

Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда

Керчева М. А.^{1,2}, Рябов В. В.^{1,2,3}, Гомбожапова А. Э.^{1,2}, Трусов А. А.¹, Степанов И. В.¹, Кжышковска Ю. Г.^{3,4}

Цель. Сопоставить данные об особенностях макрофагального состава селезенки у пациентов с фатальным инфарктом миокарда (ИМ) и у лиц из контрольной группы без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В исследование включены пациенты с фатальным ИМ (n=30); группа контроля (n=5) — лица без ССЗ, погибшие от травм, несовместимых с жизнью. Макрофагальную инфильтрацию забранных во время аутопсии фрагментов селезенки и миокарда оценивали с помощью иммуногистохимического исследования с использованием антител к маркерам макрофагов CD68, CD163, CD206, стабилину-1.

Результаты. Количество исследуемых нами клеток в красной пульпе (КП) у лиц с ИМ: CD163+ 906 (661; 1101), CD68+ 898 (807; 1049), стабиллин-1+ 811 (531; 966), CD206+ 11 (9; 19); группа контроля: CD163+ 400 (315; 513), CD68+ 40 (37; 45), стабиллин-1+ 186 (107; 206), CD206+ 80 (70; 84). Содержание всех клеток в КП у пациентов с ИМ было высоким и превалировало над их численностью в группе контроля, уступала в количестве только концентрация CD206+ клеток; в контрольной группе преобладали CD163+ клетки (p<0,05). Количество клеток в белой пульпе (БП): CD68+ 312 (260; 348), стабиллин-1+ 59 (40; 123), CD163+ 29 (17; 56), CD206+ 2 (1; 5) в группе с ИМ; CD68+ 3 (1; 4), стабиллин-1+ 3 (2; 3), CD163+ 23 (1; 48), CD206+ 1 (1; 2) в группе контроля. У лиц с ИМ в БП доминировали CD68+ клетки; в контрольной группе CD163+ (p<0,05). Минимальным и сопоставимым в БП в обеих группах было количество CD206+ клеток (p<0,05), коррелирующее в группе контроля с уровнем стабиллин-1+ и CD206+ клеток (r=-0,9, p=0,003) и у пациентов с ИМ — с уровнем CD206+ клеток в миокарде (r=0,6, p=0,004).

Заключение. Выявлено доминирование CD163+ клеток во всех функциональных зонах селезенки в группе контроля и CD68+ клеток у лиц с ИМ. Единственный тип клеток, содержание которого в группе контроля превалировало над таковым у лиц с ИМ в КП и коррелировало в БП со своей концентрацией в миокарде, независимо от групповой принадлежности — CD206+.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, воспаление, кардиоспленальная ось, макрофаги.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия; ²ФГБОУ ВО

Сибирский государственный медицинский университет, Минздрава России, Томск, Россия; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия; ⁴Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия.

Керчева М. А.* — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, н.с. лаборатории трансляционной медицины, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Рябов В. В. — д.м.н., и.о. зав. отделением неотложной кардиологии, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Гомбожапова А. Э. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-1281-3714, Трусов А. А. — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: нет, Степанов И. В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0002-8543-6027, Кжышковска Ю. Г. — д.м.н., зав. лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, зав. отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института иммунологии и трансфузионной медицины, медицинский факультет Маннгейма, Университет Гейдельберга, ORCID: 0000-0003-0898-3075.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mariakercheva@mail.ru

БП — белая пульпа, ИЗ — инфарктная зона, ИМ — инфаркт миокарда, КП — красная пульпа, мф — макрофаги, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 27.03.2023

Рецензия получена 16.04.2023

Принята к публикации 28.04.2023



Для цитирования: Керчева М. А., Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Трусов А. А., Степанов И. В., Кжышковска Ю. Г. Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5411. doi:10.15829/1560-4071-2023-5411. EDN THMWCA

Place of the cardiosplenic axis in the development of fatal myocardial infarction

Kercheva M. A.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2,3}, Gombozhapova A. E.^{1,2}, Trusov A. A.¹, Stepanov I. V.¹, Kzhyskowska Yu. G.^{3,4}

Aim. To compare data on the features of spleen macrophage composition in patients with fatal myocardial infarction (MI) and in patients from the control group without cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. The study included patients with fatal MI (n=30) and control group (n=5) — persons without CVD who died from injuries not compatible with life. Macrophage infiltration of spleen and myocardium fragments taken during autopsy was assessed by immunohistochemistry using macrophage markers CD68, CD163, CD206, stabilin-1.

