

Интерлейкины 4 и 6 как факторы модуляции субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ишемической кардиомиопатией

Дарья Александровна Азарова^{1*}, Светлана Петровна Чумакова¹,
Ольга Ивановна Уразова¹, Мария Васильевна Винс¹,
Владимир Митрофанович Шипулин², Андрей Сергеевич Пряхин²,
Вячеслав Викторович Новицкий¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;

²Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

Реферат

Цель. Оценить соотношение фракций классических, промежуточных, неклассических и переходных моноцитов во взаимосвязи с концентрацией интерлейкинов 4 и 6 в крови у больных ишемической кардиомиопатией.

Методы исследования. Обследовано 18 больных ишемической кардиомиопатией (17 мужчин и 1 женщина) в возрасте 47–66 лет с недостаточностью кровообращения II–III функциональных классов по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов. Группу контроля составили 14 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными ишемической кардиомиопатией, не имеющих каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других систем органов в стадии обострения. У больных ишемической кардиомиопатией в крови оценивали относительное содержание классических (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺), неклассических (CD14⁺CD16⁺) и переходных (CD14⁺CD16⁻) моноцитов методом проточной цитометрии и концентрацию интерлейкинов 4 и 6 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Показано, что численность неклассических моноцитов в крови у больных ишемической кардиомиопатией оказалась в 2 раза ниже нормы (5,05% [4,08; 6,58] и 10,07% [9,34; 13,84] соответственно, $p < 0,01$), как и концентрация интерлейкина-4 (0,02 пг/мл [0; 0,04] и 0,15 пг/мл [0,05; 0,65] соответственно, $p < 0,05$). Количество классических моноцитов в крови у пациентов проявляло тенденцию к снижению, а доля промежуточных моноцитов и концентрация интерлейкина-6, напротив, были несколько выше, чем у здоровых лиц, и проявляли взаимозависимость ($r = 0,61$; $p < 0,05$). Относительное содержание переходных моноцитов в крови оказалось сопоставимым с показателями у здоровых доноров.

Выводы. Субпопуляционный состав моноцитов крови у больных ишемической кардиомиопатией характеризуется дефицитом фракции неклассических моноцитов, обладающих протективными свойствами в отношении эндотелия, и интерлейкина-4 в крови при некотором увеличении содержания интерлейкина-6 и численности промежуточных клеток, обладающих способностью к кооперации с Т-лимфоцитами, что predisposes к распространенному атероматозу мелких коронарных артерий и диффузному гипоксическому поражению миокарда при ишемической кардиомиопатии.

Ключевые слова: моноциты, субпопуляционный состав моноцитов, цитокины, интерлейкины, ишемическая кардиомиопатия.

Для цитирования: Азарова Д.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. и др. Интерлейкины 4 и 6 как факторы модуляции субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ишемической кардиомиопатией. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 900–905. DOI: 10.17816/KMJ2018-900.

Interleukins 4 and 6 as factors of modulation of subpopulation composition of blood monocytes in patients with ischemic cardiomyopathy

D.A. Azarova¹, S.P. Chumakova¹, O.I. Urazova¹, M.V. Vins¹, V.M. Shipulin², A.S. Pryakhin², V.V. Novitskiy¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the ratio of the fractions of classical, intermediate, non-classical and transitional monocytes in correlation with the concentration of interleukins 4 and 6 in the blood of patients with ischemic cardiomyopathy.

Methods. 18 patients with ischemic cardiomyopathy (17 men and 1 woman) aged 47–66 years with circulatory insufficiency of functional class II–III according to the classification of heart failure of the New York Heart Association, were examined. The control group included 14 healthy donors matched by gender and age to patients with ischemic cardiomyopathy without any diseases of cardiovascular system and other systems in an exacerbation stage. In blood of the patients with ischemic cardiomyopathy, the relative content of classical (CD14⁺CD16⁻), intermediate (CD14⁺CD16⁺), non-classical (CD14⁻CD16⁺) and transitional (CD14⁺CD16⁻) monocytes was assessed by flow cytometry and the concentration of interleukins 4 and 6 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. It was shown that the number of non-classical monocytes in the blood of patients with ischemic cardiomyopathy was 2 times lower than normal (5.05% [4.08; 6.58] and 10.07% [9.34; 13.84], respectively, $p < 0.01$), as well as the concentration of interleukin-4 (0.02 pg/ml [0; 0.04] and 0.15 pg/ml [0.05; 0.65], respectively, $p < 0.05$). The number of classical monocytes in the blood of patients had a tendency to decrease, and the proportion of intermediate monocytes and the concentration of interleukin-6, on the contrary, were slightly higher than in healthy individuals, and were interdependent ($r = 0.61$; $p < 0.05$). The relative content of transitional monocytes in the blood was comparable with that of healthy donors.

