

УДК 616.12-008.46-06:616.155.33-076.5

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-16-22>

Для цитирования: Винс М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Бармина С.Э., Вернер М.Д., Новицкий В.В. Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 16–22.

Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью

Винс М.В.¹, Чумакова С.П.¹, Уразова О.И.¹, Азарова Д.А.¹, Шипулин В.М.²,
Пряхин А.С.², Бармина С.Э.¹, Вернер М.Д.¹, Новицкий В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель работы – оценить соотношение классических (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺), неклассических (CD14⁺CD16⁺) и переходных (CD14⁺CD16⁻) моноцитов в крови и костном мозге у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП).

Материалы и методы. Обследованы 17 больных ИКМП и 14 практически здоровых доноров. Материалом для исследования служили венозная кровь (у больных и здоровых доноров) и красный костный мозг (у больных). В материале определяли относительное содержание различных субпопуляций моноцитов методом проточной цитометрии. Полученные результаты анализировали статистическими методами.

Результаты. Показано, что в крови у больных доля моноцитов с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁻ составляет 57,77 [46,35; 79,76]%; CD14⁺⁺CD16⁺ – 25,06 [4,96; 42,31]%; CD14⁺CD16⁺ – 5,05 [4,08; 6,58]% и CD14⁺CD16⁻ – 6,03 [3,58; 10,89]%; в костном мозге – 43,44 [40,54; 44,68]%; 0,16 [0; 1,07]%; 0,54 [0,35; 1,07]% и 54,32 [52,83; 56,08]% соответственно, что отличается от содержания клеток данных субпопуляций в крови ($p < 0,05$). При этом содержание неклассических моноцитов в их крови в два раза ниже, чем у здоровых доноров, а численность остальных клеток варьирует в пределах нормы.

Заключение. У больных ХСН распределение моноцитов на четыре субпопуляции происходит непосредственно в кровотоке, так как в костном мозге обнаруживаются в основном классическая и переходная фракции моноцитов с преобладанием клеток CD14⁺CD16⁺. Дефицит неклассических моноцитов в крови при ХСН, вероятно, связан с нарушением их экстремедуллярной дифференцировки.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, моноцитопоз, хроническая сердечная недостаточность, гипоксия, ишемическая кардиомиопатия.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как известно, сопровождается циркуляторной гипоксией генерализованного характера.

✉ Винс Мария Васильевна, e-mail: wmw_1991@mail.ru.

Современные данные доказывают, что в патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играют воспалительные и иммунные реакции [1]. Гипоксия непосредственно стимулирует выработку индуцируемого гипоксией фактора-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в

кардиомиоцитах и активирует моноциты и (или) макрофаги, способные продуцировать ряд провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, макрофагальный воспалительный белок-1 α), ферментов и прооксидантов, что усугубляет тканевое повреждение ишемизированного миокарда [2]. Обнаруживается четкая взаимосвязь между продукцией моноцитами ИЛ-6 и ФНО- α и неблагоприятными исходами ХСН [3]. Формирование моноцитоза прогнозирует усугубление сердечно-сосудистых заболеваний [4], а удаление моноцитов из ишемизированного миокарда у крыс предотвращает его реперфузионное повреждение [3]. При этом аккумуляция моноцитов в миокарде человека после инфаркта сочетается с резким уменьшением их количества в костном мозге и селезенке [5]. Данные факты демонстрируют важную роль моноцитов в патогенезе ХСН, изучение которой приобретает особую значимость в аспекте новых сведений о функциональной гетерогенности моноцитов.