Results. There were following number of cells studied by us in the red pulp (RP) in patients with MI: CD163+, 906 (661; 1101), CD68+, 898 (807; 1049), stabilin-1+, 811 (531; 966), CD206+, 11 (9; 19); control group: CD163+, 400 (315; 513), CD68+, 40 (37; 45), stabilin-1+, 186 (107; 206), CD206+, 80 (70; 84). The content of all cells in the RP in patients with MI was high and prevailed over their number in the control group, while only the CD206+ concentration was inferior in number; in the control group, CD163+ cells predominated (p<0,05). There were following number of cells in the white pulp (WP): CD68+, 312 (260; 348), stabilin-1+, 59 (40;

123), CD163+, 29 (17; 56), CD206+, 2 (1; 5) in the group with MI; CD68+, 3 (1; 4), stabilin-1+, 3 (2; 3), CD163+, 23 (1; 48), CD206+, 1 (1; 2) in the control group. In persons with MI, CD68+ cells dominated in WP, while in the control group — CD163+ (p<0,05). The minimum and comparable in WP in both groups was the number of CD206+ cells (p<0,05), which correlated in the control group with the level of stabilin-1+ and CD206+ cells (r=-0,9, p=0,003) and in patients with MI — with the level of CD206+ cells in the myocardium (r=0,6, p=0,004).

Conclusion. The dominance of CD163+ cells in all functional spleen areas in the control group and CD68+ cells in patients with MI was revealed. The only cell type, the content of which in the control group prevailed over that in MI in RP and correlated in WP with its myocardial concentration, was CD206+.

Keywords: myocardial infarction, inflammation, cardiosplenic axis, macrophages.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ³National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia; ⁴Heidelberg University, Heidelberg, Germany.

*Corresponding author: mariakercheva@mail.ru

Received: 27.03.2023 Revision Received: 16.04.2023 Accepted: 28.04.2023

Kercheva M. A.* ORCID: 0000-0003-1444-1037, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Gombozhapova A. E. ORCID: 0000-0003-1281-3714, Trusov A. A. ORCID: none, Stepanov I. V. ORCID: 0000-0002-8543-6027, Kzhyshkowska Yu. G. ORCID: 0000-0003-0898-3075.

For citation: Kercheva M. A., Ryabov V. V., Gombozhapova A. E., Trusov A. A., Stepanov I. V., Kzhyshkowska Yu. G. Place of the cardioplenic axis in the development of fatal myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5411. doi:10.15829/1560-4071-2023-5411. EDN THMWCA

Ключевые моменты

- Среди всех изученных нами в селезенке клеток макрофагального ряда — CD68+, CD163+, CD206+ и стабиллин-1+, выявлено преобладание CD68+ клеток в белой пульпе (БП) у пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда (ИМ), у лиц без сердечно-сосудистой патологии преобладали CD163+ клетки. Содержание CD68+ и стабиллин-1+ клеток в БП у лиц с ИМ значимо превышало таковое у лиц без сердечно-сосудистой патологии.
- В красной пульпе (КП) у лиц с фатальным ИМ выявлено преобладание CD68+, CD163+, стабиллин-1+ клеток, их содержание в разы превышало таковое у лиц без сердечно-сосудистой патологии.
- Единственный тип клеток, содержание которого превышало таковое у лиц без сердечно-сосудистой патологии в КП — CD206+ клетки; именно содержание клеток данного типа в БП ассоциировалось с их концентрацией в миокарде, независимо от групповой принадлежности, однако характер этих корреляций был разнонаправлен.

Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из ведущих причин смерти во всем мире, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении данной патологии [1]. Очевидно, что ИМ не является локальным процессом и не может ограничиваться только ишемическим повреждением и последующей репарацией исключительно в области инфарктированного миокарда [2]. Ряд экспериментальных и клинических данных подтверждает активную вовлеченность системы врожденного иммунитета в развитие и течение постинфарктной воспалительной реакции, при этом задействованными являются кардиоренальная [3], кардиocereбральная [4] и кардиоспленальная оси [5]. Воспаление является универсальным звеном патогенеза таких ключевых постинфарктных процессов, как повреждение, репарация и последующая регенерация тканей миокарда; макрофаги (мф)/моноциты — ведущие клетки данного процесса [6]. Селезенка является одним из важнейших перифе-

