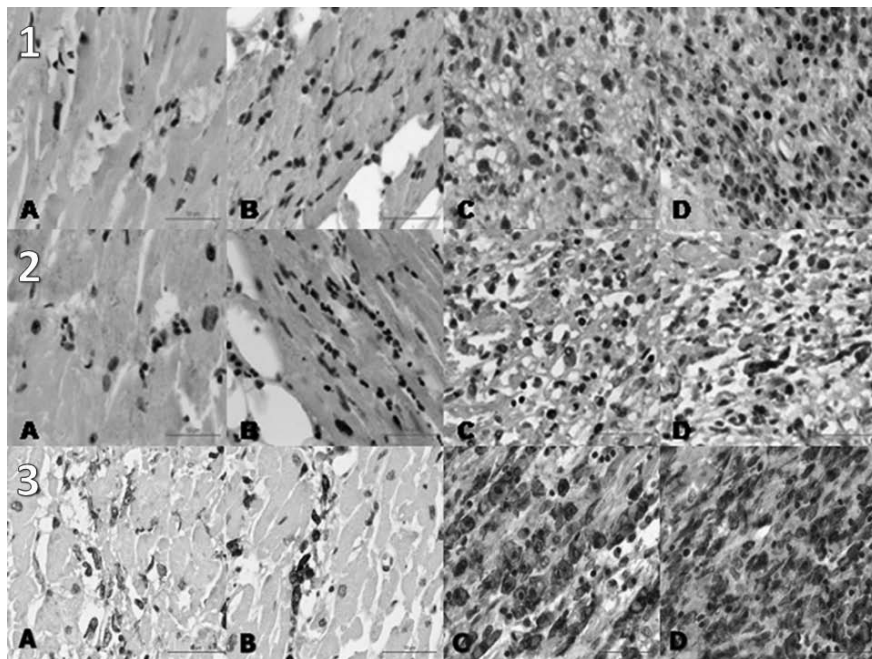


Рис. 1. Динамика сердечных CD68⁺, стабилин-1⁺ и CD163⁺ макрофагов в зоне инфаркта миокарда, иммуногистохимия, scale-bar 50μm. 1 — CD68⁺ макрофаги; 2 — стабилин-1⁺ макрофаги; 3 — CD163⁺ макрофаги. А — 1-я группа ($n=13$), В — 2-я группа ($n=11$), С — 3-я группа ($n=9$), D — 4-я группа ($n=8$)

