ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.46:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ МОНОЦИТАРНОГО И ЛИМФОЦИТАРНОГО ОТВЕТА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЯВЛЕНИЯМИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Лебедева О. К.[1], Ермаков А. И.[2], Гайковая Л. Б.[3], Кухарчик Г. А.[2]

[1]Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Лебедева Ольга Константиновна,
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»,
ул. Вавиловых, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, Россия, 195257.
E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.07.2021 и принята к печати 14.10.2021.

Резюме

Актуальность. Процессы воспаления и репарации в области инфаркта миокарда (ИМ) осуществляются и регулируются различными популяциями иммунных клеток, в том числе моноцитами, лимфоцитами и НК-клетками. От их адекватного взаимодействия зависит успех восстановления миокарда после ИМ и риск развития острой сердечной недостаточности (ОСН). Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), при котором имеет место хроническое низкоградиентное воспаление, может влиять на моноцитарный и лимфоцитарный ответ при ИМ, что, вероятно, вносит свой вклад в развитие ОСН. **Цель исследования**: оценить особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа у больных ИМ и СД 2 типа, осложненным развитием ОСН. **Материалы и методы.** В исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД 2 типа (из них 38 больных с ОСН). В группу контроля вошли 59 пациентов без сахарного диабета (из них 13 больных с ОСН). Всем пациентам в течение 1 суток, на 3, 5 и 12 сутки ИМ определяли общее число моноцитов и лимфоцитов, отношение числа моноцитов к числу лимфоцитов (МЛО), субпопуляции моноцитов и Т-лимфоцитов с НК-клетками (ТиНК-клетки) методом проточной цитометрии. **Результаты**. У больных СД 2 типа число моноцитов различных субпопуляций не различалось в зависимости от развития ОСН. У больных без СД 2 типа с ИМ, осложненным ОСН, по сравнению с пациентами без ОСН, на 3 сутки число CD14(+)CD16(-) моноцитов было выше 1018 (824;1144) vs 593 (557;677) кл/мкл, $p < 0,01$, а на 3 и 5 сутки ИМ число CD16(+) ТиНК-клеток ниже: 122 (95; 275) кл/мкл и 307 (220; 406) кл/мкл соответственно ($p = 0,03$); 117 (61; 228) и 437 (408; 545) кл/мкл соответственно, $p < 0,01$. На 12 сутки ИМ у больных с ОСН в группе СД 2 типа наблюдалось более низкое количество лимфоцитов и CD16(+) ТиНК-клеток по сравнению с пациентами без ОСН: 1856 (1245; 1975) кл/мкл и 2294 (1827; 2625) кл/мкл соответственно, $p = 0,04$; 268 (128; 315) кл/мкл и 344 (226; 499) кл/мкл соответственно, $p = 0,04$. **Заключение**. У пациентов с СД 2 типа развитие ОСН ассоциировано с низким числом лимфоцитов при отсутствии выраженного моноцитарного ответа. У пациентов без диабета развитие ОСН ассоциировано с нарастанием CD16(-) моноцитов и более низким числом CD16(+) ТиНК-клеток.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лимфоциты, натуральные киллеры, острая сердечная недостаточность, субпопуляции моноцитов.

Для цитирования: Лебедева О.К., Ермаков А.И., Гайковая Л.Б. и др. Особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа при инфаркте миокарда с явлениями острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Трансляционная медицина. 2021;8(4):5-17. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-5-17

MONOCYTIC AND LYMPHOCYTIC INFLAMMATORY REACTION DURING MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED WITH ACUTE HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Lebedeva O. K.[1], Ermakov A. I.[2], Gaikovaya L. B.[3], Kukharchick G. A.[2]

[1]Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Saint Martyr Elizabeth City Hospital», Saint Petersburg, Russia
[2]Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:
Lebedeva Olga K.,
St. Elizabeth's City Hospital,
st. Vavilovykh, 14, lit. A, St. Petersburg,
Russia, 195257.
E-mail: olga.k.lebedeva.88@gmail.com.

Received 07 July 2021; accepted 14 October 2021.

Abstract

Background. The processes of inflammation and repair in the area of myocardial infarction (MI) are carried out and regulated by various populations of immune cells, including monocytes, lymphocytes, and NK-cells. The success of myocardial recovery after infarction and the risk of developing acute heart failure (AHF) depend on their adequate interaction. The presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), in which chronic low-gradient inflammation occurs, can affect the monocytic and lymphocytic response in MI, which may contribute to the development of AHF. **Objective**. to assess the features of monocytic and lymphocytic responses in patients with MI T2DM complicated by the development of AHF. **Design and methods**. The study included 121 patients with MI T2DM (38 of them with AHF). The control group included 59 patients without diabetes mellitus (including 13 patients with AHF). For all patients within 1 day, on days 3, 5 and 12 of MI, the total number of monocytes and lymphocytes, the monocytes-to-lymphocytes ratio (MLR), subpopulations of monocytes and T-lymphocytes with NK cells (T&NK-cells) were determined by flow cytometry. **Results**. In patients with T2DM, the number of monocytes of different subpopulations did not differ depending on the development of AHF. In patients without T2DM with MI, complicated by AHF, compared with patients without AHF, on day 3, the number of CD14(+)CD16(-)monocytes was higher: 1018 (824; 1144) vs 593 (557; 677) cells/μL, p <0,01, and on days 3 and 5, the number of CD16(+) T&NK-cells was lower: 122 (95; 275) cells/μL and 307 (220; 406) cells/μL, respectively (p = 0,03); (117 (61; 228) and 437 (408; 545) cells/μL, respectively, p < 0,01. On the 12th day of MI in patients with T2DM and AHF lymphocytes and CD16(+)T&NK-cells counts were lower in comparison with patients without AHF: 1856 (1245; 1975) cells/μL and 2294 (1827; 2625) cells/μL, respectively, p = 0,04; 268 (128; 315) cells/μL and 344 (226 ; 499) cells/μL, respectively, p = 0,04. **Conclusion**. In patients with T2DM, the development of AHF is associated with a low number of lymphocytes in the absence of a pronounced monocytic response. In non-diabetic patients, the development of AHF is associated with an increase in CD16(-)monocytes and a lower number of CD16 (+) T&NK-cells.