Key messages

- Among all the macrophage cells studied by us in the spleen (CD68+, CD163+, CD206+ and stabilin-1+), a predominance of CD68+ cells in the white pulp (WP) was found in patients with a fatal myocardial infarction (MI), while in individuals without cardiovascular disease CD163+ cells predominated. The content of CD68+ and stabilin-1+ cells in WP in patients with MI significantly exceeded that in individuals without cardiovascular disease.
- The predominance of CD68+, CD163+, stabilin-1+ cells were revealed in the red pulp (RP) of persons with fatal MI. Their content was several times higher than that of persons without cardiovascular pathology.
- The only type of cells, the content of which exceeded that in cardiovascular patients in the RP — CD206+ cells. This type of cells in WP was associated with their myocardial concentration. However, these correlations were multidirectional.

рических органов иммуногенеза у человека и служит резервуаром моноцитов, принимающих участие как в процессах иммуногенеза, так и в процессе утилизации эритроцитов, фагоцитозе патогенов [7]. Ранний постинфарктный период характеризуется активным привлечением в зону инфарктированного миокарда нейтрофилов и моноцитов — предшественников мф, из их физиологических депо — костного мозга и селезенки [2]. Своевременное и синхронное поступление воспалительных моноцитов в зону инфаркта обеспечивает адекватную регенерацию миокарда и, напротив, предотвращает развитие затяжной воспалительной реакции [8], лежащей в основе развития неблагоприятного ремоделирования сердца и последующего формирования и прогрессирования постинфарктной сердечной недостаточности. Клинические данные, анализирующие макрофагальный/моноцитарный состав селезенки и его динамику в условиях ишемии миокарда, малочисленны [9]. Нами впервые была определена динамика ряда клеток макрофагального состава селезенки с различными фенотипами, в т.ч. в основных ее функциональных зонах, оценена связь этой динамики с изменениями макрофагальной ин-

филтрации миокарда и клинико-anamнестическими характеристиками, исходами у пациентов с фатальным ИМ [10]. Однако для понимания являются ли обнаруженные данные и закономерности отражением влияния ишемии на макрофагальный состав селезенки и особенности взаимодействия мф по оси "сердце-селезенка", необходимо сопоставить полученные нами данные с результатами, полученными от лиц без сердечно-сосудистой патологии. В связи с чем перед нами была поставлена следующая цель: сопоставить данные об особенностях макрофагального состава селезенки у пациентов с фатальным ИМ и у лиц из контрольной группы без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы

Клинико-anamнестические характеристики

В наше исследование были включены пациенты с фатальным ИМ I типа ($n=30$). Средний возраст исследуемых лиц был $74,8 \pm 9,8$ лет. Критериями исключения являлись ИМ II-V типа, наличие онкологических заболеваний, инфекционных осложнений (сепсис, пневмония), клапанной патологии, требующей хирургического вмешательства. Протокол исследования № 128 от 23 декабря 2014г был одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института кардиологии (г. Томск). В рамках настоящего исследования процесс подписания информированного согласия являлся неосуществимым, однако это не противоречило правилам проведения исследования согласно Хельсинкской декларации ("информированное согласие", пункт 32). Патологоанатомическое вскрытие осуществлялось согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013г № 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий". Группу контроля составляли 5 человек, погибшие от травм, несовместимых с жизнью, и не имевшие ССЗ (возраст от 18 до 55 лет).

Клинико-anamнестические данные группы с ИМ подробно были предоставлены нами ранее [3]. Обращают на себя внимание следующие факты: наличие циркулярного ИМ в 40% случаев, у половины исследуемой выборки ИМ был повторным. Основной причиной летального исхода служил кардиогенный шок.

В качестве объекта для нашего исследования были взяты фрагменты селезенки (в т.ч. белая (БП) и красная пульпа (КП)) и миокарда (инфарктная зона (ИЗ) у лиц с ИМ, участок миокарда — у лиц из контрольной группы), забранные в течение 24 ч после документирования факта смерти при проведении аутопсии. Забранный материал фиксировали в течение суток в 10% забуференном формалине. Подготовка материала для гистологического исследования проводилась по стандартной методике с использованием автомата для гистологической проводки Thermo

Scientific Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, США), затем материал заливался в парафин на модульной системе Tissue-Tek® TEC™ 6 (Sakura, Япония). Результаты исследования получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Медицинская геномика" Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Иммуногистохимическое исследование

