

Оригинальная исследовательская статья

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОМЕРНОГО ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

С. П. Чумакова^{1, 3*}, О. А. Денисенко¹, О. И. Уразова^{1, 4},
В. М. Шипулин², С. Л. Андреев²,
А. К. Топоркова³, Л. С. Литвинова³



¹ Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Россия, Томск

² Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
Научно-исследовательский институт кардиологии,
634012, Россия, Томск

³ Балтийский федеральный университет им. И. Канта,
236041, Россия, Калининград

⁴ Томский государственный университет систем
управления и радиоэлектроники,
634050, Россия, Томск

* Автор-корреспондент: chumakova_s@mail.ru

Актуальность. Патогенез ишемической кардиомиопатии (ИКМП) до конца не изучен.

Цель. Выявление ключевых патогенетических факторов развития ИКМП с помощью многофакторного анализа и определение степени их влияния на заболевание.

Материал и методы. В исследование включено 60 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ИКМП, 44 больных ИБС без кардиомиопатии. Материалом служили кровь и костный мозг, в которых определяли содержание десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК), классических, промежуточных, неклассических, переходных моноцитов, ранних и поздних эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) методом проточной цитофлуориметрии. В плазме крови и надосадке костного мозга оценивали концентрацию VEGF-A, SDF-1, MCP-1, M-CSF, GM-CSF, TNF- α , HIF-1 α , IL-6, IL-10, IL-13, IFN- γ методом иммунофлуоресцентного и иммуноферментного анализа. Выполнен корреляционный и многомерный факторный анализ при $p < 0,05$.

Результаты. На уровне крови первый по степени влияния на ИКМП фактор сочетал в себе содержание SDF-1, HIF-1 α , M-CSF, ДЭК (обуславливал 41,8 % дисперсии), второй — IL-10 и MCP-1 (31,1 %), третий — поздних ЭПК (26,3 %), четвертый — IL-6 и IL-13 (21,6 %). В костном мозге первый по значимости фактор объединял содержание IL-10, IFN- γ , IL-13, M-CSF/IL-13 и классических моноцитов (47,1 %), второй — неклассических моноцитов и TNF- α (35,2 %), третий — VEGF-A, MCP-1, GM-CSF, HIF-1 α (32,7 %), четвертый — ранних ЭПК и IL-6 (25,5 %). В костном мозге у больных ИБС без кардиомиопатии установлена связь между концентрацией IL-6 и SDF-1 ($r = -0,781$, $p = 0,013$); у пациентов с ИКМП — IL-6 и MCP-1 ($r = 0,899$, $p = 0,014$).

Заключение. Ведущими патогенетическими факторами ИКМП являются: в крови — анергия медиаторного ответа HIF-1 α , SDF-1 на гипоксию с гиперпродукцией IL-10; в костном мозге — недостаточность классических моноцитов и соотношения M-CSF/IL-13 в условиях избытка IFN- γ .

Ключевые слова: цитокины, субпопуляции моноцитов, эндотелиальные прогениторные клетки, ангиогенез, моноцитопоз, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования:

Чумакова С. П., Денисенко О. А.,
Уразова О. И., Шипулин В. М.,
Андреев С. Л., Топоркова А. К.,
Литвинова Л. С. Патогенетические
факторы ишемической
кардиомиопатии: результаты
многомерного факторного анализа.
Современные направления в биомедицине. 2025;1(1):74—90.
<https://doi.org/10.5922/ATB-2025-1-1-6>

Поступила
15.04.2025 г.
Прошла рецензирование
03.06.2025 г.
Принята к печати
05.06.2025 г.
Опубликована
15.07.2025 г.

© Чумакова С. П., Денисенко О. А.,
Уразова О. И., Шипулин В. М.,
Андреев С. Л., Топоркова А. К.,
Литвинова Л. С., 2025



Original research article

PATHOGENETIC FACTORS OF ISCHAEMIC CARDIOMYOPATHY: RESULTS OF MULTIVARIATE FACTOR ANALYSIS

S. P. Chumakova^{1,3*}, O. A. Denisenko¹, O. I. Urazova^{1,4},
V. M. Shipulin², S. L. Andreev², A. K. Toporkova³, L. S. Litvinova³

¹ Siberian State Medical University,
634050, Tomsk, Russia

² Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences,
634050, Tomsk, Russia

³ Immanuel Kant Baltic Federal University,
236041, Kaliningrad, Russia

⁴ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics,
634050, Tomsk, Russia

* Correspondence: chumakova_s@mail.ru

Background. The pathogenesis of ischemic cardiomyopathy (ICM) is not fully understood.

Aim. This study aims to identify key pathogenetic factors involved in the development of ICMP through multifactorial analysis and to determine the extent of their contribution to disease progression.

Material and methods. The study included 60 patients with coronary heart disease (CHD) and ICMP, and 44 patients with CHD without evidence of cardiomyopathy. Blood and bone marrow samples were analysed by flow cytometry to assess the content of desquamated endothelial cells (DEC); classical, intermediate, non-classical, transitional monocytes; and early and late endothelial progenitor cells (EPC). In plasma and bone marrow supernatant, the concentrations of VEGF-A, SDF-1, MCP-1, M-CSF, GM-CSF, TNF- α , HIF-1 α , IL-6, IL-10, IL-13, and IFN- γ were assessed using immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay. Correlation and multivariate factor analysis were performed at $p < 0.05$.

Results. At the blood level, the primary factor terms of influence on ICMP was the concentrations of SDF-1, HIF-1 α , M-CSF and DEC, accounting for 41.8 % of the total variance. The second most influential factor was the concentration of IL-10 and MCP-1 (31.1 %); the third was the content of late endothelial progenitor cells (EPCs) (26.3 %); and the fourth, the levels of IL-6 and IL-13 (21.6 %). In the bone marrow, the most significant factor was the concentrations of IL-10, IFN- γ , IL-13, M-CSF/IL-13, and classical monocytes (47.1 %). The second factor involved non-classical monocytes and TNF- α (35.2 %); the third, VEGF-A, MCP-1, GM-CSF, and HIF-1 α (32.7 %); and the fourth, early EPC and IL-6 (25.5 %). In the bone marrow of patients with CHD without cardiomyopathy, a significant negative correlation was observed between IL-6 and SDF-1 concentrations ($r = -0.781$, $p = 0.013$), while in patients with ICMP, a strong positive correlation was found between IL-6 and MCP-1 ($r = 0.899$, $p = 0.014$).