Key words: acute heart failure, lymphocytes, monocyte subpopulations, myocardial infarction, natural killer cells.

For citation: Lebedeva OK, Ermakov AI, Gaikovaya LB, et al. Monocytic and lymphocytic inflammatory reaction during myocardial infarction complicated with acute heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Translational Medicine. 2021;8(4):5-17. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-4-5-17

Список сокращений: иКДОЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСОЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МЛО — моноцитарно-лимфоцитарное отношение, НК-клетки — клетки натуральные киллеры, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, ТиНК-клетки — Т-лимфоциты и НК-клетки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Введение

При инфаркте миокарда (ИМ) за первоначальной провоспалительной реакцией, развивающейся в ответ на повреждение, следует репаративная фаза, которая характеризуется образованием коллагена и формированием рубцовой ткани. Переход между этими двумя этапами определяется тонко регулируемым и достаточно сложным взаимодействием между многочисленными участниками воспалительного процесса: кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и интерстицием в миокарде и компонентами иммунного ответа (в том числе нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами и натуральными киллерами) [1].

Перекрестное взаимодействие между натуральными киллерами (НК-клетками) и моноцитами, которое осуществляется через петлю амплификации передачи сигналов — маркер транскрипции T-bet/интерферон-гамма/интерлейкин-12 вызывает взаимную активацию клеток натуральных киллеров (НК-клеток) и моноцитов и способствует привлечению воспалительных клеток к участкам некроза [2]. НКТ-клетки [субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры НК-клеток (CD16, CD56) и Т-клеточные дифференцировочные антигены (CD3, CD4, CD8)], являясь регуляторами иммунного ответа, подобно гранулоцитам и НК-клеткам, одними из первых реагируют на повреждение [3]. Анализ результатов многих исследований, касающихся свойств и функций различных субпопуляций моноцитов и лимфоцитов, а также их активного участия в ходе обеих фаз воспалительной реакции после ИМ, привел к возникновению гипотезы о том, что эти клетки могут играть роль в дезадаптивном ремоделировании левого желудочка (ЛЖ) и развитии сердечной недостаточности [4].

По современным представлениям, в организме человека определяется по меньшей мере два подтипа моноцитов, которые различаются фенотипически по экспрессии рецепторов CD14 и CD16 [5]. Преобладающим подтипом являются так называемые «классические» моноциты (“classical” monocytes), экспрессирующие на своей поверхности высокий уровень CD14 и не экспрессирующие CD16 (CD14++/CD16-). По данным некоторых авторов, у здоровых молодых индивидуумов они составляют свыше 93 % от всех моноцитов периферической крови. При этом 3 % моноцитов экспрессируют на своей поверхности CD16 и очень низкий уровень CD14 — это так называемые «неклассические» моноциты (“nonclassical” monocytes, CD14+/CD16+) [6].

У людей старшего возраста или у пациентов с хроническим воспалением процент моноцитов с фенотипом CD14++/CD16- снижается, при этом доля субпопуляции CD14+/CD16+ моноцитов может увеличиваться до 20 %. Особую когорту представляют собой пациенты с ИМ и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), при котором имеет место хроническое низкоградиентное воспаление. Однако исследования в данной группе пациентов немногочисленны.

Целью настоящего исследования было оценить изменения числа лимфоцитов, моноцитов и их субпопуляций при развитии острой сердечной недостаточности (ОСН) при ИМ у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование был включен 121 пациент с ИМ и СД 2 типа. В контрольную группу вошли 59 пациентов с ИМ без СД 2 типа. Течение ИМ у 38 пациентов (31 %) с СД 2 типа и у 13 пациентов (22 %) из группы контроля осложнилось развитием ОСН II-IV классов по Killip. Все пациенты с гипергликемией были проконсультированы эндокринологом, выполнялись контроль гликемии в динамике и исследование гликированного гемоглобина.

Всем пациентам помимо стандартного лабораторного обследования определяли общее число лимфоцитов, общее число моноцитов и их субпопуляции на 1 сутки (после чрескожного коронарного вмешательства), на 3-и, 5 и 12 сутки ИМ.

Определение относительного количества моноцитов выполнялось на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA) с использованием единых настроек прибора для всех образцов. Протокол выделения субпопуляционного состава моноцитов осуществляли с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5.1) в следующей панели: CD14-FITC/CD45-PC5/CD16-PE. Для исключения дебриса порог чувствительности устанавливали по прямому (FSC) и боковому (SSC) светорассеива-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 180)

Показатель	Сахарный диабет 2 типа n = 121			Без диабета n = 59		
	ИМ с ОСН Killip II-IV N = 38	ИМ без ОСН n = 83	p	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 13	ИМ без ОСН n = 46	p
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	76 (64; 80)	68,5 (62; 76)	0,01	64 (58; 70)	61 (52; 67)	0,24
Мужчины, n (%)	15 (39)	45 (54)	0,27	10 (77)	33 (72)	0,99
Женщины, n (%)	23 (61)	38 (46)	0,27	3 (23)	13 (28)	0,99
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	13 (34)	46 (55)	0,06	10 (77)	29 (64)	0,51
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	36 (30; 42)	41 (35; 45)	0,01	34 (30; 40)	45 (41; 55)	<0,01
иКДОЛЖ, мл/м^2, Me (Q25; Q75)	70 (55; 76)	68 (56; 82)	0,95	80 (64; 110)	64 (53; 76)	0,11
иКСОЛЖ, мл/м^2, Me (Q25; Q75)	41 (34; 49)	36 (29; 52)	0,50	48 (38; 71)	34 (26; 43)	0,02
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	14,50 (10,70; 19,50)	11,60 (8,20; 15,50)	0,01	7,70 (6,90; 9,50)	7,05 (6,20; 8,40)	0,23

нию, а также по SSC и CD45. Популяцию моноцитов выделяли по совокупному включению клеток в моноцитарные регионы на гистограммах FSC/SSC, SSC/CD45 и SSC/CD14. В каждом образце анализировали не менее 3000 моноцитов.