Для проведения иммуногистохимического исследования при помощи ротационного механического микротомы HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) были подготовлены микротомные срезы миокарда и селезенки: с каждого блока делали по 10 срезов для фрагментов селезенки и по 20 срезов для фрагментов миокарда. Затем материал наносили на стекла с L-полилизинным покрытием, по два среза на одно стекло. Макрофагальную инфильтрацию селезенки и миокарда оценивали два независимых эксперта с помощью иммуногистохимического исследования, проводимого на автоматическом иммуностейнере (Leica Bond-Max, Германия). Для иммунофенотипирования мф были использованы мышинные моноклональные антитела к общему маркеру макрофагов CD68 (Cell Marque, разведение 1:500), антитела к маркеру M2 макрофагов: антитела к CD163 (Cell Marque, разведение 1:50), мышинные моноклональные антитела к CD206 (Santa Cruz, разведение 1:100), синтезированные в лаборатории Врожденного Иммунитета и Иммунологической Толерантности (Университет Гейдельберга) антитела к стабину-1 RS1 (разведение 1:1000).

Для визуализации исследованных маркеров применялся набор реагентов для детекции Bond на основе Полимера — Bond Polymer Refine Detection (Великобритания). Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по стандартному протоколу [4]. Подсчет клеток в селезенке и миокарде производился в 10 случайных полях зрения (объектив 40x) на микроскопе Axio Imager M2 (Zeiss) в светлом поле.

Описание клинико-anamнестических данных

Обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистического пакета STATISTICA 12.0. Нормальность количественных данных проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Все количественные показатели, не имевшие нормального распределения, описывались медианой (Me) и интерквартильным интервалом (Q1; Q3), кроме возраста, описанного в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Категориальные показатели описывались частотами и процентами. Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался критерий Манна-Уитни. Наличие корреляционных связей между количеством клеток в миокарде и селезенке оценивалось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Значение r (коэффициент ран-

Таблица 1

**Особенности макрофагальной инфильтрации селезенки и миокарда
у лиц с фатальным ИМ и у лиц из контрольной группы**

Параметры (клетки)	Пациенты с ИМ (n=30) Me (25; 75%)	Контрольная группа (n=5) Me (25; 75%)	p
CD68+ (селезенка БП)	312 (260; 348)	3 (1; 4)	0,00003
Стабилин-1+ (селезенка БП)	59 (40; 123)	3 (2; 3)	0,00004
CD163+ (селезенка БП)	29 (17; 56)	23 (1; 48)	0,5
CD206+ (селезенка БП)	2 (1; 5)	1 (1; 2)	0,2
CD163+ (селезенка КП)	906 (661; 1101)	400 (315; 513)	0,0002
CD68+ (селезенка КП)	898 (807; 1049)	40 (37; 45)	0,00003
Стабилин-1+ (селезенка КП)	811 (531; 966)	186 (107; 206)	0,00003
CD206+ (селезенка КП)	11 (9; 19)	80 (70; 84)	0,00003
CD163+ (миокард)	460 (62; 846)	26 (20; 36)	<0,00001
CD68+ (миокард)	106 (56; 376)	17 (13; 24)	<0,0001
CD206+ (миокард)	31 (12; 106)	21 (17; 31)	0,07
Стабилин-1+ (миокард)	1,5 (0; 102)	13 (8; 30)	0,4

Примечание: p — уровень статистической значимости отличия между исследуемой группой с фатальным ИМ и контрольной группой.

Сокращения: БП — белая пульпа, ИМ — инфаркт миокарда, КП — красная пульпа.