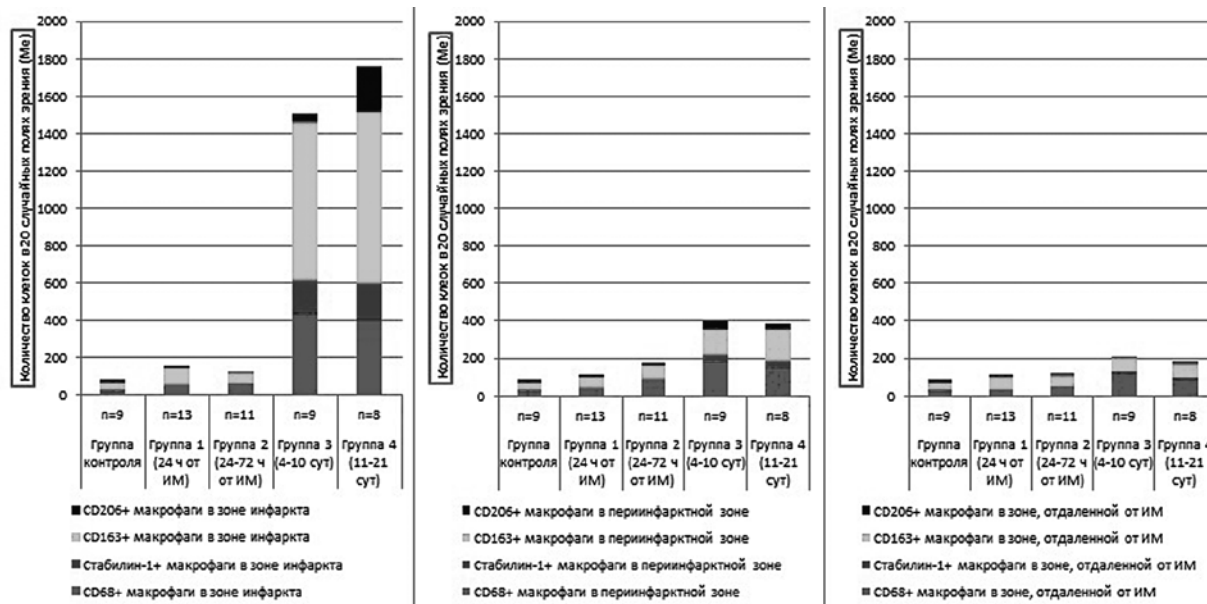


Рис. 2. Интенсивность макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта

карде в ответ на ишемию [3]. В результате нашей работы мы подтвердили бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда. Эта реакция напоминала таковую у мышей, однако не была идентичной. Различие заключалось в выраженной и продолжительной CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1+ макрофагальной инфильтрации на протяжении позднего срока 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.

Известно, что M2 макрофаги выполняют противовоспалительные функции и создают условия для процессов заживления повреждений и регенерации [9]. 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. Кроме того, количество CD68+, CD163+ и стабилин-1+ макрофагов увеличивалось не только в инфарктной и периинфарктной зоне, но в участках, отдаленных от инфаркта, что свидетельствует о вовлечении всего миокарда в ответ на острую ишемию.

В настоящем исследовании мы наблюдали схожую динамику стабилин-1+, CD163+ и CD206+ макрофагов — увеличение их содержания в регенераторную фазу, что говорит об их принадлежности к макрофагам M2 типа [9]. Однако при этом во всех группах и зонах в количественном плане преобладали CD163+ клетки, что позволяет нам сделать вывод о гетерогенности M2 макрофагов — наличии их различных субпопуляций. Наличие стаби-

лин-1+ макрофагов в группе контроля, их отсутствие в первые сутки инфаркта и появление на более поздних сроках, вероятно, отражает различия в функциях, механизмах активации и поляризации M2 клеток.

В ходе нашего исследования мы использовали антитела к стабину-1, который является одним из широко изучаемых маркеров M2 макрофагов [10–13]. Однако исследования, посвященные роли стабилин-1+ клеток в сердечно-сосудистой патологии, немногочисленны [14–16]. В настоящей работе мы впервые изучили экспрессию стабина-1 в процессе постинфарктной регенерации миокарда. Мы показали наличие положительной связи между количеством стабилин-1+ макрофагов в зоне инфаркта и гистологической характеристикой сроков ИМ, а именно, появлением и формированием грануляционной ткани, что является морфологической основой постинфарктного ремоделирования сердца [17]. Возможно, полученные результаты отражают данные клинических исследований, в которых развитие прогрессирующей дилатации камер сердца и систолической дисфункции наблюдалось в течение первых трех дней ИМ, в то время как улучшение функции левого желудочка наступало на поздних сроках инфаркта [18].

Заключение

Мы впервые оценили динамику сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда, транслируя экспериментальные данные в клинические. нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда и продемонстрирована их фенотипическая гетерогенность. Результаты нашей работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения макрофагов, их фенотипов и механизмов активации для последующей разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях данных клеток, в клиническую практику.