По уровню экспрессии рецепторов CD14 и CD16 моноциты распределяли на две субпопуляции CD14(++)CD16(-) («классические» CD16(-) моноциты) и CD14dimCD16(+) («неклассические» CD16(+) моноциты). Количество моноцитов в каждой из субпопуляций выражали в процентах по отношению к общему количеству моноцитов, которое принимали за 100 %. Абсолютное количество моноцитов рассчитывали по данным общего содержания лейкоцитов в периферической крови, полученным на автоматическом гематологическом анализаторе LH-750 (Beckman Coulter, USA).

Среди лимфоцитов, с использованием панели реагентов “CytoDiff”® (Beckman Coulter, США), представляющего собой 5-цветную комбинацию из 6-и моноклональных антител, дифференцировали объединенную группу Т-лимфоцитов и НК-клеток (ТиНК-клетки), в которой, в зависимости от уровня экспрессии CD16, выделяли CD16(+) ТиНК-клетки и CD16(-) ТиНК-клетки.

На всех этапах исследования определяли моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО): отношение общего числа моноцитов к общему числу лимфоцитов.

Всем пациентам в 1 сутки ИМ выполняли эхокардиографию с определением фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и индексированных с учетом площади поверхности тела показателей конечно-диастолического (иКДОЛЖ) и конечно-систолического (иКСОЛЖ) объемов ЛЖ.

Статистический анализ проводился с применением пакетов STATISTICA 10.0, MedCalc 18.11.3. Применены непараметрические методы статистики: критерий Манна–Уитни, таблицы сопряженности 2 × 2, корреляционный анализ Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе СД 2 типа пациенты с ОСН были старше пациентов без ОСН. Гендерных различий в зависимости от развития ОСН в обеих группах выявлено не было (табл. 1).

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST встречался одинаково часто у больных с ОСН и без ОСН в обеих группах. Большинству пациентов была выполнена реваскуляризация миокарда (стентирование или баллонная ангиопластика) в первые сутки ИМ: в группе пациентов с СД 2 типа 104 пациента (86 %), в группе без диабета 57 пациентов (97 %), $p = 0,06$.

Обращают на себя внимание закономерно более высокие значения иКСОЛЖ в группе контроля у пациентов с ОСН по сравнению с больными

Таблица 2. Субпопуляции моноцитов у больных ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОСН (n = 180)

Показатель	Сахарный диабет 2 типа n = 121			Без диабета n = 59		
	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 38	ИМ без ОСН n = 83	p	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 13	ИМ без ОСН n = 46	p
Моноциты, 1 сут., кл/мкл	921,14 (459,24; 1083)	778,42 (553,08; 945,87)	0,80	577,9 (491,18; 712,8)	691,2 (485,05; 991,38)	0,86
Моноциты, 3 сут., кл/мкл	796,07 (613,41; 962,52)	694,68 (551,61; 875,22	0,36	1104,04 (893,88; 1203,09)	649,88 (622,43; 780,36)	<0,01
Моноциты, 5 сут., кл/мкл	765,85 (576,09; 835,56)	727,66 (526,74; 861,14)	0,83	823,73 (728,56; 1007,6)	625,99 (502,74; 854,4)	0,14
Моноциты, 12 сут., кл/мкл	497,15 (385,56; 741,65)	555,13 (445,68; 669,57)	0,63	780,50 (438,74; 1087,70)	595,18 (471,06; 680,06)	0,14
CD16(-) моноциты, 1 сут., кл/мкл	795,53 (410,29; 1029,8)	746,63 (505,92; 897,07)	0,91	544,58 (463,3; 621)	644,1 (462,16; 945,46)	0,912
CD16(-) моноциты, 3 сут., кл/мкл	712,80 (556,83; 863,28)	640,08 (494,7; 795,8)	0,37	1017,74 (823,68; 1143,59)	592,9 (557,44; 677,04)	<0,01
CD16(-) моноциты, 5 сут., кл/мкл	691,05 (513,93; 775,17)	691,65 455,07; 790,5)	0,93	685,95 (647,36; 966,9)	573 (467,6; 744,96)	0,26
CD16(-) моноциты, 12 сут., кл/мкл	468,94 (344,61; 637)	506,64 (408,75; 603,9)	0,63	725,68 (376,6; 1270,12)	561,64 (443,7; 641,28)	0,17
CD16(+) моноциты, 1 сут., кл/мкл	42,56 (35,7; 54,12)	42,85 (33,95; 67,9)	0,93	35,93 (21,84; 91,8)	47,66 (23,6; 62,1)	0,85
CD16(+) моноциты, 3 сут., кл/мкл	59,16 (43,55; 76,36)	58,14 (51,00; 89,7)	0,76	67,35 (59,5; 70,2)	56,98 (46,74; 91,76)	0,58
CD16(+) моноциты, 5 сут., кл/мкл	62,16 (60,39; 74,8)	58,65 (37,95; 75,21)	0,65	71,76 (46,2; 89,76)	56,64 (39,53; 93,6)	0,52
CD16(+) моноциты, 12 сут., кл/мкл	36,45 (24,4; 104,65)	45,10 (32,03; 72,08)	0,97	67,55 (19,6; 75,71)	44,14 (23; 53,12)	0,25

без ОСН, в то время как у пациентов с СД 2 типа значимых различий по иКСОЛЖ в зависимости от развития ОСН не выявлено (табл. 1).