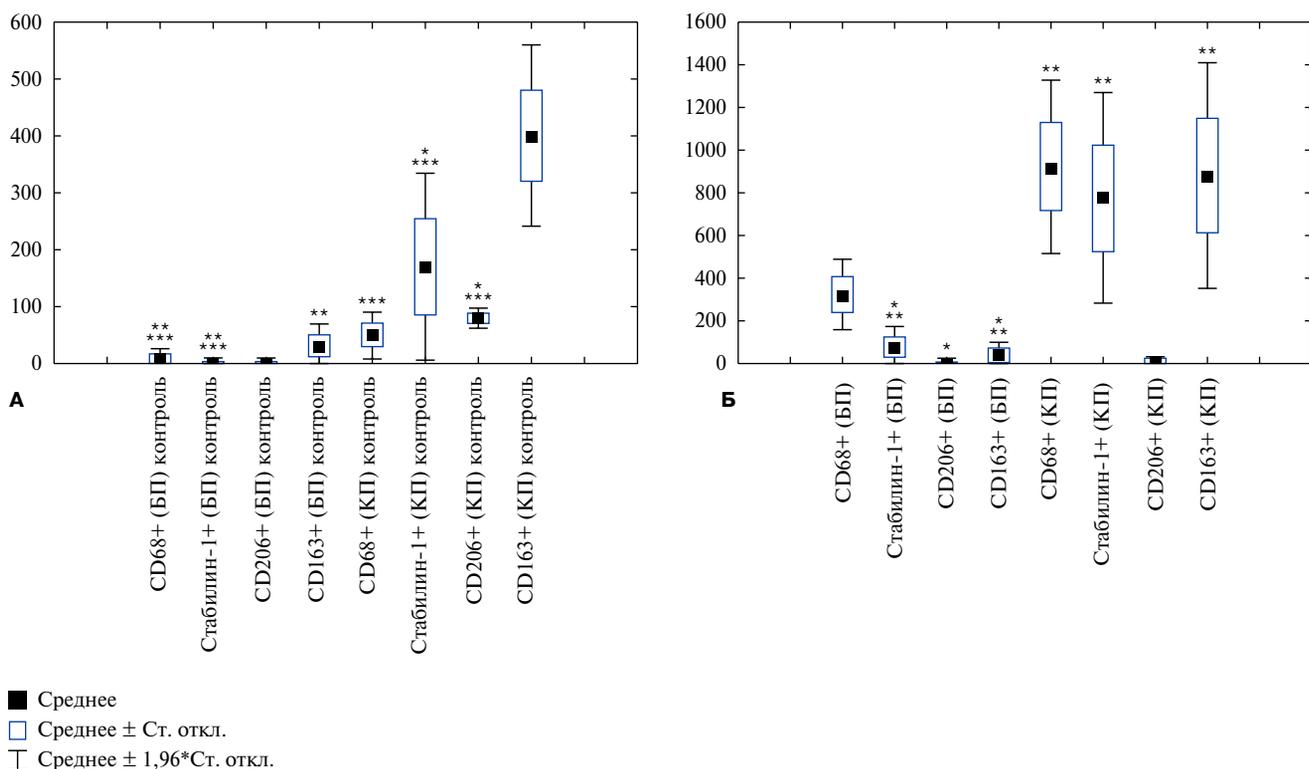


Рис. 1. Соотношение клеток макрофагального ряда в КП и БП селезенки **А)** у лиц из контрольной группы и **Б)** у лиц с ИМ.

Примечание: * — статистически значимые различия относительно количества CD68+ клеток в исследуемой зоне в конкретной группе, ** — относительно количества CD206+ клеток, *** — относительно количества CD163+ клеток.

Сокращения: БП — белая пульпа, КП — красная пульпа.

говой корреляции) от 0,4 до 0,7 показало умеренную корреляцию. Проверка статистических гипотез проводилась по уровню значимости $p=0,05$.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

Результаты

Для понимания особенностей макрофагального состава селезенки и ее функциональных зон нами были проанализированы данные, полученные у пациентов с ИМ, и сопоставлены с подобными данными от контрольной группы (табл. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих функциональных зонах селезенки, как у лиц с ИМ, так и у лиц из контрольной группы, присутствовали все анализируемые нами клетки. В обеих группах количество всех исследуемых клеток макрофагального ряда в КП превалировало над таковым в БП ($p < 0,05$) (рис. 1).

Однако соотношение данных клеток было различным. Так, в БП у лиц с фатальным ИМ превалировало число CD68+ клеток, у лиц из контрольной группы — CD163+ клеток ($p < 0,05$). Минимальным в БП в обеих группах было количество CD206+ клеток ($p < 0,05$). В КП у пациентов с ИМ отмечено высокое содержание всех исследуемых нами клеток, кроме CD206+; у лиц из контрольной группы преобладали CD163+ клетки, минимальным же было количество CD68+ клеток (рис. 1).

По количеству клеток группы были сопоставимы по уровню CD206+ и CD163+ клеток в БП (табл. 1). В БП у пациентов с ИМ количество CD68+ клеток в сотни раз превышало их содержание в группе контроля; количество стабиллин-1+ клеток — в десятки раз превышало таковое в группе контроля (табл. 1). В КП у пациентов с ИМ количество CD163+, CD68+ и стабиллин-1+ клеток было большим, чем в контрольной группе, однако содержание CD206+ клеток, напротив, было значимо ниже, чем у лиц из контрольной группы (табл. 1).