Conclusions. Pathogenetic factors contributing to the development of ICMP were identified. In the blood, the most significant was an anergic mediator response of HIF-1 α and SDF-1 to hypoxia with hyperproduction of IL-10. In the bone marrow, deficiency of classical monocytes and the ratio of M-CSF/IL-13 under conditions of excess IFN- γ .

Keywords: cytokines, monocyte subpopulations, endothelial progenitor cells, angiogenesis, monocytopoiesis, coronary heart disease

To cite this article:

Chumakova S. P., Denisenko O. A.,
Urazova O. I., Shipulin V. M.,
Andreev S. L., Toporkova A. K.,
Litvinova L. S. Pathogenetic factors of
ischaemic cardiomyopathy: results of
multivariate factor analysis. *Advanced
targets in Biomedicine*. 2025;1(1)74–90.
<https://doi.org/10.5922/ATB-2025-1-1-6>

Received
15.04.2025
Revised
03.06.2025
Accepted
05.06.2025
Published
15.07.2025

© Chumakova S. P., Denisenko O. A.,
Urazova O. I., Shipulin V. M.,
Andreev S. L., Toporkova A. K.,
Litvinova L. S., 2025

Введение

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) является одной из наиболее частых причин смертности от хронической сердечной недостаточности и представляет собой заболевание, характеризующееся дилатацией камер сердца и систолической дисфункцией левого желудочка на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. Данное заболевание по непонятным причинам развивается у 30 % больных, перенесших инфаркт миокарда, и патогенез его до конца не изучен. Показано, что в основе ИКМП лежит диффузный фиброз с преобладанием коллагена типа III над коллагеном типа I, обсуждаются механизмы апоптоза кардиомиоцитов, вазомоторная эндотелиальная дисфункция и сократительная дисфункция миокарда [4–6]. В течение нескольких лет авторы настоящей статьи занимаются изучением роли недостаточности ангиогенеза (относительно степени десквамации эндотелия) в патогенезе ИКМП, дисбалансом его гуморальных факторов, нарушением дифференцировки эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и субпопуляций моноцитов в крови и костном мозге. За эти годы были изучены такие параметры, как содержание HIF-1 α , SDF-1, VEGF-A, MCP-1, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , IFN- γ , десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК), ранних и поздних ЭПК, четырех субпопуляций моноцитов в крови и костном мозге [7–12], а также концентрация PDGF, VEGF-A, TGF- β , HIF-2 α , ангиопоэтина-2, матриксной металлопротеиназы, галектина-3 в крови из кубитальной вены и коронарного синуса [8; 13].

Обилие анализируемых путем сравнительного и корреляционного анализа параметров выявляет их взаимосвязь и различия между группами [14], то есть между больными ИБС, страдающими и не страдающими ИКМП, но не позволяет выделить ведущие механизмы в патогенезе ИКМП. Более того, несколько параметров могут описывать один и тот же патогенетический фактор, суммарное количество которых не так велико, как число всевозможных показателей гомеостаза человека. Сконцентрировать, сжать исходную информацию, объединить априори регистрируемые параметры в факторы и даже установить их степень влияния на признак позволяет факторный анализ многопараметрических систем (многомерный факторный анализ, многофакторный анализ), который не требует выдвижения гипотез, а самостоятельно выявляет их в процессе факторного решения массива данных, после чего исследователь дает им наименование, исходя из сути параметров, составляющих фактор [15]. Применение многофакторного анализа в настоящем исследовании поможет выявить ключевые патогенетические факторы ИКМП и установить вклад каждого из них в развитие болезни.

В связи с этим целью исследования стало выполнение многомерного факторного анализа массива данных нескольких показателей, описывающих развитие ИКМП, для выявления ключевых патогенетических факторов ее развития путем группирования ряда параметров в общий по своей сути фактор и определения степени его влияния на формирование ИКМП.

Материалы и методы

Проведено одномоментное, одноцентровое, наблюдательное исследование с участием 104 больных ИБС, имевших II–IV функциональный класс стенокардии, I–III функциональный класс недостаточности кровообращения по систе-

ме Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York heart association, NYHA) и инфаркт миокарда в анамнезе. Больные ИБС включали 60 человек с ИКМП (54 мужчин и 6 женщины, 61,0 [56,0; 64,0] год) и 44 человека, не страдающих ИКМП (36 мужчин и 8 женщины, 64,0 [59,5; 68,0] года, $p = 0,110$). Диагностика ИКМП выполнялась согласно критериям G. M. Felker и соавт. (2002) [16]. Всем больным было выполнено коронарное шунтирование со сходным анестезиологическим обеспечением. Больные ИБС получали терапию на основании общепринятых стандартов лечения: антиагреганты, статины, нитраты пролонгированного действия и, по требованию, блокаторы кальциевых каналов, β 1-адреноблокаторы. По клинической характеристике больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, были сопоставимыми, кроме различий в значениях фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 30,00 [22,00; 36,00] и 59,50 [50,25; 67,00] % ($p < 0,001$) и массы его миокарда — 233,5 [222,3; 265,3] и 187,5 [142,8; 215,0] ($p = 0,001$) соответственно.

Из исследования исключались лица старше 70 лет, с аллергией в стадии обострения, аутоиммунными заболеваниями, иммуносупрессорной терапией, дыхательной недостаточностью, а также отказавшиеся от исследования. У всех участников исследования получено информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено на заседаниях локального этического комитета СибГМУ (протокол № 9475 от 29 мая 2023 г.).

Материалом исследования служил красный костный мозг (2 мл), взятый у пациентов из разреза грудины во время операции коронарного шунтирования до подключения аппарата искусственного кровообращения, и кровь (5 мл), забранная из кубитальной вены до операции, стабилизированные гепарином в дозе 25 Ед/мл. Из 4 мл крови и 1,5 мл костного мозга получали соответственно плазму и надосадок костного мозга (миелоплазму) путем центрифугирования соответствующего биоматериала в течение 15 мин при 200 g и хранили при -80°C для последующего измерения концентрации HIF-1 α , SDF-1, VEGF-A, MCP-1, M-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , IFN- γ . С этой целью использовали тест-систему для иммунофлуоресцентного мультиплексного анализа «Magnetic Luminex Assay Kit for SDF-1, VEGF-A, MCP-1, M-CSF, GM-CSF, TNF- α , PDGF, SCF» («Cloud-Clone-Corp», США) и наборы для иммуноферментного анализа «Human HIF-1 α ELISA Kit» («Cloud-Clone-Corp», США), «Human IL-13 Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия), «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ООО «Вектор-БЕСТ», г. Новосибирск). Результат выражали в пг/мл, для HIF-1 α — в нг/мл.