В группе пациентов с СД 2 типа при развитии ОСН наблюдалась более выраженная гипергликемия. При этом уровень гликированного гемоглобина существенно не различался: 7,05(5,90; 8,60) % у пациентов без ОСН и 7,55(6,76; 8,63) % у пациентов с ОСН, p = 0,15.

В группе пациентов без диабета с ОСН и без ОСН уровень гликемии в зависимости значимо не различался. Стрессорная гипергликемия (повышение уровня глюкозы выше 6,1 ммоль/л) выявлялась одинаково часто среди пациентов без диабета с ОСН [12 (92 %) случаев] и без ОСН [35 (76 %) случаев], p = 0,2.

Мы проанализировали общее число моноцитов, а также число классических CD16(-) и неклас-

Таблица 3. Субпопуляции лимфоцитов и НК-клеток у больных ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОСН (n = 180)

Показатель	Сахарный диабет 2 типа n = 121			Без диабета n = 59		
	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 38	ИМ без ОСН n = 83	p	ИМ с ОСН Killip II-IV n = 13	ИМ без ОСН n = 46	p
Лимфоциты, 1 сут., кл/мкл	1683(1184,84; 1957,5)	2019,88 (1438,14; 2626,44)	0,21	1520,37 (678,96; 1855,79)	1970,48 (1513,68; 2180,4)	0,24
Лимфоциты, 3 сут., кл/мкл	1404,90 (1015; 2731,54)	1826,20 (1234,44; 2351,24)	0,53	1449,27 (1252,5; 2250,13)	2254,39 (1816,08; 2456,8)	0,13
Лимфоциты, 5 сут., кл/мкл	1374,18 (1169,19; 1826,65)	2082,62 (1513,4; 2762,78)	0,20	1416,39 (1200,1; 1714,72)	2219,58 (1977,09; 2576,1)	<0,01
Лимфоциты, 12 сут., кл/мкл	1856,39 (1245,24; 1974,57)	2294,02 (1826,535; 2624,775)	0,04	2090,94 (1658,01; 2463,975)	2322,30 (1871,19; 2572,62)	0,42
CD16(-) ТиНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	1196,37 (775,2; 1385,5)	1472,79 (1072,50; 1917,57	0,22	1250,12 (482,04; 1368,06)	1370,75 (913,72; 1673,48)	0,40
CD16(-) ТиНК-клетки, 3 сут., кл/мкл	1088,71 (781,22; 1935,84)	1227,20 (856,71; 1787,1)	0,53	1105,65 (906; 1679,92)	1670,28 (1361,64; 1847,46)	0,24
CD16(-) ТиНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	1026,75 (858,33; 1186,6)	1438,49 (961,17; 1890,53)	0,23	1130,10 (1094,5; 1502,48)	1610,4 (1337,25; 1858,14)	0,09
CD16(-) ТиНК-клетки, 12 сут., кл/мкл	1313,08 (954,11; 1521,34)	1737,18 (1182,41; 1982,7)	0,13	1751,40 (1162,5; 2295,03)	1656,27 (1320,6; 1954,72)	0,68
CD16(+) ТиНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	205,20 (99,54; 245,1)	228,720 (180,84; 294)	0,12	148,25 (85,6; 333,72)	227,44 (185,76; 261,58)	0,31
CD16(+) ТиНК-клетки, 3 сут., кл/мкл	213,73 (109,18; 352,59)	270,81 (151,2; 329,12)	0,23	121,51 (94,38; 274,5)	306,80 (219,78; 405,72)	0,03
CD16(+) ТиНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	179,82 (125,73; 274,55)	326,4 (183,6; 413,22)	0,13	116,81 (60,5; 228,47)	437,41 (408; 545,25)	<0,01
CD16(+) ТиНК-клетки, 12 сут., кл/мкл	267,91 (127,6; 315,12)	344,15 (226,35; 499,41)	0,04	289,80 (123,52; 346,5)	337,91 (255,75; 437,58)	0,27

сических CD16(+) моноцитов у больных СД 2 типа в разные сроки ИМ с осложненным ОСН течением заболевания и без развития ОСН (табл. 2).

У всех пациентов с ИМ в течение первых 5 суток содержание моноцитов в крови находилось в пределах референтных значений (для мужчин — 473–1375 кл/мкл; для женщин — 495–1158 кл/мкл) [7]. Несмотря на тенденцию к более высоким показателям общего числа моноцитов в 1 сутки ИМ у пациентов с СД 2 типа [921 (459; 1083) кл/мкл в группе с ОСН и 778 (553; 945) кл/мкл в группе без ОСН] по сравнению с пациентами без диабета [578 (491; 713) кл/мкл в группе с ОСН и 691 (485; 991) кл/мкл в группе без ОСН], мы не выявили значимых различий между группами, p > 0,05 (табл. 2). У пациентов с ИМ и СД 2 типа общее количество моноцитов, уровень классических и неклассических моноцитов на протяжении наблюдения суще-

Таблица 4. Моноцитарно-лимфоцитарное отношение у больных ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОСН, Me (Q25; Q75), n = 180

n Показатель	Сахарный диабет 2 типа		p	Без диабета		p
	ОСН Killip II-IV n = 38	Без ОСН n = 83		ОСН Killip II-IV n = 13	Без ОСН n = 46	
МЛО, 1 сут.	0,50 (0,30; 0,61)	0,40 (0,25; 0,55)	0,63	0,48 (0,33; 0,83)	0,39 (0,32; 0,54)	0,64
МЛО, 3 сут.	0,58 (0,31; 0,81)	0,40 (0,34; 0,52)	0,17	0,72 (0,49; 1,06)	0,37 (0,27; 0,40)	<0,01
МЛО, 5 сут.	0,42 (0,42; 0,72)	0,31 (0,26; 0,49)	0,35	0,51 (0,35; 0,84)	0,27 (0,24; 0,37)	0,02
МЛО, 12 сут.	0,34 (0,24; 0,44)	0,25 (0,21; 0,33)	0,24	0,39 (0,23; 0,47)	0,24 (0,19; 0,33)	0,19

ственно не различались в зависимости от развития ОСН (табл. 2).