В большинстве источников литературы обсуждается наличие трех фенотипических субпопуляций моноцитов у человека – классических, промежуточных и неклассических клеток. Классические CD14⁺⁺CD16⁻ моноциты проявляют высокую фагоцитарную активность, первыми мигрируют в очаг воспаления, где трансформируются в воспалительные макрофаги [6]. CD14⁺⁺CD16⁺ моноциты известны как промежуточные клетки, способные секретировать в большом количестве провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β) [7], индуцировать ангиогенез [8], при патологии повреждать ткани сердца и других органов [9]. Неклассические моноциты с фенотипом CD14⁺CD16⁺ являются предшественниками резидентных тканевых макрофагов. Они более эффективны в отношении презентации антигена и секреции ИЛ-1, интерферона альфа (ИФН- α) при слабо выраженной способности к фагоцитозу [9]. О субпопуляции переходных (CD14⁺CD16⁻) моноцитов известно мало. Предполагается, что они являются триггерами иммунной активации и дифференцируются из классических моноцитов, но характеризуются низкой экспрессией CD14 [8].

Вышеизложенное свидетельствует не только о важной роли моноцитов различных субпопуляций в патогенезе заболеваний, ассоциированных с генерализованной гипоксией, но и о сложностях в понимании генеза этих клеток.

Целью данной работы явилась оценка соотношения субпопуляций классических, промежуточ-

ных, неклассических и переходных моноцитов в крови и костном мозге у больных с ХСН на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 17 больных ИКМП (16 мужчин и 1 женщина), средний возраст пациентов (52,74 ± 5,19) лет, с недостаточностью кровообращения II–III функционального класса по NYHA (фракция выброса левого желудочка < 40%, конечный систолический индекс > 60 мл/м²). 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 мес до его проведения, отказ от исследования.

Группу контроля составили 14 практически здоровых доноров (9 мужчин и 5 женщин) в возрасте 48–63 лет (средний возраст (53,28 ± 6,39) лет), не имеющих каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других систем органов в стадии обострения.

У больных до операции аортокоронарного шунтирования и пластики левого желудочка по Дору и у здоровых доноров утром натощак забирала 5 мл венозной крови, которую стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). У больных во время операции, сразу после осуществления доступа к сердцу путем срединной стернотомии, забирала 2 мл красного костного мозга непосредственно из разреза грудины и стабилизировали суспензию клеток гепарином (25 МЕ/мл). Взятие костного мозга у здоровых доноров не осуществлялось ввиду высокой травматичности процедуры, которая проводится только по строгим показаниям.

В крови и костном мозге у больных ИКМП и в крови у здоровых доноров определяли относительное содержание классических (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺), неклассических (CD14⁺CD16⁺) и переходных (CD14⁺CD16⁻) моноцитов методом проточной цитометрии (цитофлуориметр Accuri C6 (BD Biosciens, США)), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14. Для идентификации моноцитов в цельной крови использовали моноклональные антитела CD14-FITC и CD16-PE (BD Biosciens, США), а также лизирующий раствор (BD Biosciens, США) согласно инструкциям производителя.

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25- и 75-й процентиля $Me [Q_1; Q_3]$. С целью проверки гипотезы

о равенстве выборочных средних использовали критерий Манна – Уитни. Различия показателей считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обнаружено, что у пациентов с ХСН на фоне ИКМП содержание классических, промежуточ-

ных и неклассических моноцитов в крови превышает аналогичные показатели в костном мозге (таблица). Численность переходных $CD14^+CD16^-$ моноцитов, напротив, в костном мозге была больше, чем в крови (см. таблицу). Таким образом, у больных ХСН в костном мозге определяются лишь единичные промежуточные и неклассические моноциты, в то время как преобладает субпопуляция переходных клеток.