В цельной крови и костном мозге определяли содержание десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК, CD45 $^{-}$ CD146 $^{+}$); классических (CD14 $^{++}$ CD16 $^{-}$), промежуточных (CD14 $^{++}$ CD16 $^{+}$), неклассических (CD14 $^{+}$ CD16 $^{++}$) и переходных (CD14 $^{+}$ CD16 $^{-}$) моноцитов; ранних ЭПК (CD34 $^{+}$ VEGFR2 $^{+}$ CD14 $^{+}$), поздних ЭПК (CD34 $^{+}$ VEGFR2 $^{+}$ CD14 $^{-}$), CD34-VEGFR2 $^{+}$ CD14 $^{+}$ и CD34-VEGFR2 $^{+}$ CD14 $^{-}$ -клеток методом проточной цитофлуориметрии с помощью цитофлуориметра Accuri C6 (BD Biosciens, США), исключая нежизнеспособные клетки путем окрашивания 7AAD «ReadiDrop™ 7-AAD» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Количество десквамированных эндотелиальных клеток рассчитывали путем соотношения их числа с общим количеством лейкоцитов, экспрессирующих CD45 $^{+}$ (общее количество лейкоцитов и абсолютное содержание моноцитов в крови оценивали

методом проточной цитометрии с помощью гематологического анализатора XS-1000i «Sysmex Corporation», Япония); результат выражали в $\times 10^5/\text{л}$. При анализе субпопуляций моноцитов за 100 % принимали все клетки, положительные по CD14 (то есть доля каждой субпопуляции от общего числа моноцитов); при анализе субпопуляций VEGFR2⁺-клеток долю каждого из их 4 субтипов умножали на относительное содержание суммарного количества VEGFR2⁺-клеток (вне зависимости от субтипа) в крови/костном мозге (то есть доля каждой субпопуляции от общего числа всех клеток в биоматериале); результаты выражали в %. Для идентификации исследуемых субпопуляций клеток использовали моноклональные антитела CD45-FITC и CD146-Alexa Fluor 647; CD14-FITC и CD16-PE; CD34-PE и VEGFR2(KDR; CD309)-Alexa Fluor 647 («BD Biosciens», США), а также лизирующий раствор («BD Biosciens», США) согласно методике, изложенной в инструкции производителя.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием программы Statistica for Windows 10.0, осуществляя многомерный факторный анализ. Поскольку обязательным его условием является объединение двух альтернативных по исходу выборок в одну, то анализ проводился в объединенной выборке больных ИБС, и страдающих, и не страдающих ИКМП. Предварительным этапом проведения многофакторного анализа являлся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена между анализируемыми параметрами для выявления тесно коррелирующих между собой признаков, один из которых (имеющий меньшее число парных сочетаний с другими параметрами) подлежал исключению из факторного анализа. Кроме того, корреляционный анализ проводился в каждой из двух групп больных ИБС по отдельности для установления различий в характере взаимосвязей и механизмах развития ИБС, осложненной и не осложненной ИКМП. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Описание результатов исследований

В ходе подготовки выборок к многомерному факторному анализу из исследования были удалены данные о концентрации IFN- γ в крови как имевшие низкую дисперсию ввиду обнаружения нулевых значений у большинства больных ИБС. Также устранялись параметры, тесно коррелирующие между собой, поскольку согласно требованиям многофакторного анализа в нем не должны участвовать показатели, коррелирующие с любым другим анализируемым параметром с коэффициентом корреляции $r > 0,70$. Данное требование обусловило удаление из многофакторного анализа нескольких параметров: среди показателей крови — это общая численность VEGFR2⁺-клеток (коррелировала с долей CD34⁺VEGFR2⁺CD14⁺-клеток с $r = 0,77$, $p < 0,05$ и с долей CD34⁺VEGFR2⁺CD14⁺-клеток с $r = 0,93$, $p < 0,05$), количество классических моноцитов (коррелировало с долей промежуточных моноцитов с $r = -0,96$, $p < 0,05$); среди показателей костного мозга — это общая численность VEGFR2⁺-клеток (коррелировала с долей CD34⁺VEGFR2⁺CD14⁺-клеток с $r = 0,94$, $p < 0,05$), количество переходных моноцитов (коррелировало с долей классических моноцитов с $r = -0,96$, $p < 0,05$; промежуточных моноцитов с $r = -0,78$, $p < 0,05$; концентрацией IL-13 в крови с $r = 0,73$, $p < 0,05$;) и промежуточных моноцитов (коррелировало с уровнем IL-6 в крови с $r = 0,70$, $p < 0,05$).

В ходе анализа совокупности изученных параметров, ввиду их многочисленности и разнородности пропусков вариантов в выборке по каждому показате-

лю, матрица исследования общего массива всех параметров оказалась плохо обусловленной и не позволила осуществить многофакторный анализ во всем комплексе изучаемых показателей одновременно. Поэтому он был разделен на 2 группы параметров как в крови, так и в костном мозге: 1) субпопуляционный состав моноцитов и содержание про- и противовоспалительных цитокинов; 2) субпопуляционный состав VEGFR2⁺-клеток и содержание цитокинов, HIF-1 α . Это обеспечило возможность выполнения многомерного факторного анализа.

Многомерный факторный анализ установил на уровне каждого типа ткани высокие факторные нагрузки для нескольких показателей (значимыми принимаются параметры с факторной нагрузкой более 0,7), объединенных в четыре фактора, влияющих на развитие ИКМП при ИБС.

На уровне периферического кровотока первый и наиболее значимый фактор сочетает в себе содержание SDF-1, HIF-1 α , M-CSF, ДЭК (обуславливает 41,8 % дисперсии матрицы параметров, подвергнутых анализу, табл. 1), второй — IL-10 и MCP-1 (обуславливает 31,1 % дисперсии матрицы, таблица 2), третий — поздних ЭПК (26,3 %, табл. 2), четвертый, наименее значимый — IL-6 и IL-13 (21,6 %, табл. 1).