При оценке моноцитарного ответа в разных возрастных группах пациентов с СД 2 типа было выявлено, что у пациентов старше 75 лет развитие ОСН было ассоциировано с более низкими значениями CD16(+) моноцитов в 1 сутки ИМ по сравнению с пациентами без ОСН: 40(31;51) vs 62(44; 68) кл/мкл, p = 0,027. Среди пациентов с молодого и пожилого возраста значимых различий не выявлено.

Следует обратить внимание на изменение соотношения классических и неклассических моноцитов на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов с СД с ОСН на 1 и 3 сутки наблюдения процентное содержание классических моноцитов составило 85 и 89 % соответственно, а неклассических моноцитов — 5 и 7 % соответственно. В дальнейшем процент классических моноцитов повышался, а неклассических — был на высоком уровне (8 % на 5 день и 7,7 % — на 12 день).

У пациентов без диабета к 3 суткам ИМ, осложненного ОСН, медианные значения общего числа моноцитов достигали 1104 (894; 1203) кл/мкл, что было значительно выше, чем у пациентов без диабета и без ОСН [650 (622; 780 кл/мкл), p < 0,01]. При оценке субпопуляций моноцитов было определено, что эти изменения у пациентов из группы контроля с ОСН происходили прежде всего за счет увеличения количества CD16(-) моноцитов, уровень которых на 3 сутки ИМ был также выше по сравнению с пациентами без ОСН: 1018 (824; 1144) и 593 (557; 677) кл/мкл соответственно, p < 0,01 (табл. 2).

В группе контроля у больных с ОСН только к 5 суткам ИМ процентное содержание классических моноцитов снижалось до 83 %, а неклассических моноцитов — повышалось до 8,7 %. При этом доля неклассических моноцитов от общего числа моноцитов была выше 3 % у всех пациентов с ИМ не зависимо от срока наблюдения.

Мы проанализировали изменения общего числа лимфоцитов, CD16(-) ТиНК-клеток CD16(+) ТиНК-клеток у пациентов, включенных в исследование (табл. 3).

У пациентов без диабета уже на 3 сутки ИМ при развитии ОСН регистрировались более низкие показатели CD16(+)ТиНК-клеток по сравнению с пациентами без ОСН: 122 (95; 275) кл/мкл и 307 (220; 406) кл/мкл соответственно (p = 0,03). На 5 сутки в группе контроля у больных с ОСН по сравнению с пациентами без ОСН значимо ниже было общее число лимфоцитов [1416 (1200; 1715) кл/мкл и 2220 (1977; 2576) кл/мкл соответственно, p < 0,01], и также содержание CD16(+) ТиНК-клеток [117 (61; 228) и 437 (408; 545) кл/мкл соответственно, p < 0,01] (табл. 3).

У пациентов с СД 2 типа общее число лимфоцитов и субпопуляций ТиНК-клеток в 1–3 сутки ИМ в зависимости от развития ОСН не различалось (табл. 3). Но на 12 сутки ИМ у больных с ОСН в группе СД 2 типа наблюдалось более низкое количество лимфоцитов и CD16(+) ТиНК-клеток по сравнению с пациентами без ОСН: 1856 (1245; 1975) кл/мкл и 2294 (1827; 2625) кл/мкл соответственно, p = 0,04; 268 (128; 315) кл/мкл и 344 (226; 499) кл/мкл соответственно, p = 0,04 (табл. 3).

Важно отметить, что при сравнении пациентов с неосложненным течением ИМ с СД 2 типа и без него у пациентов с СД 2 типа число CD16(+) ТиНК-клеток было ниже, чем у больных без диабета: 326 (184; 413) и 437 (408; 545) кл/мкл соответственно, p = 0,009.

Таблица 5. Коэффициент корреляции между показателями системы моноцитов и лимфоцитов и характеристиками объема и сократительной способности ЛЖ в группе пациентов с ИМ и СД 2 типа, коэффициент Спирмена, n = 121

Показатель	ФВ ЛЖ, %	иКДОЛЖ, мл/м^2	иКСОЛЖ, мл/м^2
Общее число моноцитов, 5 сут., кл/мкл	0,183	–0,609*	–0,527
CD16(-) моноциты, 5 сут., кл/мкл	0,325	–0,655*	–0,645*
CD16(+) моноциты, 1 сут., кл/мкл	–0,515*	0,240	0,424
Общее число лимфоцитов, 1 сут., кл/мкл	0,462*	–0,398	–0,314
Общее число лимфоцитов, 3 сут., кл/мкл	0,288	–0,471*	–0,456*
Общее число лимфоцитов, 5 сут., кл/мкл	0,206	0,664*	0,482
Общее число лимфоцитов, 12 сут., кл/мкл	0,354*	–0,112	–0,322
CD16(-) ТиНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	0,521*	–0,363	–0,327
CD16(-) ТиНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	0,089	0,682*	0,636*
CD16(-) ТиНК-клетки, 12 сут., кл/мкл	0,364*	–0,121	–0,325
CD16(+) ТиНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	0,049	–0,385	–0,345
МЛО, 1 сут.	–0,479*	0,275	0,244
МЛО, 3 сут.	–0,310	0,457*	0,434*
МЛО, 5 сут.	–0,065	–0,791*	–0,573

Примечание: * — $p < 0,05$.