Conclusions. The subpopulation composition of blood monocytes in patients with ischemic cardiomyopathy is characterized by a deficiency of the fraction of non-classical monocytes with protective properties against endothelium, and interleukin-4 in the blood with a certain increase in the content of interleukin-6 and the number of intermediate cells with ability to cooperate with T-lymphocytes, which predisposes to diffuse atheromatosis of small coronary arteries and diffuse hypoxic myocardial damage in ischemic cardiomyopathy.

Keywords: monocytes; subpopulation composition of monocytes; cytokines; interleukins; ischemic cardiomyopathy.

For citation: Azarova D.A., Chumakova S.P., Urazova O.I., et al. Interleukins 4 and 6 as factors of modulation of subpopulation composition of blood monocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 900–905. DOI: 10.17816/KMJ2018-900.

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) представляет собой заболевание, патогенез которого достаточно сложен, неоднозначен и не полностью понятен. Трудности в изучении данной патологии можно отследить на протяжении полувековых исследовательских изысканий. Любая нозологическая единица должна быть лексически однозначной для профессионального сообщества, однако «терминологическая судьба» этой патологии претерпела множество метаморфоз ввиду того, что диапазон накопленных знаний вносил существенные коррективы в суть понимания проблемы. Так, Т. Harrison в 1965 г. предложил термин «асинергия миокарда» для феномена нарушения сегментарной сократимости нерубцовых зон миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС). В 1979 г. G.E. Bursh вводит понятие «ишемическая кардиомиопатия», подчеркивая тот факт, что она является истинной кардиомиопатией со всеми присущими ей признаками. Официально появление данного термина в Международной

классификации болезней датировано 1992 г. (МКБ-10), а в классификации Всемирной организации здравоохранения — в 1996 г. [1].

В настоящее время под ИКМП понимают патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом его морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической и периодически возникающей острой ишемии миокарда, основными проявлениями которого являются дилатация камер сердца и хроническая сердечная недостаточность [2]. Последняя сопровождается медиаторным ответом ишемизированных тканей и синтезом в них провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 [3]. При этом ИКМП может развиваться по разным сценариям. Первый — хронологически длительный, с постепенным нарастанием симптоматики и, как следствие, с планомерным утяжелением состояния. Второй сценарий развивается бурно, приводя к развернутой клинической картине за короткий срок [4, 5].

Установлено, что в инициации ИКМП ключевые позиции занимают преходящая и хроническая ишемия сердца, а также постинфарктное ремоделирование миокарда. При этом в поле дискуссии существенное место отводится клеточной инфильтрации миокарда. Обсуждается ее роль в индукции апоптоза кардиомиоцитов, деструкции интерстициального матрикса, пролиферации фибробластов и синтеза ими коллагенов с различными свойствами и даже аутоиммунные механизмы [6]. Очевидно, что в процессах воспаления и фиброза ведущую роль играют макрофаги, дифференцирующиеся из моноцитов.

В настоящее время в литературе появляется все больше сведений о функциональной неоднородности моноцитов крови, обладающих различным эффекторным потенциалом, среди которых различают классические $CD14^{++}CD16^{-}$ клетки, предназначенные для фагоцитоза, промежуточные $CD14^{++}CD16^{+}$ моноциты, осуществляющие иммунную функцию взаимодействия с Т-лимфоцитами, и неклассические $CD14^{+}CD16^{+}$ клетки, обладающие высоким аффинитетом к эндотелию и названные «патрулирующими» [7]. О субпопуляции переходных ($CD14^{+}CD16^{-}$) моноцитов известно мало. Возможно, они являются триггерами иммунной активации и дифференцируются из классических моноцитов либо, наоборот, являются их предшественниками [8]. Показано, что моноциты различных фракций могут переходить друг в друга. Так, культивирование классических моноцитов крови в присутствии ИЛ-4, ИЛ-10 и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов вызывает появление $CD16$ -рецептора на мембране этих клеток и снижает экспрессию $CD14$ -молекул, что соответствует формированию иммунофенотипа промежуточных и неклассических моноцитов [9]. При этом до сих пор в литературе отсутствуют данные о субпопуляционном составе моноцитов крови при ИКМП и остается неизвестной роль отдельных фракций мононуклеарных фагоцитов в патогенезе этого заболевания.