Таблица 1

**Многомерный факторный анализ показателей
субпопуляционного состава VEGFR2⁺-клеток и цитокинов,
HIF-1 α в крови в выборке больных ишемической болезнью сердца,
страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией**

Table 1

**Multivariate factor analysis of indicators of the subpopulation composition
of VEGFR2⁺-cells and cytokines, HIF-1 α in the blood of patients
with coronary heart disease, suffering and not suffering
from ischemic cardiomyopathy**

Признак	Фактор 1	Фактор 2
M-CSF	- 0,789757	0,516562
GM-CSF	0,402668	0,337866
SDF-1	- 0,985492	0,086641
VEGF	- 0,689751	0,601910
IL-6	0,622175	0,191338
Поздние ЭПК	- 0,129752	0,871686
Ранние ЭПК	0,141731	0,439718
CD34 ⁺ VEGFR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	- 0,689013	- 0,643896
CD34 ⁺ VEGFR2 ⁺ CD14 ⁻ -клетки	- 0,653661	- 0,654823
MCP-1	- 0,339659	0,480583
ДЭК	- 0,769226	- 0,434508
HIF-1 α	- 0,863162	0,392148
Общая дисперсия	5,010971	3,157526
Доля дисперсии, обусловленная фактором, %	41,76	26,31

Таблица 2

Многомерный факторный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и про/противовоспалительных цитокинов в крови в выборке больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Table 2

Multivariate factor analysis of indicators of the subpopulation composition of monocytes and pro/anti-inflammatory cytokines in the blood of patients with coronary heart disease, suffering and not suffering from ischemic cardiomyopathy

Признак	Фактор 1	Фактор 2
IL-6	0,017653	0,723678
TNF- α	-0,584528	-0,580064
Промежуточные моноциты	-0,587769	-0,016171
Неклассические моноциты	-0,625067	0,496243
Переходные моноциты	0,543148	0,287806
IL-10	0,886865	-0,090849
IL-13	-0,245036	-0,753710
M-CSF/ IL-13	0,009635	0,153114
MCP-1	0,762555	-0,410554
Общая дисперсия	2,801330	1,957866
Доля дисперсии, обусловленная фактором, %	31,13	21,75

В костном мозге первый и наиболее значимый фактор сочетает в себе содержание IFN- γ , классические моноциты, IL-10, IL-13, M-CSF/IL-13 (обуславливает 47,1 % дисперсии матрицы параметров, подвергнутых анализу, таблица 3), второй — неклассических моноцитов и TNF- α (обуславливает 35,2 % дисперсии матрицы, таблица 3), третий — VEGF-A, MCP-1, GM-CSF, HIF-1 α (32,7 %, таблица 4), четвертый, наименее значимый — ранних ЭПК и IL-6 (25,5 %, таблица 4).

Таблица 3

Многомерный факторный анализ показателей субпопуляционного состава моноцитов и про/противовоспалительных цитокинов в костном мозге в выборке больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Table 3

Multivariate factor analysis of indicators of the subpopulation composition of monocytes and pro/anti-inflammatory cytokines in the bone marrow of patients with coronary heart disease, suffering and not suffering from ischemic cardiomyopathy

Признак	Фактор 1	Фактор 2
IL-6	0,618113	0,529533
TNF- α	0,123090	0,950058
IFN- γ	-0,884876	0,309996

Окончание табл. 3

Признак	Фактор 1	Фактор 2
Классические моноциты	0,859993	– 0,214114
Неклассические моноциты	– 0,026364	– 0,961542
IL-10	– 0,810337	0,223212
IL-13	– 0,795016	0,367226
M-CSF/ IL-13	0,746244	0,618657
Общая дисперсия	3,766080	2,816936
Доля дисперсии, обусловленная фактором, %	47,08	35,21

Таблица 4

Многомерный факторный анализ показателей субпопуляционного состава VEGFR⁺-клеток и цитокинов, HIF-1 α в костном мозге в выборке больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Table 4

Multivariate factor analysis of indicators of the subpopulation composition of VEGFR²⁺-cells and cytokines, HIF-1 α in the bone marrow of patients with coronary heart disease, suffering and not suffering from ischemic cardiomyopathy

Признак	Фактор 1	Фактор 2
M-CSF	0,466560	0,092418
GM-CSF	0,717839	0,305336
SDF-1	0,197031	– 0,473935
VEGF-A	0,912086	0,020773
MCP-1	0,762011	0,354644
IL-6	0,465386	0,786140
Поздние ЭПК	– 0,488160	0,683731
Ранние ЭПК	– 0,398161	0,812886
CD34 ⁺ VEGFR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	0,141943	0,282651
CD34 ⁺ VEGFR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	– 0,520427	0,692852
HIF-1 α	0,710851	0,216528
Общая дисперсия	3,594072	2,805698
Доля дисперсии, обусловленная фактором, %	32,67	25,51

В рамках работы был проведен корреляционный анализ между численностью моноцитов различных субпопуляций и концентрацией цитокинов, HIF-1 α в крови у пациентов обеих групп. Для больных ИБС без кардиомиопатии выявлена только одна отрицательная корреляционная зависимость между количеством промежуточных моноцитов и концентрацией HIF-1 α ($r = -0,787$, $p = 0,012$), тогда как для пациентов с ИКМП подобных связей не обнаружено. В костном мозге анализ аналогичных параметров у больных ИБС без кардиомиопатии установил две корреляционные зависимости для TNF- α : положительную с количеством классических моноцитов и отрицательную с содержанием переходных моноцитов (соответственно $r = 0,900$, $p = 0,037$ и $r = -0,900$, $p = 0,036$). У пациентов с ИКМП в костном мозге содержание классических моноцитов положительно коррелировало с концентрацией HIF-1 α и отрицательно — с концентрацией

IL-13 (соответственно $r = 1,000$, $p = 0,010$ и $r = -0,983$, $p = 0,010$); для доли неклассических моноцитов отмечена обратная зависимость с коэффициентом M-CSF/IL-13 ($r = -0,972$, $p = 0,011$).