Литература

- Snyder R. J., Lantis J., Kirsner R. S., Shah V., Molyneaux M., Carter M. J. Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen.* 2016; 24(4): 613–629. DOI: 10.1111/wrr.12444.
- Gombozhapova A., Rogovskaya Yu., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyshkowska J., Popov S. V., Karpov R. S., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017; 24(1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Nahrendorf M., Swirski F. K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J. L., Libby P., Weissleder R., Pittet M. J. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.* 2007; 204(12): 3037–3047. DOI: 10.1084/jem.20070885.
- Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Иванюк Е. Э., Кжышкowska Ю. Г., Карпов Р. С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология.* 2016; 37: 305–312. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
- Troidl C., Mollmann H., Nef H., Masseli F., Voss S., Szardien S., Willmer M., Rolf A., Rixe J., Troidl K., Kostin S., Hamm C., Elsäßer A. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13: 3485–3496. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00707.x.
- Xue J., Schmidt S. V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., De Nardo D., Gohel T. D., Emde M., Schmidleithner L., Ganesan H., Nino-Castro A., Mallmann M. R., Labzin L., Theis H., Kraut M., Beyer M., Latz E., Freeman T. C., Ulas T., Schultze J. L. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity.* 2014; 40(2): 274–288. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006.
- Ginhoux F., Schultze J. L., Murray P. J., Ochando J., Biswas S. K. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 34–40. DOI: 10.1038/ni.3324.
- Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology.* 2012; 217: 476–482. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.008.
- Nahrendorf M., Swirski F. K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res.* 2013; 112(12): 1624–1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
- Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdt S. Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J. Cell. Mol. Med.* 2006; 10: 635–649.
- Mitrofanova I., Zavyalova M., Telegina N., Buldakov M., Riabov V., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast cancer parenchyma negatively correlate with lymphatic metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Immunobiology.* 2017; 222: 101–109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.08.001.
- McCurdy S. M., Dai Q., Zhang J., Zamilpa R., Ramirez T. A., Dayah T., Nguyen N., Jin Y. F., Bradshaw A. D., Lindsey M. L. SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301: 497–505. DOI: 10.1152/ajpheart.01070.2010.
- Riabov V., Yin S., Song B., Avdic A., Schledzewski K., Ovsy I., Gratchev A., Llopis Verdiell M., Sticht C., Schmuttmaier C., Schönhaber H., Weiss C., Fields A. P., Simon-Keller K., Pfister F., Berlit S., Marx A., Arnold B., Goerdt S., Kzhyshkowska J. Stabilin-1 is expressed in human breast cancer and supports tumor growth in mammary adenocarcinoma mouse model. *Oncotarget.* 2016; 7: 31097–31110. DOI: 10.18632/oncotarget.8857.
- Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
- Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 5859–5864.
- Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Шурупов В. С., Кжышкowska Ю. Г., Рябов В. В. Стабилилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(2): 100–103.
- Potapov E., Wassilew K., Krabatsch T., Dandel M., Song B., Mickleley A., Schmuttmaier C., Gratchev A., Hetzer R., Kzhyshkowska J. Association of alternatively activated macrophages with unbalanced immune reactions and fibrosis in myocardium of dilative cardiomyopathy patients with left ventricular assist device implantation. *Eur. Heart J.* 2013, abstract: p4198. DOI: 10.1093/eurheartj/eh309.P4198.
- Керчева М. А., Рябова Т. Р., Рябов В. В., Карпов Р. С. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(2): 43–47.

References

- Snyder R. J., Lantis J., Kirsner R. S., Shah V., Molyneaux M., Carter M. J. Macrophages: a review of their role in wound healing and their therapeutic use. *Wound Repair Regen.* 2016; 24(4): 613–629. DOI: 10.1111/wrr.12444.
- Gombozhapova A., Rogovskaya Yu., Shurupov V., Rebenkova M., Kzhyshkowska J., Popov S. V., Karpov R. S., Ryabov V. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J. Biomed. Sci.* 2017; 24(1): 13. DOI: 10.1186/s12929-017-0322-3.
- Nahrendorf M., Swirski F. K., Aikawa E., Stangenberg L., Wurdinger T., Figueiredo J. L., Libby P., Weissleder R., Pittet M. J. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J. Exp. Med.* 2007; 204(12): 3037–3047. DOI: 10.1084/jem.20070885.
- Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Y. V., Ivanyuk E. E., Kzhyshkowska J. G., Karpov R. S. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya.* 2016; 37: 305–312 (In Russ). DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
- Troidl C., Mollmann H., Nef H., Masseli F., Voss S., Szardien S., Willmer M., Rolf A., Rixe J., Troidl K., Kostin S., Hamm C., Elsäßer A. Classically and alternatively activated macrophages contribute to tissue remodelling after myocardial infarction. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13: 3485–3496. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00707.x.
- Xue J., Schmidt S. V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., De Nardo D., Gohel T. D., Emde M., Schmidleithner L., Ganesan H., Nino-Castro A., Mallmann M. R., Labzin L., Theis H., Kraut M., Beyer M., Latz E., Freeman T. C., Ulas T., Schultze J. L. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity.* 2014; 40(2): 274–288. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006.
- Ginhoux F., Schultze J. L., Murray P. J., Ochando J., Biswas S. K. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 34–40. DOI: 10.1038/ni.3324.
- Gratchev A., Sobenin I., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology.* 2012; 217: 476–482. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.008.
- Nahrendorf M., Swirski F. K. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart. *Circ Res.* 2013; 112(12): 1624–1633. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300890.
- Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdt S. Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions. *J. Cell. Mol. Med.* 2006; 10: 635–649.
- Mitrofanova I., Zavyalova M., Telegina N., Buldakov M., Riabov V., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast cancer parenchyma negatively correlate with lymphatic metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Immunobiology.* 2017; 222: 101–109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.08.001.
- McCurdy S. M., Dai Q., Zhang J., Zamilpa R., Ramirez T. A., Dayah T., Nguyen N., Jin Y. F., Bradshaw A. D., Lindsey M. L. SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301: 497–505. DOI: 10.1152/ajpheart.01070.2010.
- Riabov V., Yin S., Song B., Avdic A., Schledzewski K., Ovsy I., Gratchev A., Llopis Verdiell M., Sticht C., Schmuttmaier C., Schönhaber H., Weiss C., Fields A. P., Simon-Keller K., Pfister F., Berlit S., Marx A., Arnold B., Goerdt S., Kzhyshkowska J. Stabilin-1 is expressed in human breast cancer and supports tumor growth in mammary adenocarcinoma mouse model. *Oncotarget.* 2016; 7: 31097–31110. DOI: 10.18632/oncotarget.8857.
- Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
- Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 5859–5864.
- Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Шурупов В. С., Кжышкowska Ю. Г., Рябов В. В. Стабилилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2016; 31(2): 100–103.