Относительно корреляций между количеством клеток в миокарде и в селезенке: в контрольной группе была выявлена корреляция между количеством CD206+ клеток в БП и уровнем стабиллин-1+ и CD206+ клеток в миокарде ($r = -0,9$, $p = 0,003$). У пациентов с ИМ выявлена также корреляция с уровнем между количеством CD206+ клеток в БП и уровнем CD206+ клеток в миокарде, однако данная корреляция имела противоположную направленность ($r = 0,6$, $p = 0,004$).

Обсуждение

Обнаруженное нами разнообразие клеточного, а именно, макрофагального состава селезенки, как у лиц с ИМ, так и у лиц из контрольной группы отражает тот факт, что селезенка является одним из важнейших периферических органов иммуногенеза у человека [11]. Выявленные различия в клеточном составе селезенки у пациентов с ИМ и у лиц из контрольной группы, а именно, значимое превалирование определенных типов мф — воспалительных CD68+ мф в КП и БП, и, напротив сниженное количество клеток с иным, противовоспалительным фенотипом, таких как CD206+ в КП, наряду с их низким содержанием в БП у лиц с ИМ, подтверждают вовлеченность селезенки в процессы постинфарктного воспаления и регенерации миокарда. Известно, что макрофагальный состав селезенки представлен

широким спектром клеток, фенотип которых способен меняться в зависимости от физиологических условий и их окружения [5]. Ранее было выявлено, что в условиях ишемии миокарда в экспериментах на животных селезенка выполняет роль одного из главных физиологических депо моноцитов, своевременная и синхронная миграция которых в ткани миокарда наряду с согласованной активностью этих клеток в самом миокарде обеспечивает адекватную регенерацию миокарда и предотвращает неадекватную затяжную воспалительную реакцию, имеющую неблагоприятный прогноз в экспериментальных и клинических условиях [5, 12].

Известно, что структуру селезенки составляют две ключевые зоны, отличные как по своему составу, так и по реализуемым функциям — КП и БП, между которыми пролегает маргинальная зона [7]. КП селезенки составляет до 70% от массы органа и ответственна за процессы поддержания гомеостаза крови за счет активного разрушения поврежденных и стареющих эритроцитов и их последующего фагоцитоза [13]. БП селезенки состоит из лимфоидных фолликулов со светлыми центрами и периартериальных лимфоидных муфт и отражает активность процессов иммуногенеза, инициируемых антигенами в органах [13]. Согласно результатам нашего исследования, содержание всех исследуемых нами типов клеток преобладало в КП над их количеством в БП, вне зависимости от принадлежности лиц к группам. Это, вероятно, подтверждает тот факт, что ведущая функция КП — фильтрационная [7]. Наличие выявленных взаимосвязей между высоким уровнем CD206+ клеток в БП у лиц с ИМ и их высокой концентрацией в ИЗ миокарда, и противоположная направленность данной корреляции у лиц без ССЗ косвенно может подтверждать участие БП в процессах иммуногенеза [5].

Интересным представляется тот факт, что в КП и БП отмечается преобладание одного и того же фенотипа клеток и у лиц с ИМ и у лиц из контрольной группы, однако фенотипы доминирующих клеток были различны. В группе контроля в КП и БП доминировали CD163+ клетки, принимающие активное участие в фагоцитозе старых эритроцитов и продуктов метаболизма железа [7]. Их преобладание в КП у лиц без ССЗ и с фатальным исходом может служить отражением посмертных изменений в организме [14]. Тот факт, что содержание CD163+ клеток в БП является сопоставимым между группами, равно как и стабиллин-1+ клеток, может указывать, что данные типы клеток реагируют на процесс ишемии повышенным генезом, т.к. выработка остальных типов клеток снижена в БП в разы при ИМ. Кроме того, подобные данные о преобладании CD163+ клеток в КП были получены ранее и могут характеризовать данный пул клеток как наиболее распространенный в организме [15]. У лиц же с ИМ отмечено преобла-