Т а б л и ц а
T a b l e

Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных ХСН на фоне ИКМП, $Me [Q_1; Q_3]$ Monocyte subpopulations in blood and bone marrow in patients with CHF affected by ICMP, $Me [Q_1; Q_3]$			
Субпопуляции исследуемых моноцитов Subpopulations of studied monocytes	Больные ХСН на фоне ИКМП Patients with CHF affected by ICMP		Здоровые доноры Healthy donors
	Костный мозг Bone marrow	Периферическая кровь Peripheral blood	Периферическая кровь Peripheral blood
Классические моноциты $CD14^{++}CD16^-$ Classical monocytes $CD14^{++}CD16^-$	43,44 [40,54; 44,68] $p_1 = 0,039$	57,77 [46,35; 79,76] $p_2 = 0,789$	64,75 [61,34; 67,65]
Промежуточные моноциты $CD14^{++}CD16^+$ Intermediate monocytes $CD14^{++}CD16^+$	0,16 [0; 1,07] $p_1 < 0,001$	25,06 [4,96; 42,31] $p_2 = 0,310$	17,96 [15,06; 18,98]
Неклассические моноциты $CD14^+CD16^+$ Nonclassical monocytes $CD14^+CD16^+$	0,54 [0,35; 1,07] $p_1 = 0,008$	5,05 [4,08; 6,58] $p_2 = 0,008$	10,07 [9,34; 13,84]
Переходные моноциты $CD14^+CD16^-$ Transitional monocytes $CD14^+CD16^-$	54,32 [52,83; 56,08] $p_1 < 0,001$	6,03 [3,58; 10,89] $p_2 = 0,915$	6,80 [5,03; 6,87]

П р и м е ч а н и е. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; уровень статистической значимости различий между содержанием аналогичных субпопуляций моноцитов в крови и костном мозге у больных ХСН (p_1), по сравнению с численностью аналогичных субпопуляций моноцитов в крови у здоровых доноров (p_2).
N o t e. CHF – chronic heart failure, ICMP – ischemic cardiomyopathy; the level of statistical significance of the differences between the content of similar subpopulations of monocytes in the blood and bone marrow in patients with CHF (p_1), in comparison with the number of similar subpopulations of monocytes in the blood in healthy donors (p_2).

Как известно, моноциты образуются в красном костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток под влиянием ИЛ-10 и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Они считаются системным резервуаром миелоидных предшественников для обновления тканевых макрофагов и дендритных клеток [10]. Гомеостатический контроль развития моноцитов и (или) макрофагов в основном зависит от концентрации колониестимулирующего фактора макрофагов (М-КСФ), продуцируемого стромальными клетками-предшественницами [10]. Зрелые моноциты, в свою очередь, экспрессируют М-КСФ-рецепторы и удаляют циркулирующий М-КСФ, что позволяет поддерживать цикл обратной связи, ответственный за пролиферацию моноцитов [11]. ГМ-КСФ при этом участвует больше в индукции гемопоэза во время воспаления, чем в

поддержании гомеостаза в физиологических условиях [10].

На сегодняшний день неизвестно, являются ли субпопуляции моноцитов конечными стадиями различных путей дифференцировки одного общего предшественника или же они представляют собой последовательные стадии созревания общего пути дифференцировки разных клеток-предшественниц [10]. Последнее предположение согласуется с результатами настоящего исследования. Наиболее ранними предшественниками для всех трех субпопуляций моноцитов, очевидно, являются переходные моноциты $CD14^+CD16^-$, которые преобладают в красном костном мозге (см. таблицу). Классические, промежуточные и неклассические моноциты, по-видимому, не являются самостоятельными миелоидными линиями, так как последние две субпопуляции клеток практи-

чески отсутствуют в костном мозге (см. таблицу). Также маловероятно, что переходные моноциты происходят из фракции классических клеток путем редукции экспрессии CD14 [8]. Скорее, наоборот, классические клетки дифференцируются из переходных моноцитов.