Таким образом, спектр нерешенных вопросов относительно патогенеза ИКМП в целом и участия в нем различных фракций моноцитов в частности достаточно широк, что определяет научный интерес к исследованию в этой области. Единичные сведения о взаимосвязи тяжелого течения ИКМП с активацией в ткани сердца металлопротеиназ и образованием коллагенов определенных типов [10, 11] лишь подчеркивают необходимость идентификации

эффекторной и регуляторной ролей различных субпопуляций моноцитов в механизмах прогрессирования данного заболевания.

Цель работы — оценить соотношение фракций классических, промежуточных, неклассических и переходных моноцитов во взаимосвязи с концентрацией ИЛ-4 и ИЛ-6 в крови у больных ишемической кардиомиопатией.

В исследование вошли 18 больных ИКМП (17 мужчин и 1 женщина) в возрасте 47–66 лет ($56,82 \pm 5,14$ лет) с недостаточностью кровообращения II–III функциональных классов по NYHA. Критериями исключения из исследования считали наличие гематологических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний, вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, острого воспалительного процесса в момент исследования или менее чем за 1 месяц до его проведения, отказ от исследования. Группу контроля составили 14 практически здоровых доноров в возрасте 40–67 лет, сопоставимых по полу и возрасту ($53,28 \pm 6,39$ лет) $p = 0,321$ с больными ИКМП, не имеющих каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других систем органов в стадии обострения.

В забранной натощак гепаринизированной (25 МЕ/мл) венозной крови у больных ИКМП и здоровых доноров определяли относительное содержание классических ($CD14^{++}CD16^{-}$), промежуточных ($CD14^{++}CD16^{+}$), неклассических ($CD14^{+}CD16^{+}$) и переходных ($CD14^{+}CD16^{-}$) моноцитов методом проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр «Accuri C6», «BD Biosciences», США), принимая за 100% все клетки, положительные по $CD14$. Иммунофенотипирование моноцитов проводили в цельной крови после предварительного цитолиза эритроцитов под действием лизирующего раствора («BD Biosciences», США). С целью идентификации субпопуляций моноцитов крови использовали моноклональные антитела $CD14$ FITC и $CD16$ PE («BD Biosciences», США) согласно методическим рекомендациям, изложенным в соответствующих инструкциях производителя. В плазме крови обследованных лиц определяли концентрацию ИЛ-4 и ИЛ-6 методом твердофазового иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля. С целью проверки гипотезы о равенстве выборочных средних использовали критерий Манна—Уитни. Для оценки связи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статис-

Таблица 1. Соотношение различных фракций моноцитов и концентрация цитокинов в крови у больных ишемической кардиомиопатией

Содержание отдельных субпопуляций моноцитов и цитокинов в крови	Здоровые доноры Me [Q1; Q3]	Пациенты с ИКМП Me [Q1; Q3]	Уровень статистической значимости
Классические моноциты (CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻), %	64,75 [61,34; 67,65]	57,77 [46,35; 79,76]	p=0,789
Промежуточные моноциты (CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺), %	17,96 [15,06; 18,98]	25,06 [4,96; 42,31]	p=0,310
Неклассические моноциты (CD14 ⁺ CD16 ⁺), %	10,07 [9,34; 13,84]	5,05 [4,08; 6,58]	p=0,008
Переходные моноциты (CD14 ⁺ CD16 ⁻), %	6,80 [5,03; 6,87]	6,03 [3,58; 10,89]	p=0,915
ИЛ-4, пг/мл	0,15 [0,05; 0,63]	0,02 [0; 0,04]	p=0,039
ИЛ-6, пг/мл	1,58 [1,09; 2,14]	2,01 [1,46; 2,76]	p=0,243

Примечание: ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИЛ — интерлейкин, p — уровень статистической значимости различий между показателями у больными ИКМП и здоровых доноров.