дание CD68+ клеток, как в КП, так и в БП СВ68+, что, вероятно, обусловлено воспалительной природой этого типа клеток [3, 4], и, вероятно, их высокая концентрация в селезенке у лиц с ИМ отражает затянувшийся воспалительный ответ в нашей выборке, связанный с развитием осложнений ИМ и его неблагоприятного исхода. Возможно, именно эти клетки способны мигрировать в очаг воспаления в миокарде, покидая, в свою очередь, селезенку и поддерживая затяжной воспалительный ответ, что подтверждается тем фактом, что в эксперименте — CD68+ антигены могут экспрессироваться как на поверхности мф, так и на поверхности моноцитов [4, 7]. О содержании стабилин-1+ клеток в селезенке у лиц с ИМ и их динамике в зависимости от сроков ранее известно не было, как и не было сопоставления этих данных с результатами, полученными у лиц без ССЗ. Обширные гистологические исследования показали, что стабилин-1 экспрессируется тканевыми мф и синусоидальными эндотелиальными клетками в здоровом организме; его экспрессия как на мф, так и на различных подтипах эндотелиальных клеток индуцируется во время хронического воспаления и онкогенеза [4]. Возможно, сохраняющееся пролонгированное воспаление, обуславливающее неблагоприятный исход у пациентов с ИМ, характеризует высокое содержание стабилин-1+ клеток в КП. У лиц без ССЗ содержание данного типа клеток в КП было значительно меньше, чем у лиц с ИМ. Данный тип клеток принадлежит к мф М2 типа, ранее было выявлено наличие их высокой концентрации в ИЗ миокарда у лиц с фатальным ИМ [4], таким образом, возможно их высокое содержание как в КП, так и в БП отражает адекватный ответ организма на ишемию и участие данного типа клеток в формировании регенераторной фазы. Что также подтверждается и тем фактом, что сниженное содержание мф М2 типа — CD206+ клеток в миокарде характеризуется и низким содержанием стабилин-1 клеток в БП селезенки в группе контроля, отражая то, что данный тип клеток может генерироваться "согласно потребностям" организма.

Интересен факт, что количество CD206+ клеток в БП как в группе контроля, так и у лиц с ИМ было минимальным и сопоставимым друг с другом. Однако возможно, что для лиц без ССЗ сниженный генез данного фенотипа клеток служит вариантом физиологической нормы, и, напротив, у лиц с ИМ недостаточный генез данного типа клеток с противовоспалительной активностью может обуславливать неблагоприятный исход, что подтверждают ранее полученные экспериментальные данные о полезной роли репаративных мф на ранней стадии воспаления и связи дефицита CD206+ в миокарде с фатальным исходом [12]. Низкое содержание данного фенотипа клеток при ИМ в КП наряду с их низким содержанием в БП может отражать истощение дан-

ного типа клеток или их недостаточную выработку, что может обуславливать неблагоприятный исход [3, 10]. Однако, согласно полученным ранее данным, не складывается однозначного впечатления о благоприятном или, напротив, негативном влиянии пониженного/повышенного содержания CD206+ клеток на процессы регенерации миокарда и клинические исходы в условиях острой ишемии миокарда [3, 12, 16]. Так, Guiteras R, et al. (2016) сообщали ранее, что увеличение числа CD206+ клеток в почках наряду с известными маркерами неблагоприятного прогноза у больных, перенесших ИМ, ассоциируется с ранним и фатальным исходом [16]. Нами же было определено, что пониженное содержание CD206+ клеток в почках наряду с их высоким содержанием в миокарде характеризует неблагоприятный исход ИМ [3]. Интересен и тот факт, что низкое содержание CD206+ клеток в БП при ИМ ассоциировалось с их невысокой концентрацией в миокарде, что косвенно может указывать на тот факт, что неадекватный иммуногенез и низкая производительность мф М2 типа на фоне их истощения у пациентов с ИМ связана с неблагоприятным прогнозом. Вероятно, последующая оценка пороговых значений концентрации CD206+ клеток в миокарде на большей выборке могла бы внести определенную ясность в понимании места данного типа клеток в процессе постинфарктной регенерации миокарда. Все вышеуказанные данные получены нами впервые, т.к. ранее комплексное сопоставление количественного содержания спектра мф, включающих как мф М1, так и М2 типа, не проводилось ни в эксперименте, ни в клинике; не сравнивалось их содержание между лицами с ИМ и контрольной группой. Существующие ранее экспериментальные данные оценивали содержание либо одного из фенотипов мф в эксперименте [5], либо содержания предшественников мф — моноцитов [10].

Наше исследование имело ряд ограничений, обусловленных тем, что наша выборка была ограничена по объему; оценивали только данные, полученные у лиц с фатальным исходом, не сопоставляя их с данными, полученными у выживших лиц с ИМ. Последующее сопоставление наших результатов с результатами, полученными от пациентов с благополучно разрешившимся ИМ, позволит понять являются ли данные изменения характерными именно для лиц с фатальным ИМ. Полученные нами данные могут лечь в основу разработки новых персонализированных подходов к противовоспалительному лечению осложнений ИМ. Для эффективного воздействия на моноциты и мф при ИМ, вероятно, потребуется найти правильный баланс между двумя его фазами: рекрутированием моноцитов и удалением дэбриса провоспалительными мф на первых стадиях и рекрутированием моноцитов и репаративными мф, способствующими заживлению миокарда на более поздних стадиях.