В крови у пациентов с ХСН на фоне ИКМП относительное содержание переходных моноцитов соответствовало показателям у здоровых доноров (см. таблицу). При этом количество классических моноцитов у больных ИКМП проявляло тенденцию к снижению в сочетании с обратным изменением числа промежуточных клеток. Указанные отклонения, 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 [10]. Вероятно, у больных ИКМП этот процесс протекает несколько активнее, чем в норме. Единственным статистически значимым изменением субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ИКМП явилось почти двукратное снижение количества неклассических моноцитов по отношению к их числу у здоровых доноров (см. таблицу), что может быть обусловлено нарушением их дифференцировки, очевидно, вне костного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ХСН на фоне ИКМП, требующей хирургического лечения, моноциты в костном мозге подразделяются иммунофенотипически в основном на классическую и переходную субпопуляции с преобладанием последней. Распределение моноцитов на общеизвестные субпопуляции – классические, промежуточные и неклассические клетки – происходит уже непосредственно в кровотоке с преимущественной их дифференцировкой в CD14⁺CD16⁻ (классические) клетки. При этом в крови у больных ИКМП содержание неклассических моноцитов в два раза ниже, чем у здоровых доноров, при том, что численность клеток остальных субпопуляций соответствует норме. Дефицит неклассических моноцитов в крови при ХСН, вероятно, вызван нарушением их экстрамедуллярной дифференцировки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Винс М.В. – пробоподготовка биоматериала, выполнение метода проточной цитометрии, анализ литературы, интерпретация результатов исследования, написание и оформление текста рукописи. Чумакова С.П. – разработка дизайна исследования, статистическая обработка результатов и их интерпретация, участие в написании и оформлении текста рукописи. Уразова О.И. – интерпретация результатов, участие в написании текста рукописи. Азарова Д.А. – взаимодействие с пациентами и здоровыми донорами. Шипулин В.М. – формирование идеи исследования, консультирование соавторов по кардиологическим вопросам, интерпретация результатов. Пряхин А.С. – взаимодействие с пациентами, обеспечение забора биоматериала, консультирование соавторов по кардиологическим вопросам. Бармина С.Э. – участие в написании текста рукописи. Вернер М.Д. – участие в пробоподготовке биоматериала для проточной цитометрии, участие в написании текста рукописи. Новицкий В.В. – консультирование соавторов по гематологическим аспектам исследования, корректировка текста рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 18-015-00160\18) и Совета по грантам Президента Российской Федерации для ведущих научных школ (договор № 14.W02.18.2690-НШ).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 26 от 15.11.2010 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heymans S., Hirsch E., Anker S.D., Aukrust P., Balligand J.L., Cohen-Tervaert J.W., Drexler H., Filippatos G., Felix S.B., Gullestad L., Hilfiker-Kleiner D., Janssens S., Latini R., Neubauer G., Paulus W.J., Pieske B., Ponikowski P., Schroen B., Schultheiss H.P., Tschope C., Van Bilsen M., Zannad F., McMurray J., Shah A.M. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (2): 119–129. DOI: 10.1093 / eurjhf / hfn043.
2. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования.* 2014; 10 (5): 930–935. [Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Polarization of macrophages in the modern concept of the formation of an immune response. *Meditinskiye nauki. Fundamental'nye issledovaniya – Medical Sciences. Fundamental Research.* 2014; 10 (5): 930–935 (in Russ.).]
3. Glezeva N., Voon V., Watson C., Horgan S., McDonald K., Ledwidge M., Baugh J. Exaggerated inflammation and

- monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J. Card. Fail.* 2015; 21 (2): 167–177. DOI: 10.1016 / j. cardfail.2014.11.004.
4. Hilgendorf Ingo, Swirski Filip K., Swirski M.D. Making a difference: Monocyte Heterogeneity in Cardiovascular Disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14 (5): 450–459. DOI: 10.1007 / s11883-012-0274-8.
 5. Laan A.M., Ter Horst E.N., Delewi R., Begieneman M.P., Krijnen P.A., Hirsch A., Lavaei M., Nahrendorf M., Horrevoets A.J., Niessen H.W., Piek J.J. 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 (6): 376–385. DOI: 10.1093 / eurheartj / eht331.
 6. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Субпопуляционный состав моноцитов – прогностический маркер тяжелых осложнений системного воспалительного ответа после операции коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2014; 4: 5–12. [Matveyeva V.G., Golovkin A.S., Grigoriev E.V. Subpopulation of monocytes is a prognostic marker of severe complications of a systemic inflammatory response after coronary artery bypass surgery. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy – Complex Problems of Cardiovascular Diseases.* 2014; 4: 5–12 (in Russ.)].
 7. 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 Markers.* 2010; 28 (2): 115–124. DOI: 10.3233 / DMA-2010-0691.
 8. Loems Ziegler-Heitbrock, Thomas P.J. Hofer. Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets. *Front Immunol.* 2013; 4: 23. DOI: 10.3389 / fimmu.2013.00023.
 9. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (10): 1426–1430.
 10. 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.
 11. Hamilton J.A. Colony-stimulating factor in inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 533–544. DOI: 10.1038 / nri2356.