тического анализа считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Анализ данных показал, что у больных ИКМП относительное содержание переходных моноцитов в крови соответствует показателям у здоровых доноров — $p = 0,915$ (табл. 1). Данное обстоятельство позволяет предположить, что процесс моноцитопоза в костном мозге при ИКМП не нарушается. При этом количество классических моноцитов у больных ИКМП проявляло тенденцию к уменьшению — $p = 0,789$ в сочетании с реципрокной тенденцией числа промежуточных клеток — $p = 0,310$ (табл. 1, рис. 1). Эти отклонения субпопуляционного состава моноцитов крови от нормы при ИКМП хотя и не являются статистически значимыми, но укладываются в современные представления о генезе моноцитов различных фракций. Существует мнение, что классические формы моноцитов могут дифференцироваться в промежуточные [9, 12]. Вероятно, у больных ИКМП этот процесс протекает более активно, чем в норме, что подтверждается отрицательной корреляцией между численностью классических и промежуточных клеток ($r = -0,85$; $p = 0,007$) в крови. При этом у здоровых доноров подобной взаимосвязи не отмечалось ($r = 0,06$; $p = 0,819$).

Единственной статистически значимой особенностью субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ИКМП стало почти двукратное снижение количества неклассических моноцитов по отношению к их числу

у здоровых доноров — $p = 0,008$ (табл. 1, рис. 1). Принимая во внимание роль неклассических и промежуточных моноцитов в организме, можно предположить важное участие этих клеток в патогенезе ИКМП. Неклассические моноциты выполняют функцию патрулирования эндотелия и способны элиминировать с поверхности сосудистой стенки окисленные липиды, погибшие клетки и патогены [13]. Промежуточные моноциты осуществляют иммунное взаимодействие с Т-лимфоцитами и активно синтезируют провоспалительные цитокины — ФНО- α и ИЛ-1 β [14]. Следовательно, у больных ИКМП формируется дефицит моноцитов, способствующих очищению эндотелия, на фоне некоторого увеличения численности мононуклеарных фагоцитов с провоспалительным потенциалом (табл. 1). Неполноценность физиологического механизма протекции эндотелия у больных ИКМП, очевидно, предрасполагает к фиксации липидов на стенке самых мелких коронарных артерий, которые обычно не поражаются атеросклерозом, поскольку в них отсутствуют высокие напряжения сдвига [15]. Так, вероятно, реализуется паттерн диффузного ишемического поражения миокарда при ИКМП с участием неклассических моноцитов.

Одной из причин низкой генерации неклассических моноцитов при ИКМП может быть цитокиновый дисбаланс в крови. Так, у пациентов с ИКМП обнаруживался дефицит ИЛ-4 $p = 0,039$ на фоне отчетливой тенденции к увеличению концентрации ИЛ-6 в плазме крови

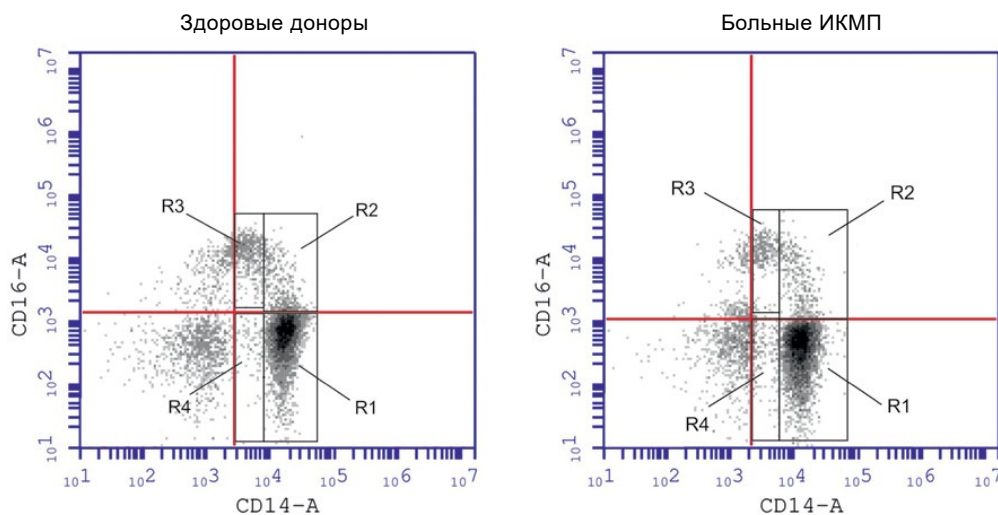


Рис. 1. Распределение моноцитов на субпопуляции по экспрессии CD14- и CD16-молекул по данным проточной цитометрии у здоровых доноров и больных ИКМП: R1 — классические ($CD14^{++}CD16^{-}$), R2 — промежуточные ($CD14^{++}CD16^{+}$), R3 — неклассические ($CD14^{+}CD16^{+}$), R4 — переходные ($CD14^{+}CD16^{-}$) моноциты