У больных СД 2 типа МЛО не различалось в зависимости от развития ОСН. У пациентов без СД 2 типа с ОСН на 3 и 5 сутки ИМ значения МЛО были выше по сравнению с пациентами без ОСН из этой группы больных (табл. 4).

В настоящем исследовании у пациентов без диабета не выявлено значимых корреляционных взаимосвязей между субпопуляциями моноцитов, МЛО и показателями сократительной способности миокарда и объема ЛЖ. У больных из группы контроля между количеством CD16(-) ТиНК-клеток на 12 день и ФВ ЛЖ выявлена отрицательная корреляционная зависимость (коэффициент Спирмена = –0,403, $p < 0,05$).

У пациентов с СД 2 типа выявлена отрицательная корреляционная зависимость между количеством CD16(+) моноцитов в 1 сутки и ФВ ЛЖ, а также общим числом моноцитов и CD16(-) моноцитов на 5 сутки и иКДОЛЖ и иКСОЛЖ (табл. 5). Также в этой группе больных показатель ФВ ЛЖ положительно коррелировал с общим числом лимфоцитов и CD16(-) ТиНК-клеток на 1 сутки ИМ, а иКДОЛЖ и иКСОЛЖ отрицательно коррелировали с уровнем лимфоцитов на 3 сутки.

К 5 суткам ИМ направленность корреляционной связи меняется: определяются положительные корреляции между иКДОЛЖ и иКСОЛЖ и уровнем лимфоцитов и CD16(-) ТиНК-клеток на 5 сутки. На 5 день ИМ выявлена значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между МЛО и иКДОЛЖ у больных с СД 2 типа.

В связи с тем, что развитие ОСН у пациентов с СД 2 типа ассоциировано с более выраженной гипергликемией, мы оценили корреляционные связи между уровнем глюкозы крови в 1 сутки ИМ и показателями моноцитарного и лимфоцитарного ответа в этой группе пациентов (табл. 6).

У пациентов с СД 2 типа и ОСН выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы при поступлении и коли-

чеством CD16(+) моноцитов и CD16(-) ТиНК клеток в 1 сутки ИМ.

Стрессорная гипергликемия наблюдалась у большинства пациентов без СД. В этой группе больных у пациентов с ОСН выявлены сильные положительные корреляционные зависимости между гликемией при поступлении и числом CD16(-) моноцитов в 1 и 3 сутки ИМ, уровнем CD16(+) лимфоцитов на 3 сутки ИМ, а также сильные отрицательные корреляционные связи между гликемией при поступлении и количеством CD16(+) моноцитов на 3 сутки ИМ и CD16(-) ТиНК-клеток на 5 сутки ИМ.

Обсуждение

В настоящее время накоплены данные о значительной роли моноцитов в развитии воспалительной реакции и репаративных процессов при ИМ [8, 9]. Результаты нашего исследования подтверждают, что у пациентов с ИМ преобладают «классические» CD14(+)CD16(-) моноциты с высокой фагоцитарной активностью, кроме пациентов с СД и ОСН, а во второй фазе (к 5 суткам ИМ) нарастает количество «неклассических» CD16(+) моноцитов. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами других авторов [10].

Наблюдательные исследования на мышах и людях демонстрируют корреляцию между моноцитозом и степенью дисфункции ЛЖ после ИМ. Так, в исследовании Tsujioka H. et al. (2009) было показано, что пиковые уровни циркулирующих CD14(+)CD16(-) моноцитов после ИМ с подъемом сегмента ST отрицательно коррелировали как с заживлением миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии сердца на 7-й день), так и с ФВ ЛЖ через 6 месяцев [11]. Мы оценивали сократительную способность миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии. По полученным результатам не было выявлено корреляционных связей между отдельными субпопуляциями моноцитов и показателями сократительной функции миокарда ЛЖ у пациентов без диабета.

Известно, что активность моноцитов повышается при нарушениях углеводного обмена, поддерживая хроническое воспаление [12]. Однако мы не получили значимых различий между пациентами с СД 2 типа и без диабета по числу моноцитов. Это может быть связано с тем, что тромбоз коро-

Таблица 6. Коэффициент корреляции между показателями системы моноцитов и лимфоцитов и уровнем гликемии при поступлении у пациентов с ИМ с СД 2 типа и без диабета в зависимости от развития ОСН, коэффициент Спирмена

	Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л			
Показатель	**СД 2 типа с ОСН Killip II-IV n = 38**	**СД 2 типа без ОСН n = 83**	**Без диабета с ОСН Killip II-IV n = 13**	**Без диабета и без ОСН n = 46**
Общее число моноцитов, 1 сут., кл/мкл	0,546*	–0,082	0,536	0,525*
CD16(-) моноциты, 1 сут., кл/мкл	0,522	–0,088	0,886*	0,026
CD16(-) моноциты, 3 сут., кл/мкл	0,218	0,487*	0,886*	0,516
CD16(+) моноциты, 1 сут., кл/мкл	0,676*	0,007	0,600	–0,448
CD16(+) моноциты, 3 сут., кл/мкл	–0,005	0,041	–0,900*	0,168
Общее число лимфоцитов, 1сут., кл/мкл	0,253	0,335*	0,143	0,390
CD16(+) ТиНК-клетки, 3 сут., кл/мкл	–0,272	0,041	0,829*	–0,344
CD16(-) ТиНК-клетки, 1 сут., кл/мкл	0,714*	0,315	0,486	0,175
CD16(-) ТиНК-клетки, 5 сут., кл/мкл	0,200	0,391	–0,829*	0,122

Примечание: *— $p < 0,05$.

нарной артерии приводит к более массивному поражению миокарда и ожидаемо более выраженной системной воспалительной реакции, включающей преобладание моноцитов с провоспалительными свойствами и нивелированию различий по этим показателям между группами.