Выполнение корреляционного анализа между концентрацией различных цитокинов установило, что больные ИБС без кардиомиопатии характеризовались наличием прямой зависимости между уровнем следующих медиаторов в крови: M-CSF и VEGF-A ($r = 0,906$; $p < 0,001$); M-CSF и HIF-1 α ($r = 0,650$; $p = 0,022$). У пациентов с ИКМП в крови концентрация M-CSF положительно коррелировала с концентрацией SDF-1, GM-CSF, MCP-1, TNF- α ($r = 0,718$, $p = 0,006$; $r = 0,592$, $p = 0,043$; $r = 0,476$, $p = 0,034$; $r = 0,755$, $p = 0,007$ соответственно) и отрицательно — с концентрацией IL-6 ($r = -0,561$, $p = 0,008$). Концентрация SDF-1 прямо коррелировала с содержанием VEGF-A ($r = 0,795$, $p = 0,002$), тогда как уровень HIF-1 α оказался положительно взаимосвязанным с концентрацией IL-10 ($r = 0,501$, $p = 0,048$). Концентрация GM-CSF была отрицательно взаимосвязана с концентрацией MCP-1 ($r = -0,661$, $p = 0,038$). В костном мозге для больных ИБС без кардиомиопатии установлена положительная связь между содержанием M-CSF и MCP-1 ($r = 0,782$, $p = 0,013$); SDF-1 и VEGF-A ($r = 0,622$, $p = 0,041$); HIF-1 α и VEGF-A ($r = 0,639$, $p = 0,034$); IL-6 и IL-10 ($r = 0,729$, $p = 0,040$); HIF-1 α и IL-10 ($r = 0,639$, $p = 0,034$). Отрицательная корреляционная связь у данной когорты больных выявлена между концентрацией M-CSF и HIF-1 α ($r = -0,461$, $p = 0,027$), M-CSF и IL-10 ($r = -0,461$, $p = 0,027$), SDF-1 и IL-6 ($r = -0,781$, $p = 0,013$) в миелоидной ткани. Пациенты с ИКМП характеризовались наличием прямой связи между содержанием следующих медиаторов в костном мозге: GM-CSF и HIF-1 α ($r = 0,897$, $p = 0,015$); SDF-1 и VEGF-A ($r = 0,857$, $p = 0,002$); IL-6 и MCP-1 ($r = 0,899$, $p = 0,014$); TNF- α и IFN- γ ($r = 0,699$, $p = 0,017$). Установлено также, что коэффициент M-CSF/IL-13 положительно коррелировал с уровнем HIF-1 α ($r = 0,684$, $p = 0,042$) и IL-6 ($r = 0,829$, $p = 0,042$).

В объединенной выборке больных ИБС (вне зависимости от наличия ИКМП) были установлены для крови отрицательные связи между долей классических и промежуточных моноцитов ($r = -0,956$; $p < 0,001$); неклассических моноцитов и концентрацией IL-10 ($r = -0,655$; $p = 0,003$); положительные зависимости — между содержанием ранних ЭПК и поздних ЭПК ($r = 0,488$; $p = 0,016$), а также между содержанием последних и MCP-1 ($r = 0,440$; $p = 0,046$). Вместе с тем выявлены положительные связи между концентрацией M-CSF и следующих медиаторов: SDF-1 ($r = 0,589$, $p = 0,001$); VEGF-A ($r = 0,596$, $p = 0,001$); HIF-1 α ($r = 0,531$, $p = 0,009$); TNF- α ($r = 0,597$, $p = 0,003$). Помимо этого обнаружена прямая связь между уровнем SDF-1 и VEGF-A ($r = 0,669$, $p = 0,010$); HIF-1 α и VEGF-A ($r = 0,523$, $p = 0,006$). В костном мозге для объединенной выборки больных ИБС была установлена прямая взаимосвязь между числом классических и промежуточных моноцитов ($r = 0,663$; $p = 0,037$); для переходных моноцитов была установлена положительная связь их относительного содержания с концентрацией IL-13 ($r = 0,735$; $p = 0,038$) и отрицательная — с долей классических и промежуточных моноцитов ($r = -0,964$; $p < 0,001$; $r = -0,784$; $p = 0,007$ соответственно). Также в костном мозге выявлены положительные корреляционные связи между содержанием поздних ЭПК и HIF-1 α ($r = 0,801$; $p < 0,001$); SDF-1 и VEGF-A ($r = 0,670$; $p = 0,01$); IFN- γ и TNF- α ($r = 0,593$; $p = 0,010$) и между концентрацией IL-6 и коэффициентом M-CSF/IL-13 ($r = 0,572$; $p = 0,020$).

Обсуждение результатов

В рамках исследования был проведен многомерный факторный анализ, который позволил интегрировать полученные факты и подтвердить предполагаемые закономерности, полученные ранее с помощью сравнительного анализа. Так, нами было показано, что у пациентов с ИКМП в периферической крови понижено содержание неклассических моноцитов в условиях избытка IL-10 и ДЭК. При этом отсутствует характерное для ИБС без кардиомиопатии увеличение содержания промежуточных моноцитов, ранних ЭПК, HIF-1 α , SDF-1, GM-CSF, G-CSF, MCP-1. Уровень поздних ЭПК, ДЭК, классических и переходных моноцитов, а также IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , IFN- γ , VEGF-A в крови у больных ИБС обеих групп оказался сопоставимым, а у пациентов без кардиомиопатии обнаруживался даже дефицит M-CSF [7; 9–11]. В периферической крови на основании результатов многомерного факторного анализа были выделены 4 фактора, детерминирующих 41,76; 31,13; 26,31 и 21,75 % дисперсии измерений анализируемых показателей при ИБС, осложненной и не осложненной ИКМП (табл. 1, 2). Согласно компонентам патогенетических факторов ИКМП можно дать им следующие наименования в порядке значимости.

1. Наиболее значимый фактор (дисперсия 41,76 %, таблица 1) включал в себя содержание в крови M-CSF, SDF-1, HIF-1 α , ДЭК и был назван «дисбаланс медиаторного ответа на гипоксию вследствие повреждения эндотелия». Другими словами, повреждение эндотелия, которое характеризуется накоплением в крови ДЭК (присутствует в обеих группах ИБС), отражает атеросклероз, приводящий к гипоксии и, как следствие, к повышению концентрации HIF-1 α [17]. Но это развивается только у больных ИБС без кардиомиопатии [10; 12; 13]. Последний активирует высвобождение SDF-1 и модулирует концентрацию M-CSF как медиатора дифференцировки моноцитов [18; 19]. Однако такой ответ не формируется у пациентов с ИКМП [7; 9; 10; 12; 13].