$p=0,243$ (табл. 1). Исходя из эффектов этого цитокина на моноциты [9], недостаток ИЛ-4, вероятно, опосредует слабую экспрессию CD16-молекул на клетках и не подавляет (как в норме) образование CD14-рецепторов. В результате из классических клеток ($CD14^{++}CD16^{-}$) неклассические моноциты ($CD14^{+}CD16^{+}$) не образуются. При этом дифференцировка промежуточных моноцитов контролируется, очевидно, ИЛ-6, поскольку наблюдалась положительная корреляция его плазменной концентрации с численностью данной субпопуляции моноцитов в крови ($r=0,61$; $p=0,043$). Таким образом, учитывая гипотезу последовательной дифференцировки субпопуляций моноцитов из классических клеток в промежуточные, а из промежуточных — в неклассические [12], у больных ИКМП, согласно нашим данным, имеет место несколько ускоренное созревание классических моноцитов в промежуточные клетки под действием ИЛ-6, но блокируется дифференцировка последних в неклассические моноциты ввиду дефицита ИЛ-4. Не исключено, что такая особенность моноцитопозеза имеет наследственную предрасположенность, которая, как известно, свойственна всем кардиомиопатиям [15].

Интерпретируя значимость полученных результатов для клинической практики, необходимо сказать о том, что большого внимания заслуживает сопоставление содержания фракции неклассических и промежуточных моноцитов в крови при ИКМП и ИБС. В последнем случае число неклассических моноцитов в кро-

ви остается в норме при увеличении содержания промежуточных клеток [16, 17]. При этом у пациентов с достоверно установленным диагнозом ИКМП численность фракции неклассических моноцитов в крови оказалась ниже нормы (табл. 1). Исходя из этого, относительное содержание неклассических моноцитов в крови позволяет дифференцировать ИКМП от ИБС и прогнозировать возможное развитие ИКМП у больных, еще не имеющих признаков ее клинической манифестации.

Несомненно, субпопуляционный состав моноцитов крови представляет собой «зеркальное отражение» определенных процессов, протекающих на органном, тканевом и клеточном уровнях. Учитывая, что триггером ИКМП является миокардиальная гипоперфузия, провоцирующая ремоделирование левого желудочка, а основой кислородного голодания кардиомиоцитов — эндотелиальная дисфункция [18], то зарегистрированный в настоящем исследовании дефицит неклассических моноцитов в крови, обладающих протективными свойствами в отношении эндотелия, может усугублять эндотелиальную дисфункцию и послужить в дальнейшем маркером неблагоприятного прогноза данной патологии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, течение ИКМП на этапе ее клинической манифестации характеризуется уменьшением численности субпопуляции неклассических моноцитов на фоне дефицита