Патогенетические механизмы уменьшения количества CD16(+) ТиНК-клеток в периферической крови при развитии ИМ и ОСН полностью не ясны. Данные об изменении уровня Т-лимфоцитов при ИМ неоднозначны: в одних исследованиях показано значительное увеличение уровня Т-клеток у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [13], в других отсутствие значимых изменений [14]. В то же время большинство авторов связывают снижение уровня НК-клеток и инвариантных НКТ-клеток при острых формах ИБС с их возможным протективным влиянием на миокард, несмотря на экспрессию CD16, являющегося маркером цитотоксичности [15–20]. Снижение численности НК-клеток связывают с подавлением их провоспалительными цитокинами [14], а также возможной повышенной их миграцией в поврежденный миокард [15]. При большем повреждении миокарда и развитии ОСН происходит увеличение миграции субпопуляций лимфоцитов в миокард, таким образом, уровень Т-лимфоцитов и НК-клеток в периферической крови должен снижаться, что согласуется с данными нашего исследования.

Высокий показатель МЛО у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным исследования Chen H., et al. был независимым предиктором госпитальных и отдаленных осложнений. В то же время наличие СД не влияло на показатели МЛО. Однако более высокие показатели МЛО зарегистрированы в группе пациентов с тяжелой ОСН (Killip III или IV) [21]. В нашем исследовании мы также получили результаты, подтверждающие, что у пациентов с тяжелой ОСН показатели МЛО были выше на 3 и 5 сутки ИМ, чем у пациентов с неосложненным течением ИМ среди больных без СД. При СД показатели МЛО также были выше при развитии ОСН, однако не достигли значимых различий. Определенный интерес вызывает тот факт, что значения МЛО имеют тесную корреляционную взаимосвязь с показателями контрактильной способности миокарда ЛЖ.

Проведенный нами корреляционный анализ свидетельствует о том, что у пациентов с СД 2 типа меньшие показатели ФВ ЛЖ и большие значения иКДОЛЖ и иКСОЛЖ ассоциированы с более высоким уровнем CD16(+) моноцитов в 1 сутки ИМ, с одной стороны, и меньшими значениями общего числа лимфоцитов и CD16(-) ТиНК-клеток в 1 и 3 сутки ИМ, с другой стороны. На 5 сутки ИМ более высокие показатели объема ЛЖ ассоциированы, напротив, с меньшим числом CD16(-) моноцитов и большим количеством лимфоцитов, что может быть обусловлено не просто изменением количественного соотношения моноцитов и лимфоцитов, но и сменой их фенотипа к 5 дню ИМ, а также влиянию тяжелой недостаточности кровообращения на течение воспалительной реакции.

Острое повреждение миокарда является мощным фактором стресса и может приводить к стрессорной гипергликемии. Нарушения гемодинамики при развитии ОСН, активация симпатоадреналовой системы влекут за собой быстрое нарастание уровня глюкозы в крови, активацию иммунной системы, с чем согласуются полученные в настоящем исследовании данные. Так, была выявлена высокая частота развития стрессорной гипергликемии у пациентов без диабета вне зависимости от развития ОСН. В этой группе пациентов уровень гликемии коррелировал с числом моноцитов в 1 сутки ИМ, а в группе с ОСН — с уровнем CD16(-) моноцитов с высокой фагоцитарной активностью, которые преобладали в остром периоде ИМ в этой группе больных. Выявленные тенденции, по-видимому, отражают развитие стрессорной реакции на фоне гемодинамических нарушений при ИМ у пациентов без СД.

У пациентов с СД 2 типа развитие ОСН приводило к более выраженной гипергликемии в 1 и 2 сутки ИМ — декомпенсации течения СД — и, в отличие от пациентов без диабета, положительно коррелировал с CD16(+) моноцитами в первые сутки ИМ. При этом CD16(+) моноциты отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ. Полученные данные свидетельствую о наличии патогенетической взаимосвязи между нарушениями моноцитарного ответа, гипергликемией и развитием систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СД 2 типа и ИМ, что соотносится с результатами других исследователей [22].

Таким образом, полученные результаты свидетельствую о наличии у пациентов с СД 2 типа особенностей иммунного ответа, которые ассоциированы с нарушениями сократительной функции миокарда ЛЖ и развитием ОСН. Определение показателей моноцитарного и лимфоцитарного ответа могут иметь у пациентов СД 2 типа особую значимость в установлении риска развития осложнений ИМ, постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ. Выявленные признаки взаимосвязи нарушений углеводного обмена и моноцитарно-лимфоцитарной системы возвращают к вопросу

о значимости адекватной гипогликемической терапии в профилактике сердечно-сосудистых событий и осложнений ИМ, с одной стороны, и возможного воздействия иммунных нарушений на ответ на сахароснижающую терапию — с другой.

Заключение

В целом, развитие ОСН у пациентов с СД 2 типа ассоциировано с более низким числом лимфоцитов при отсутствии выраженного моноцитарного ответа. Развитие ОСН у пациентов без диабета ассоциировано с моноцитарно-лимфоцитарным расхождением на 3–5 сутки ИМ: нарастанием моноцитоза главным образом за счет CD14(+)CD16(-) моноцитов, с одной стороны, и более низким общим числом лимфоцитов и CD16(+) ТиНК-клеток — с другой, что не наблюдается у пациентов с СД 2 типа. Полученные данные не позволяют исключить протективную роль Т-лимфоцитов и НК-клеток в клиническом течении ИМ и говорят о существенном влиянии CD16(+) и CD16(-) ТиНК-клеток на процессы регуляции моноцитарного ответа и воспалительной реакции в целом.