2. Второй фактор (дисперсия 31,13 %, таблица 2), включающий в себя содержание в крови IL-10 и MCP-1, вероятно, указывает на «нарушение хемотаксиса моноцитарных клеток (моноцитов, ранних ЭПК), обусловленное иммуносупрессией», очевидно, у пациентов с ИКМП. Это подтверждается данными сравнительного анализа: у пациентов с ИКМП зафиксирован избыток иммуносупрессорного IL-10 при нормальном уровне MCP-1 в крови, а у больных ИБС без кардиомиопатии — нормальный уровень IL-10 на фоне отчетливой тенденции к накоплению MCP-1 в крови [10; 12].

3. Третий фактор (дисперсия 26,31 %, таблица 1) был представлен поздними ЭПК. Вероятно, этот фактор тоже обуславливал формирование ИКМП и может быть назван «недостаточное участие поздних ЭПК в репарации сосудов». Несмотря на сопоставимые уровни поздних ЭПК и в крови, и в костном мозге между группами больных ИБС и их нормальное содержание в крови у пациентов обеих групп, только у больных ИБС без кардиомиопатии была зарегистрирована отчетливая тенденция к увеличению их числа, которая до введения поправки Бенджамини — Хохберга регистрировалась как статистически значимый избыток поздних ЭПК в крови, чего не отмечалось у пациентов с ИКМП [11].

4. Наименее влиятельный фактор в крови (дисперсия 21,75 %, таблица 2) включал содержание в крови IL-6 и IL-13 и, скорее всего, указывал на «наличие хронического воспаления по Th2-пути», формирующегося у больных ИБС и более характерного для ИКМП. Наименование фактора складывается из того, что,

хотя по концентрации IL-6 и IL-13 в крови не было различий между группами пациентов [7; 9; 10], они оба относятся к цитокинам Th2-пути (IL-6 больше характерен для хронического или завершения острого воспаления) [20; 21], а избыток IL-10 как еще одного Th2-ассоциированного цитокина [22; 23] отмечался именно у пациентов с ИКМП [10].

В костном мозге нами было ранее установлено, что у пациентов с ИКМП повышено содержание MCP-1 и переходных моноцитов в сочетании с низким соотношением M-CSF/IL-13, числом классических и промежуточных моноцитов [7; 10; 12]. При этом каких-либо различий по содержанию HIF-1 α , SDF-1, VEGF-A, M-CSF, GM-CSF, G-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , IFN- γ , неклассических моноцитов, ранних и поздних ЭПК в костном мозге обнаружено не было [7; 9–11]. На основании результатов многомерного факторного анализа параметров костного мозга также были выделены 4 фактора (табл. 3, 4). Согласно компонентам (параметрам, имеющим факторные нагрузки более 0,70) патогенетических факторов развития ИКМП можно дать им следующие наименования в порядке значимости.

1. Наиболее значимый фактор в костном мозге (дисперсия 47,08 %, таблица 3) включал в себя содержание IFN- γ , классических моноцитов, IL-10, IL-13, M-CSF/IL-13. Этот фактор можно назвать «недостаточное созревание классических моноцитов в результате иммуносупрессии» у пациентов с ИКМП. Это согласуется с данными сравнительного и корреляционного анализа: у пациентов с ИКМП обнаруживалось меньшее, чем у больных ИБС без кардиомиопатии, содержание классических моноцитов, а IL-13 угнетал их образование (отрицательная корреляция между содержанием IL-13 и классических моноцитов в костном мозге), так как обнаруживалось меньшее значение M-CSF/IL-13, но большая концентрация IFN- γ в костном мозге при ИКМП [7; 10].

2. Второй фактор (дисперсия 35,21 %, таблица 3) объединял содержание в костном мозге неклассических моноцитов и TNF- α и, вероятно, отражал «нарушение дифференцировки неклассических моноцитов под действием TNF- α », который за счет взаимодействия со своим рецептором типа TNFR1 способен угнетать дифференцировку гемопоэтических клеток, в том числе моноцитов [24].

3. Третий фактор (дисперсия 32,67 %, таблица 4) включал в себя содержание в костном мозге HIF-1 α , GM-CSF, VEGF-A, MCP-1 и может быть назван «дисбаланс медиаторов в ответ на гипоксию с нарушением хемотаксиса моноцитарных клеток (моноцитов, ранних ЭПК)». Согласно корреляционному анализу при ИКМП в костном мозге HIF-1 α способствует синтезу GM-CSF, но теряет связь с VEGF-A (характерна для ИБС без кардиомиопатии), что сочетается с гиперпродукцией MCP-1 в миелоидной ткани [9; 10; 12].

4. Наименее значимый фактор (дисперсия 25,51 %, таблица 4) состоял из содержания в костном мозге IL-6 и ранних ЭПК и получил наименование «задержка мобилизации ранних ЭПК из костного мозга ввиду извращения эффектов IL-6». Несмотря на сопоставимую между группами пациентов концентрацию IL-6 в костном мозге, у больных ИБС без кардиомиопатии он негативно влиял на уровень SDF-1 в миелоидной ткани, очевидно, снижая костномозговую фиксацию и облегчая мобилизацию ЭПК, а у пациентов с ИКМП — повышал концентрацию MCP-1, который как специфический для моноцитов хемотактант [25; 26] аккумулировал ранние ЭПК, являющиеся моноцитарными клетками [27; 28].

Содружественная интерпретация данных многомерного факторного анализа, корреляционного и ранее выполненного сравнительного анализа позволяет

уточнить наименование патогенетических факторов ИКМП. Так, саногенез инфаркта миокарда (является триггером развития ИКМП), возникшего на фоне атеросклероза коронарных артерий, закономерно сопровождается компенсаторной гипертрофией жизнеспособной части сердечной мышцы, что требует достаточной трофики для обеспечения пластических процессов и достаточной оксигенации для сокращения миокарда [29]. У большей части больных в постинфарктном периоде атерогенез детерминирует накопление провоспалительных промежуточных моноцитов в крови при нормальном количестве протективных неклассических клеток [8], что способствует увеличению объема бляшек, но ограничивает распространение атеросклероза, и поражаются только крупные артерии. Усиление ангиогенеза у этих пациентов вызвано адекватной реакцией организма на гипоксию в виде гиперпродукции проангиогенных HIF-1 α и SDF-1 на фоне повышенной мобилизации ранних ЭПК в кровь, что обеспечивает перфузию миокарда и формирует ИБС без кардиомиопатии [12].