- growth in mammary adenocarcinoma mouse model. *Oncotarget*. 2016; 7: 31097–31110. DOI: 10.18632/oncotarget.8857.
14. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease. *Scientific World Journal*. 2010; 10: 2039–2053. DOI: 10.1100/tsw.2010.189.
 15. Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I., Riabov V., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19: 5859–5864.
 16. Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Rebenkova M. S., Shurupov V. S., Kzhyshkowska Yu. G., Ryabov V. V. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2016;31(2):100–103 (In Russ).
 17. Potapov E., Wassilew K., Krabatsch T., Dandel M., Song B., Mickleley A., Schmuttermaier C., Gratchev A., Hetzer R., Kzhyshkowska J. Association of alternatively activated macrophages with unbalanced immune reactions and fibrosis in myocardium of dilatative cardiomyopathy patients with left ventricular assist device implantation. *Eur. Heart J.* 2013, abstract: p4198. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz309.P4198.
 18. Kercheva M. A., Ryabova T. R., Ryabov V. V., Karpov R. S. Dynamics in parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography in patients with acute primary anterior STEMI. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2016; 31(2):43–47 (In Russ).

Поступила 12.04.2018

Received April 12.2018

Информация о вкладе авторов

- Гомбожапова А. Э. — разработка концепции и дизайна исследования; проведение иммуногистохимического исследования; анализ и интерпретация данных.
- Роговская Ю. В. — разработка концепции и дизайна исследования; проведение гистопатологического исследования; анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания.
- Ребенкова М. С. — проведение иммуногистохимического исследования; анализ и интерпретация данных.
- Кжышкowska Ю. Г. — разработка концепции исследования; окончательное утверждение рукописи для публикации.
- Рябов В. В. — разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Гомбожапова Александра Энхэевна*, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета.
E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета.
E-mail: mynga@sibmail.com.

Ребенкова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Научно-исследовательского института кардиологии, Томский националь-

ный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета.

E-mail: mariambf@mail.ru.

Кжышкowska Юлия Георгиевна, д-р биол. наук, профессор; заведующая отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета Мангейм, Гейдельбергский университет; руководитель Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет.

E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета; профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Gombozhapova Aleksandra E.*, Junior Research Worker of Emergency Cardiac Care Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Research Worker of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine at the National Research Tomsk State University.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Rogovskaya Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Chief of Pathoanatomical Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University.
E-mail: pathan@cardio-tomsk.ru.

Rebenkova Maria S., Junior Research Worker of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Junior Research Worker of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine at the National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.
E-mail: mariambf@mail.ru.

Kzhyshkowska Julia G., Dr. Sci. (Biol.), Professor, the Head of the Department of Innate Immunity and Tolerance at the Institute for Transfusion and Clinical Immunology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg; the Head of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine at the National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.
E-mail: julia.kzhyshkowska@googlemail.com.

Ryabov Vyacheslav V., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Officer, Chief of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.