Развитие ИМ сопровождается стрессорной гипергликемией. У пациентов с СД 2 типа и ОСН гипергликемия коррелирует с CD16(+) моноцитами с провоспалительным фенотипом в 1 сутки ИМ, что в свою очередь ассоциировано с более выраженными нарушениями сократимости ЛЖ, что может свидетельствовать о патогенетической взаимосвязи нарушений иммунного ответа при ИМ, гипергликемии и нарушений контрактильной функции миокарда ЛЖ с формированием порочного круга. С практической точки зрения это может говорить о преимуществах тщательного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа при развитии ИМ, учитывая возможное благоприятное воздействие на регуляцию иммунного ответа и предотвращение дезадаптивного ремоделирования ЛЖ в этой группе пациентов.

Результаты нашего исследования показывают необходимость дальнейшего изучения субпопуляций моноцитов, лимфоцитов и НК-клеток как предикторов осложнений и неблагоприятного прогноза при ИМ, в том числе в разных возрастных группах пациентов, для разработки шкал риска, поиска точек приложения терапевтического воздействия на иммунные механизмы при развитии ОСН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/ References

1. Ong S-B, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2018;186:73–87. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
2. Knorr M, Münzel T, Wenzel P. Interplay of NK cells and monocytes in vascular inflammation and myocardial infarction. Front Physiol. 2014;5:295. DOI: 10.3389/fphys.2014.00295.
3. Akinfieva OV, Bubnova LN, Bessmeltsev SS. NKT cells: characteristic features and functional significance in the immune response regulation. Oncohematology. 2010;4:39-47. In Russian [Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. NKT-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа. Онкогематология. 2010;4:39-47].
4. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, et al. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1101–1112. DOI: 10.1093/cvr/cvz336.
5. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. J Leukoc Biol. 2007;81(3):584–592. DOI: 10.1189/jlb.0806510.
6. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, et al. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. J Immunol. 2011;186(3):1809–1815. DOI: 10.4049/jimmunol.1001866.
7. Lugovskaya SA, Dyukov FA, Naumova EV, et al. The Use of Multicolor Flow Cytofluorometry in White Blood Cell Differential: HematoFlow Conception. Clinical oncohematology. 2018;11(4):319–25. In Russian [Луговская С.А., Дюков Ф.А., Наумова Е.В. и др. Использование многоцветной проточной цитофлюориметрии в дифференциальном подсчете лейкоцитов: концепция HematoFlow. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.2018;11(4):319-325. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-319-325].
8. Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. Circulation. 2010;121(22):2437–2445. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346.
9. Arfvidsson J, Ahlin F, Vargas KG, et al. Monocyte subsets in myocardial infarction: A review. Int J Cardiol. 2017;231:47–53. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.182.
10. Narasimhan PB, Marcovecchio P, Hamers AAJ, et al. Nonclassical monocytes in health and disease annual review of immunology. 2019;37:439–456. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053119.
11. Tsujioka H, Imanishi T, Ikejima H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2009;54(2):130–138. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.021.
12. Verweij SL, Duivenvoorden R, Stiekema LCA, et al. CCR2 expression on circulating monocytes is associated with arterial wall inflammation assessed by 18F-FDG PET/CT in patients at risk for cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2018;114(3):468–475. DOI: 10.1093/cvr/cvx224.
13. Belenkova YuA, Karetnikova VN, Dyachenko AO, et al. Efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with st elevation myocardial infarction and impaired glucose tolerance or diabetes mellitus.

Kardiologiia. 2014;11(54):4-10. In Russian [Беленькова Ю.А., Каретникова В.Н., Дяченко А.О. и др. Эффективность чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Кардиология. 2014;11(54):4-10. DOI: 10.18565/cardio.2014.11.4-10].

14. Jabir NR, Firoz CK, Ahmed F, et al. Reduction in CD16/CD56 and CD16/CD3/CD56 Natural Killer Cells in Coronary Artery Disease. Immunol Invest. 2017;46(5):526–535. DOI: 10.1080/08820139.2017.1306866.

15. Novak J, Dobrovolny J, Tousek P, et al. Potential role of invariant natural killer T-cells in outcomes of acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2015;187:663–665. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.398.

16. Heine GH, Ulrich C, Seibert E, et al. CD14(++) CD16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. Kidney Int. 2008;73(5):622-629. DOI: 10.1038/sj.ki.5002744.

17. Mandelboim O, Malik P, Davis DM, et al. Human CD16 as a lysis receptor mediating direct natural killer cell cytotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(10):5640–5644. DOI: 10.1073/pnas.96.10.5640.

18. Schlitt A, Heine GH, Blankenberg S, et al. CD14+CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels. Thromb Haemost. 2004;92(2):419–424. DOI: 10.1160/th04-02-0095.

19. Yeap WH, Wong KL, Shimasaki N, et al. CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes. Sci Rep. 2016;6:34310. DOI: 10.1038/srep34310.

20. Zhang Y, Boesen CC, Radaev S, et al. Crystal structure of the extracellular domain of a human FcγRIII. Immunity. 2000;13(3):387–395. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)00038-8.

21. Chen H, Li M, Liu L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Medicine (Baltimore). 2019;98(26):e16267. DOI: 10.1097/MD.0000000000016267.

22. Lu W, Zhang Z, Fu C, et al. Intermediate monocytes lead to enhanced myocardial remodelling in STEMI patients with diabetes. Int Heart J. 2015;56(1):22–28. DOI: 10.1536/ihj.14-174.

Информация об авторах:

Лебедева Ольга Константиновна, кардиолог, врач функциональной диагностики, СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»;

Ермаков Алексей Игоревич, аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Гайковая Лариса Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Author information:

Lebedeva Olga K., Physician, Functional Diagnostics Department of the St. Elizabeth's City Hospital;

Ermakov Alexey I., Graduate Student of the Department of Laboratory Medicine and Genetics of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Gaikovaya Larisa B., Dr. Sc., Associated Professor, Head of the Department of Biological and General Chemistry named after V.V. Sokolovsky, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov;

Kukharchik Galina A., Dr. Sc., Professor of Cardiology Department, Dean Faculty of Medicine of the Institute of Medical Education of the, Almazov National Medical Research Centre.