У части больных ИБС в постинфарктном периоде запускаются патогенетические факторы развития ИКМП как на уровне костного мозга, так и в крови. На уровне костного мозга ими являются (согласно многомерному факторному анализу) недостаточное созревание классических моноцитов под действием IL-13 в условиях избытка IFN- γ и с низким соотношением M-CSF/IL-13; HIF-1 α -зависимая дискоординация провоспалительного и проангиогенного ответа на гипоксию с нарушением MCP-1-зависимого хемотаксиса; задержка мобилизации ранних ЭПК из костного мозга ввиду извращения эффектов IL-6, стимулирующего синтез MCP-1 (табл. 3, 4). На уровне крови патогенетическими факторами ИКМП становятся (согласно многомерному факторному анализу) анергия медиаторного ответа HIF-1 α , SDF-1 на гипоксию вследствие атеросклероза, индуцирующая гиперпродукцию IL-10 в тканях; нарушение MCP-1-зависимого хемотаксиса моноцитарных клеток (неклассических) вследствие иммуносупрессии из-за избытка IL-10 (отрицательная корреляция между содержанием IL-10 и неклассических моноцитов в крови); недостаточное участие поздних ЭПК в репарации сосудов (табл. 1, 2). Поэтому при нормальной численности промежуточных моноцитов в крови дефицит протективных неклассических клеток у пациентов с ИКМП [8], вероятно, способствует распространению атеросклероза на более мелкие коронарные артерии. Усиления ангиогенеза у этих больных, очевидно, не происходит вследствие неадекватного ответа организма на гипоксию, характеризующегося физиологическим уровнем проангиогенных HIF-1 α , SDF-1, ранних ЭПК в крови [12], что приводит к гипоперфузии гипертрофированного миокарда, его сократительной дисфункции и развитию ИКМП.

Заключение

Таким образом, патогенетические факторы развития ИКМП в крови и костном мозге различаются: в крови наиболее значима анергия медиаторного ответа при участии HIF-1 α , SDF-1 на гипоксию и атерогенез с гиперпродукцией IL-10 в тканях, меньший вклад вносят нарушение MCP-1-зависимого хемотаксиса клеток вследствие избытка IL-10 и недостаточное участие поздних ЭПК в репарации сосудов; в костном мозге наиболее значимо недостаточное созревание классических моноцитов под действием IL-13 в условиях избытка IFN- γ и низкого соотношения M-CSF/IL-13, меньший вклад вносят HIF-1 α -зависимая

дискоординация провоспалительного и проангиогенного ответа на гипоксию при нарушении МСР-1-зависимого хемотаксиса и задержка мобилизации ранних ЭПК из костного мозга под действием ИЛ-6. Выявление наиболее значимых факторов патогенеза ИКМП, то есть ключевых звеньев в иммунопатогенезе и дезадаптации организма человека к гипоксии в условиях атеросклероза при ИКМП, устанавливает приоритет мишеней для разработки патогенетически обусловленной терапии данного заболевания.

Благодарности. Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность директору и сотрудникам Центра иммунологии и клеточных биотехнологий БФУ им. И. Канта: канд. биол. наук, старшему научному сотруднику, Н. М. Тодосенко и канд. биол. наук, научному сотруднику В. В. Малащенко за помощь в проведении мультиплексного анализа.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20038, <https://rscf.ru/project/22-25-20038/> и средств Администрации Томской области.

Конфликт интересов. Л. С. Литвинова является главным редактором журнала. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the director and staff of the Center for Immunology and Cellular Biotechnology of the I. Kant Baltic Federal University: PhD in Biology, Senior Researcher, N.M. Todosenko and PhD in Biology, Researcher V. V. Malashchenko for their assistance in the war of multiplex analysis.

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 22-25-20038, <https://rscf.ru/project/22-25-20038/> and funds from the Tomsk Region Administration.

Conflict of Interest. L. S. Litvinova is the editor-in-chief of the journal. The remaining authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Cabac-Pogorevici I., Muk B., Rustamova Y., Kalogeropoulos A., Tzeis S., Vardas P. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. Eur. J. Heart Fail. 2020, 22(5), 789–799, DOI: 10.1002/ejhf.1747.
2. Liga R., Colli A., Taggart D. P., Boden W. E., De Caterina R. Myocardial Revascularization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: For Whom and How. J. Am. Heart Assoc. 2023, 12(6), e026943, DOI: 10.1161/JAHA.122.026943.
3. Pastena P., Frye J. T., Ho C., Goldschmidt M. E., Kalogeropoulos A. P. Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options. Heart Fail. Rev. 2024, 1, 287–299, DOI: 10.1007/s10741-023-10377-4.
4. Стельмашенко А. И., Беляева С. А., Карпов Р. М., Андреев С. Л. Оценка состояния экстрацеллюлярного матрикса миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2021, 4, 65–71.

5. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J. D., Giles C. B., Griffin C. T., et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018, 15(9), 555–565, DOI: 10.1038/s41569-018-0030-z.
6. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(2), 73, DOI: 10.31083/j.rcm2302073.
7. Urazova O., Chumakova S., Vins M., Maynagasheva E., Shipulin V., Pryahin A., et al. Characteristics of humoral regulation of differentiation of bone marrow monocyte subpopulations in patients with ischemic cardiomyopathy. *Int. J. Biomed.* 2019, 9(2), 91–96, DOI:10.21103/Article9(2)_OA1.
8. Chumakova S., Urazova O., Vins M., Kolobovnikova Y., Churina E., Novitskiy V., et al. Galectin 3 and non-classical monocytes of blood as myocardial remodeling factors at ischemic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021, 33, 100766, DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100766.
9. Денисенко О. А., Чумакова С. П., Уразова О. И., Шипулин В. М., Пряхин А. С. Цитокины и HIF-1 α как факторы дисрегуляции миграции и дифференцировки моноцитарных клеток-предшественниц эндотелиоцитов в патогенезе ишемической кардиомиопатии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022, 7(5-2), 21–30, DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.3
10. Чумакова С. П., Уразова О. И., Денисенко О. А., Винс М. В., Шипулин В. М., Пряхин А. С., et al. Цитокины в механизмах регуляции моноцитопоеза при ишемической болезни сердца. *Гематология и трансфузиология.* 2022, 67(4), 511–524, DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-511-524.
11. Чумакова С. П., Уразова О. И., Шипулин В. М., Денисенко О. А., Гладковская М. В., Андреев С. Л., и др. Роль медиаторов ангиогенеза в мобилизации ранних и поздних эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга при ишемической болезни сердца. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2023, 78(6), 549–559, DOI: 10.15690/vramn12452.
12. Чумакова С. П., Денисенко О. А., Уразова О. И., Шипулин В. М., Андреев С. Л., Винс М. В., и др. Роль MCP-1 и SDF-1 в нарушении мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга при ишемической болезни сердца. *Медицинская иммунология.* 2024, 26(5), 1053–1060, DOI: 10.15789/1563-0625-TRO-16762.
13. Chumakova S. P., Urazova O. I., Shipulin V. M., Andreev S. L., Denisenko O. A., Gladkovskaya M. V., et al. Role of angiopoetic coronary endothelial dysfunction in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy. *Biomedicines.* 2023, 11(7), 1950, DOI: 10.3390/biomedicines11071950.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная Медицинская статистика: перевод с англ.; под ред. В. П. Леонова. – 4-е изд., перераб. и доп. ГОЭТАР-Медиа: Москва. 2021, 232, DOI: 10.33029/9704-5904-1-2021-NMS-1-232.
15. Овсянников Г. Н. Факторный анализ в доступном изложении: Изучение многопараметрических систем и процессов. Издательство «Ленанд»: Москва. 2022, 176, ISBN: 9785951932112.
16. Felker G. M., Shaw L. K., O'Connor C. M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39(2), 210–218, DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7.
17. Sato T., Takeda N. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases. *J. Cardiol.* 2023, 81(2), 202–208, DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.09.002.

18. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J. Leukoc. Biol.* 2016, 100(3), 481–489, DOI: 10.1189/jlb.3RU0316-144R.
19. Jiang Q., Huang K., Lu F., Deng S., Yang Z., Hu S. Modifying strategies for SDF-1/CXCR4 interaction during mesenchymal stem cell transplantation. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022, 70(1), 1–10, DOI: 10.1007/s11748-021-01696-0.
20. Feng Y., Ye D., Wang Z., Pan H., Lu X., Wang M., et al. The Role of Interleukin-6 Family Members in Cardiovascular Diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022, 9, 818890, DOI: 10.3389/fcvm.2022.818890.
21. Castro C. A., Buzinari T. C., Lino R. L. B., Araújo H. S. S., Aníbal F. F., Verzola R. M. M., et al. Profile of IL-6 and TNF in Foam Cell Formation: An Improved Method Using Fluorescein Isothiocyanate (FITC) Probe [Article in Portuguese, English]. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022, 119(4), 533–541, DOI: 10.36660/abc.20210682.
22. Wang X., Wong K., Ouyang W., Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019, 11(2), a028548, DOI: 10.1101/cshperspect.a028548.
23. Proto J. D., Doran A. C., Gusarova G. A., Yurdagul A., Sozen E., Subramanian M., et al. Regulatory T Cells Promote Macrophage Efferocytosis during Inflammation Resolution. *Immunity.* 2018, 49, 1–12, DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.015.
24. Tian M., Yuan Y. C., Li J. Y., Gionfriddo M. R., Huang R. C. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2015, 1(1), 18–26, DOI: 10.1016/j.cdtm.2015.02.002.
25. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.* 2021, 101, Part B, 107598, DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598.
26. Teh Y. C., Ding J. L., Ng L. G., Chong S. Z. Capturing the fantastic voyage of monocytes through time and space. *Front. Immunol.* 2019, 10, 834. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00834.
27. Chopra H., Hung M. K., Kwong D. L. W., Zhang C. F., Pow E. H. N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. *Stem Cells Intl.* 2018, 2018, 9847015, DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9847015>.
28. Денисенко О. А., Чумакова С. П., Уразова О. И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021, 36(2), 23–29, DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29.
29. Martín-Bórnez M., Falcón D., Morrugares R., Siegfried G., Khatib A. M., Rosado J. A., et al. New Insights into the Reparative Angiogenesis after Myocardial Infarction. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(15), 12298, DOI: 10.3390/ijms241512298.

Об авторах

Светлана Петровна Чумакова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета; профессор научно-образовательного центра «Стоматология» Балтийского федерального университета им. И. Канта, Россия.

ORCID: 0000-0003-3468-6154

Ольга Анатольевна Денисенко, соискатель кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета.

ORCID: 0000-0003-4524-8491

Ольга Ивановна Уразова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета; ведущий научный сотрудник научно-инжинирингового центра «Интеллектуальные системы доверенного взаимодействия» Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники, Россия.

ORCID: 0000-0002-9457-8879

Владимир Митрофанович Шипулин, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБНУ — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Россия.

ORCID: 0000-0003-1956-0692

Сергей Леонидович Андреев, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Россия.

ORCID: 0000-0003-4049-8715

Анастасия Константиновна Топоркова, кандидат медицинских наук, старший преподаватель научно-образовательного центра «Стоматология» Балтийского федерального университета им. И. Канта, Россия.

ORCID: 0009-0001-5215-877X

Лариса Сергеевна Литвинова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фундаментальной медицины и директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета им. И. Канта, Россия.

ORCID: 0000-0001-5231-6910

The authors

Svetlana P. Chumakova, Doctor of Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Pathophysiology Division, Siberian State Medical University; Professor of the Scientific and Educational Center “Dentistry”, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

ORCID: 0000-0003-3468-6154

Olga A. Denisenko, applicant of the Pathophysiology Division, Siberian State Medical University, Russia.

ORCID: 0000-0003-4524-8491

Olga I. Urazova, Doctor of Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Division, Siberian State Medical University; Leading Researcher of the Scientific and Engineering Center “Intelligent Systems of Trusted Interaction”, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Russia.

ORCID: 0000-0002-9457-8879

Vladimir M. Shipulin, Doctor of Sci. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Researcher Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia.

ORCID: 0000-0003-1956-0692

Sergey L. Andreev, Cand. of Sci. (Medicine), Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher of the Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia.

ORCID: 0000-0003-4049-8715

Anastasia K. Toporkova, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Lecturer of the Scientific and Educational Center "Dentistry", Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

ORCID: 0009-0001-5215-877X

Larisa S. Litvinova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Fundamental Medicine and Director of the Center for Immunology and Cellular Biotechnology of the Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

ORCID: 0000-0001-5231-6910