Поступила в редакцию 16.07.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Винс Мария Васильевна, ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

Азарова Дарья Александровна, соискатель, СибГМУ, г. Томск.

Шипулин Владимир Митрофанович, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, науч. руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1956-0692.

Пряхин Андрей Сергеевич, аспирант, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Бармина Светлана Эдуардовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8666-3259.

Вернер Марина Дмитриевна, студент 4-го курса, СибГМУ, г. Томск.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Винс Мария Васильевна**, e-mail: wmw_1991@mail.ru.

УДК 616.12-008.46-06:616.155.33-076.5

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-16-22>

For citation: Vins M.V., Chumakova S.P., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Barmina S.E., Werner M.D., Novitskiy V.V. Monocyte subpopulations of blood and bone marrow in patients with chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 16–22.

Monocyte subpopulations of blood and bone marrow in patients with chronic heart failure

Vins M.V.¹, Chumakova S.P.¹, Urazova O.I.¹, Azarova D.A.¹, Shipulin V.M.²,
Pryakhin A.S.², Barmina S.E.¹, Werner M.D.¹, Novitskiy V.V.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moskov Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS)

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the investigation was to evaluate the ratio of classical (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺), nonclassical (CD14⁺CD16⁺) and transient (CD14⁺CD16⁻) monocytes in the blood and bone marrow in patients with chronic heart failure (CHF) against ischemic cardiomyopathy (ICMP).

Materials and methods. 17 patients with ICMP and 14 practically healthy donors were observed. The material of the study was venous blood (in patients and healthy donors) and red bone marrow (in patients). In the materials the relative content of different monocytes subpopulations was determined by flow cytometry. The obtained results were analyzed by statistical methods.

Results. It is shown that in the blood of patients the proportion of monocytes with the phenotype CD14⁺⁺CD16⁻ is 57.77 [of 46.35; 79.76]%, CD14⁺⁺CD16⁺ – 25.06 [4.96; 42.31]%, CD14⁺CD16⁺ 5.05 [4.08; 6.58]% and CD14⁺CD16⁻ – 6.03 [3.58; 10.89]%; in the bone marrow – 43.44 [40.54; 44.68]%, 0.16 [0; 1.07]%, 0.54 [0.35; 1.07]% and 54.32 [52.83; 56.08]%, respectively, which is different from the content of the data cells subpopulations in the blood ($p < 0.05$). At the same time, the content of non-classical monocytes in the patients' blood is 2 times lower than in healthy donors, and the number of other cells varies within the norm.

Conclusion. The differentiation of monocytes into 4 subpopulations in patients with CHF occurs directly in the bloodstream, since mainly the classical and transitional monocyte fractions with the prevalence of the latter are present in the bone marrow. Deficiency of non-classical monocytes of blood in CHF is probably associated with a disruption of their extramedullary differentiation.

Key words: monocyte subpopulations, monocytopoiesis, chronic heart failure, hypoxia, ischemic cardiomyopathy.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (Contract

No. 18-015-00160\18) and the Council on Grants of the President of the Russian Federation for leading scientific schools (Contract No. 14.W02.18.2690-HIII).

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under the SSMU (Protocol No. 26 of 15.11.2010 r.).

Received 16.07.2018

Accepted 09.11.2018

Vins Mariia V., Assistant, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Chumakova Svetlana P., DM, Associate Professor, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3468-6154.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

Azarova Darija A., PhD Applicant, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Shipulin Vladimir M., DM, Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of the Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1956-0692.

Prjahn Andrey S., PhD Student, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Barmina Svetlana E., PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8666-3259.

Verner Marina D., 4th year Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Novitskiy Vyacheslav V., DM, Professor, Academician of RAS, Honored Science Worker of Russian Federation, Pathophysiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

(✉) **Vins Mariia V.**, e-mail: wmw_1991@mail.ru.