Заключение

При сопоставлении макрофагального состава селезенки лиц с фатальным ИМ и лиц без ССЗ выявлено преобладание различных типов клеток: у лиц без ССЗ во всех функциональных зонах селезенки преобладали CD163+ клетки, у лиц с ИМ — CD68+ клетки в БП и CD68+, CD163+, стабиллин-1+ клетки в КП, содержание которых в разы превышало их концентрацию в КП у лиц без ССЗ. В БП у лиц с ИМ отмечалась высокая концентрация CD68+ и стабиллин-1+ клеток, низким и сопоставимым с группой контроля было содержание CD206+ и 163+ клеток.

Единственный тип клеток, содержание которого превышало таковое у лиц без ССЗ в КП — CD206+ клетки; именно содержание клеток данного типа в БП ассоциировалось с их концентрацией в миокарде, как у лиц с ИМ, так и у лиц без ССЗ, характер корреляций был разнонаправленным.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00025, <https://rscf.ru/project/21-75-00025/>.

Литература/References

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):15-23. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019;59(8S):15-23. doi:10.18087/cardio.2668.
- Kercheva M, Ryabov V, Gombozhapova A, et al. Macrophages of the "Heart-Kidney" Axis: Their Dynamics and Correlations with Clinical Data and Outcomes in Patients with Myocardial Infarction. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(2):127. doi:10.3390/jpm12020127.
- Rebenkova MS, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Dynamics of brain CD68+ and stabilin-1+ macrophage infiltration in patients with myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):44-50. (In Russ.) Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2019;59(4S):44-50. doi:10.18087/cardio.2584.
- Heusch G. The Spleen in Myocardial Infarction. *Circ. Res*. 2019;124:26-8. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314331.
- Prabhu S, Frangogiannis N. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ. Res*. 2016;119:91-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
- Andryukhova E, Tashireva L, Vtorushin S, et al. Macrophages of the spleen: Features of the population composition and functions. *Cytology*. 2021;64:14-25. (In Russ.) Андрюхова Е.С., Таширева Л.А., Вторушин С.В. и др. Макрофаги селезенки: особенности популяционного состава и функции. *Цитология*. 2021;64(1):14-25. doi:10.31857/S0041377122010023.
- Steffens S, Van Linthout S, Slijter J, et al. Stimulating pro-reparative immune responses to prevent adverse cardiac remodelling: Consensus document from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of cellular biology of the heart and myocardial function. *Cardiovasc. Res*. 2020;116:1850-62. doi:10.1093/cvr/cvaa137.
- Van der Laan A, Ter Horst E, Delewi R, et al. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir. *Eur. Heart J*. 2014;35:376-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz331.
- Kercheva M, Ryabov V, Trusov A, et al. Characteristics of the Cardiosplenic Axis in Patients with Fatal Myocardial Infarction. *Life*. 2022;12(5):673. doi:10.3390/life12050673.
- Chulkova SV, Stilidi IS, Glukhov EV, et al. The spleen as a peripheral immunity organ. Splenectomy effect on the immunity status. *Vestn. RONTs im. N.N. Blokhin RAMS*. 2014;1-2(94):21-4. (In Russ.) Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В. и др. Селезенка периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014;1-2(94):21-4.
- Peet C, Ivetic A, Bromage D, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res*. 2020;116:1101-12. doi:10.1093/cvr/cvz336.
- Crane G, Liu Y, Chadburn A. Spleen: Development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Semin Diagn Pathol*. 2021;38(2):112-24. doi:10.1053/j.semmp.2020.06.003.
- Ioan B, Alexa T, Alexa ID. Do we still need the autopsy? Clinical diagnosis versus autopsy diagnosis. *Rom J Leg Med*. 2012;20:307-12. doi:10.4323/rjlm.2012.307.
- Kristiansen M, Graversen J, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001;409(6817):198-201. doi:10.1038/35051594.
- Guiteras R, Flaquer M, Cruzado J, et al. Macrophage in chronic kidney disease. *Clin. Kidney J*. 2016;9:765-71. doi:10.1093/ckj/lfw096.