ИЛ-4 в крови в сочетании с тенденцией к уменьшению количества классических и увеличению числа промежуточных форм клеток в результате ускоренной дифференцировки последних, которая положительно коррелирует с уровнем ИЛ-6 в крови. Анализ субпопуляционного состава моноцитов крови в перспективе поможет решать приоритетную задачу верификации диагноза уже на ранних стадиях формирования болезни, что сделает возможным своевременное выявление пациентов с риском развития ИКМП еще до клинической манифестации заболевания, а также станет основой для разработки нового направления патогенетически обоснованной терапии ИКМП.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (договор № 18-015-00160\18) и Совета по грантам Президента РФ для ведущих научных школ (договор № 14.W02.18.2690-НШ).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93 (5): 841–842. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.841.
- Осовская Н.Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению. *Новости медицины и фармации*. 2011; 359: 16–19. [Osovskaya N.Y. Ischemic cardiomyopathy: terminology, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, therapeutic approach. *Novosti meditsiny i farmacii*. 2011; 359: 16–19. (In Russ.)]
- Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalala N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail. Rev.* 2018; 23 (5): 733–758. DOI: 10.1007/s10741-018-9716-x.
- Лежнёв А.А., Шипулин В.М., Кривошеков Е.В. *Послеоперационное ремоделирование левого желудочка. Клинические и морфологические аспекты*. LAP Lambert Academic Publishing. 2012; 152 с. [Lezhnjov A.A., Shipulin V.M., Krivoshhekov E.V. *Postoperative left ventricular remodeling. Clinical and morphological aspects*. LAP Lambert Academic Publishing. 2012; 152 p. (In Russ.)]
- Guddeti R.R., Matsuo Y., Matsuzawa Y., Kushwaha S.S., Lerman A. Ischemic cardiomyopathy is associated with coronary plaque progression and higher event rate in patients after cardiac transplantation. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 3 (4): 10–91. DOI: 10.1161/JAHA.114.001091.
- Коваленко В.Н., Гавриш А.С. Ишемическая кардиомиопатия: нейрогуморальные иммуновоспалительные аспекты пато- и морфогенеза. *Украинский кардиологический журнал*. 2013; 4: 14–20. [Kovalenko V.N., Gavrish A.S. Ischemic cardiomyopathy: neurohumoral and immuno-inflammatory aspects of pato- and morphogenesis. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013; 4: 14–20. (In Russ.)]
- Ziegler-Heitbrock L. The CD14⁺CD16⁺ blood monocytes: their role infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 3: 584–592. DOI: 10.1189/jlb.0806510.
- Ziegler-Heitbrock L., Hofer T.P.J. Toward a refined definition of monocyte subsets. *Front. Immunol.* 2013; 4: 23. DOI:10.3389/fimmu.2013.00023.
- Матвеева В.Г., Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Григорьев Е.В., Чернова М.Н. Динамика CD14⁺CD16⁺ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (4–5): 391–398. [Matveeva V.G., Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Grigoriev E.V., Chernova M.N. Dynamics of CD14⁺CD16⁺ monocytes subpopulations in complication-free systemic inflammatory response following coronary artery bypass graft surgery. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012; 14 (4–5): 391–398. (In Russ.)]
- Казаков В.А., Шипулин В.М., Лежнев А.А., Козлов Б.Н., Кривошеков Е.В., Суходоло И.В., Гутор С.С. Клинико-морфологические параллели послеоперационного ремоделирования левого желудочка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2009; 4: 23–27. [Kazakov V.A., Shipulin V.M., Lezhnev A.A., Kozlov B.N., Krivoshhekov E.V., Suhodolo I.V., Gutor S.S. The clinic and morphological parallels postoperative remodeling of the left ventricle. *Patologiya krovoobrasheniya i kardiohirurgia*. 2009; 4: 23–27. (In Russ.)]
- Казаков В.А., Суходоло В.И., Шипулин В.М. Ультрасруктурные аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 4: 6–11. [Kazakov V.A., Suhodolo V.I., Shipulin V.M. Ultrastructural aspects of postinfarction remodeling of the left ventricle. *Sibirskii meditsinskiy zhurnal*. 2009; 4: 6–11. (In Russ.)]
- Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front. Immunol.* 2014; 5: 514. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00514.
- Dutta P., Nahrendorf M. Monocytes in myocardial infarction. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 2015; 35: 1066–1070. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304652.
- Barisionea C., Garibaldia S., Ghigliottia G., Fabbia P., Altieria P., Casalea M., Spallarossaa P., Berteroa G., Balbia M., Corsigliab L., Brunellia C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Disease Marker*. 2010; 28 (2): 115–124. DOI: 10.3233/DMA-2010-0691.
- Лилли Л.С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л.С. Лилли; пер. с англ. М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2016: 735 с. [Lilly L.S. Pathophysiology of the cardiovascular system. Ed. by L.S. Lilly; translated from English. M.: Binom. Knowledge laboratory. 2016: 735 p. (In Russ.)]
- Fadini G.P., Simoni F., Cappellari R., Previato L., Avogaro A. Pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization imbalance in human hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 237 (2): 805–808. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.106.
- Jaipersad A.S., Shantsila A., Lip G.Y.H., Shantsila E. Expression of monocyte subsets and angiogenic markers in relation to carotid plaque neovascularization in patients with pre-existing coronary artery disease and carotid stenosis. *Ann. Med.* 2014; 46 (7): 530–538. DOI: 10.3109/07853890.2014.931101.
- Esper R.J. Hypertension arterial mechanics and other issues. *Revista Argentina de Cardiologia*. 2011; 79 (4): 13.